

**Période d'embargo: jusqu'au lundi 12 Octobre 2015 ( 15h00 EDT).**

**Contact presse:** Katherine Unger Baillie au (1) 215 898 9194 ou par email: [kbailie@upenn.edu](mailto:kbailie@upenn.edu)

(Traduit de l'anglais par William Beltran)

## **Une étude de l'Université de Pennsylvanie démontre l'arrêt de la perte de vision chez des chiens atteints d'un stade avancé de rétinite pigmentaire liée à l'X.**

Le 12 Octobre 2015

Il y a trois ans, une équipe de chercheurs de l'Université de Pennsylvanie rapportait avoir réussi à traiter des chiens atteints de rétinite pigmentaire liée au chromosome X (RPLX), une maladie rétinienne héréditaire qui conduit à la cécité. Cette même équipe vient maintenant de démontrer chez le chien que le traitement est efficace sur le long terme, et cela même lorsque le traitement est initié lorsque 50% ou plus des photorécepteurs ont déjà été détruits.

Du fait que cette maladie chez l'homme s'apparente à celle de ces chiens, les résultats de cette étude suggèrent qu'un tel traitement pourrait se révéler efficace chez l'homme, et permettent donc d'initier des études de sécurité en vue d'éventuels essais cliniques.

«En 2012, nous avons démontré que cette thérapie génique était efficace si elle était administrée avant ou immédiatement après le déclenchement de la mort des photorécepteurs » explique William A. Beltran, Professeur Associé en ophtalmologie à l'école vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie et co-directeur de cette étude. « Ces résultats étaient bien évidemment très encourageants. En démontrant que l'effet du traitement est durable, même lorsque nous intervenons à des stades intermédiaires ou tardifs de la maladie, nous avons fait un réel pas de plus en avant, ».

« Il s'agit chez l'homme d'une dégénérescence rétinienne très sévère et très précoce qui débute au cours des deux premières décennies de vie » précise Artur V. Cideciyan, Professeur de recherche en ophtalmologie au Scheie Eye Institute de l'école Perelman de Médecine de l'Université de Pennsylvanie, et co-directeur de cette étude. « C'est parce que la progression de cette maladie chez le chien s'apparente parfaitement à la progression de celle de l'homme que ces résultats permettent d'espérer qu'un traitement similaire sera efficace chez des patients humains. »

Ce travail a été le fruit d'une collaboration entre les Prof. Beltran et Cideciyan mais aussi avec Samuel G. Jacobson, Professeur d'ophtalmologie au Scheie Eye Institute, et Gustavo D. Aguirre, Professeur de génétique et d'ophtalmologie à l'école vétérinaire et auteur principal de l'étude. Les chercheurs de l'Université de Pennsylvanie ont établi depuis de longues années un

partenariat avec une équipe de l'Université de Floride dirigée par William Hauswirth, Professeur d'ophtalmologie à l'école de médecine.

Les résultats de leurs travaux paraissent aujourd'hui dans le journal *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

La rétinite pigmentaire liée au chromosome X (RPLX) est causée principalement par des mutations dans le gène *RPGR*, et conduit inéluctablement à une baisse progressive de la fonction visuelle dès le jeune âge. Etant donné qu'il s'agit d'une maladie récessive liée au chromosome X, elle affecte de manière prépondérante les enfants et adultes de sexe masculin. Il s'agit d'une des formes les plus communes de dégénérescences rétiniennes héréditaires.

En dépit de nombreux travaux de recherche, la fonction de la protéine RPGR est encore mal élucidée. Il semblerait qu'elle joue un rôle au niveau du cil connecteur, une structure présente aussi bien dans les bâtonnets que les cônes, les deux types de cellules photoréceptrices qui permettent respectivement la vision en faible et forte luminosité.

Chez les patients atteints de RPLX, les photorécepteurs dégénèrent progressivement et finissent par mourir. Pour contrer cet événement la thérapie génique que l'équipe de l'Université de Pennsylvanie avait utilisée lors des travaux ultérieurs, consiste à injecter dans l'espace sous-rétinien un vecteur viral transportant une copie normale du gène *RPGR*.

Dans cette nouvelle publication, l'équipe de chercheurs rapporte que lorsque cette même thérapie génique est administrée à des chiots de 5 semaines, la mort des photorécepteurs est stoppée et la fonction visuelle maintenue au-delà d'une période de 3 ans.

En employant le même vecteur viral et une approche similaire, l'étude est allée encore plus loin: en initiant le traitement à deux stades plus tardifs : à 12 semaines d'âge, que les chercheurs qualifie de « stade intermédiaire » puisqu'environ 40% des photorécepteurs sont déjà morts, et à 26 semaines d'âge (appelé « stade tardif ») quand 50% ou plus des bâtonnets et cônes ont dégénéré.

Du fait du stade avancé de la dégénérescence rétinienne, les chercheurs étaient préoccupés par le risque d'un détachement permanent de la rétine suite à l'injection sous-rétinienne ou d'une toxicité potentielle causée par le virus.

« Nous avons passé beaucoup de temps à nous assurer que le gène thérapeutique était bien contrôlé tant sur le plan du site que sur le moment de son expression » commente Aguirre. « Et heureusement, nous avons observé que le traitement semble être bien toléré par la rétine ».

En employant des techniques non-invasives d'examen oculaire couramment utilisées chez les patients telles que l'électrorétinographie et de l'imagerie médicale appelée tomographie par cohérence optique, les chercheurs ont observé un arrêt significatif et durable de la mort des photorécepteurs dans la zone de la rétine qui avait été traitée. Chez les chiens qui avaient reçu le traitement à un stade tardif de la maladie, ils ont pu observer que les anomalies structurelles des bâtonnets et des cônes avaient été inversées. Ces résultats se manifestent lors de tests comportementaux par une nette amélioration de la fonction visuelle des chiens. Un labyrinthe en Y a été utilisé pour tester la capacité des chiens à détecter une source lumineuse de très faible intensité et un parcours d'obstacles pour évaluer leur navigation visuelle. Le groupe de chiens traités à un stade tardif ont maintenu cette performance visuelle jusqu'au dernier moment analysé dans l'étude, à savoir plus de deux ans et demi après l'injection.

« Ce que cette étude sur des chiens révèle, et en particulier les résultats dans le groupe traités à un stade tardif, c'est que l'on peut cibler de manière thérapeutique une zone relativement limitée de la rétine – 20% ou moins de la surface rétinienne, qui a déjà perdu 50% de ses photorécepteurs- et détecter non seulement une amélioration électrophysiologique mais aussi une préservation du comportement visuel » affirme Beltran.

« Au vu de mon expérience à développer et tester sur des modèles animaux des thérapies géniques pour de nombreuses autres formes de dégénérescences rétinienne » déclare Hauswirth de l'Université de Floride, « je suis persuadé que cette étude présente à ce jour les résultats les plus probants en faveur d'un éventuel succès avec ce type de thérapie chez des patients atteints de RPLX ».

Comme dans leur étude précédente, les chercheurs ont démontré que la fonction des bâtonnets et des cônes était préservée et que ces photorécepteurs maintenaient une connexion normale avec les autres neurones de la rétine qui participent à la transmission des signaux visuels vers le cerveau.

« Du fait qu'il s'agit d'une maladie des photorécepteurs qui affecte aussi bien les bâtonnets que les cônes (les cellules responsables respectivement de la vision nocturne et diurne), voir que ces deux populations ont été protégées est fantastique » précise Cideciyan.

« Je m'inquiète toujours pour mes patients qui ont perdu de nombreux photorécepteurs et ont potentiellement des anomalies structurelles et de connexion inter-neuronale au sein de leur rétine, et je me demande si une thérapie génique pourrait se révéler efficace à ce stade avancé de la maladie » admet Jacobson. « Toutefois, ce que nous avons démontré ici, c'est que les neurones rétinien situés en aval des photorécepteurs demeurent robustes et connectés. Ceci est primordial en vue d'un traitement éventuel chez l'homme.»

Dans la perspective de pouvoir maintenant appliquer ce traitement à l'homme, les chercheurs examinent actuellement des patients atteints de RPLX afin de déterminer le site optimal dans la rétine où injecter le traitement et déterminer quels patients pourraient être inclus dans un

éventuel essai clinique. De plus, l'équipe de recherche étudie les autres gènes qui interagissent avec RPGR au niveau du cil connecteur des photorécepteurs afin d'identifier d'éventuelles nouvelles cibles thérapeutiques.

Les chercheurs autres que Beltran, Cideciyan, Aguirre, Jacobson et Hauswirth qui ont participé à cette étude sont :

- à l'école vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie : Simone Iwabe, Kendra McDaid, et Inna Martynyuk.
- à l'école de médecine de l'Université de Pennsylvanie : Malgorzata Swider, Mychajlo S. Kosyk, Gui-shuang Ying, et James Shaffer.
- à l'Université de Floride : Wen-Tao Deng, Sanford L. Boye, et Alfred S. Lewin.

Ces travaux de recherche ont reçu le support financier des organismes suivants : National Institutes of Health, the Foundation Fighting Blindness, the Macula Vision Research Foundation, Hope for Vision, et le Van Sloun Fund for Canine Genetic Research.