



**Institut national  
de la santé et de la recherche médicale**

## **Dossier de presse**

---

Paris, le 31 mai 2002

### **Les maladies de la rétine Vers des essais cliniques dans les dégénérescences rétinienne**

#### **La recherche à l'Inserm sur les maladies de l'œil et la vision**

Les progrès récents en ophtalmologie permettent aujourd'hui de bien soigner un certain nombre de troubles de la vision : améliorations majeures de la chirurgie de la cornée, de la cataracte... Les recherches effectuées à l'Inserm ont accompagné ce développement. Ainsi il y a un peu plus d'un an, des équipes françaises, soutenues par l'Inserm, ont pu réparer les cornées lésées de patients grâce à une greffe de membrane amniotique.

Des maladies graves conduisant à la cécité ne bénéficient actuellement d'aucun traitement curatif. Il s'agit d'atteintes de la rétine, la zone de sensibilité à la lumière de l'œil. Des avancées en recherche ont ouvert la voie des possibilités thérapeutiques : il y a un an et demi, l'équipe Inserm de José Sahel (chef du service d'ophtalmologie à l'hôpital des "Quinze-Vingts", Paris) était parvenue à ralentir, pour la première fois, chez l'animal, la destruction de la rétine dans une rétinopathie pigmentaire grâce à l'administration d'une molécule-médicament. Quelques temps auparavant, la même équipe démontrait l'efficacité de greffes de rétine chez la souris. Aujourd'hui, sont publiées les premières recommandations internationales issues de la conférence de consensus, soutenue par l'Inserm, sur la mise en place "d'essais cliniques dans les dégénérescences rétinienne" chez l'homme (voir document joint).

A l'aune de ces résultats remarquables, la recherche en ophtalmologie mérite d'être amplement développée. L'Inserm y consacre chaque année 7,6 millions d'Euros (environ 50 millions de F). En 2002, 35 équipes ou unités de l'Inserm sont engagées dans des recherches sur la vision et les maladies de l'œil.

Organiser des laboratoires autour de projets structurés où recherches fondamentales et thérapeutiques convergent vers un même but est la pierre angulaire de la politique de Christian Bréchet, directeur général de l'Inserm. Son ambition est de regrouper les forces scientifiques afin de créer de véritables réseaux et pôles d'excellence. L'installation du tout nouvel Institut de la vision, dirigé par José Sahel, en est une illustration. Ce groupement d'intérêt scientifique, créé à l'initiative de l'Inserm, réunit plusieurs partenaires (centre hospitalier national des Quinze-Vingts, Fondation ophtalmologique Rothschild, université Paris 6). Situé à Paris, au sein de l'hôpital des "Quinze-Vingts", il permettra aux chercheurs de suivre 200 000 patients par an afin de trouver des traitements pour les affections "menaçantes" de la cécité, touchant déjà plus de 15 millions d'Européens.

## Les pistes de recherche en ophtalmologie

- Equipe Inserm 9918 "physiopathologie cellulaire et moléculaire"  
dirigée par Alain-José Sahel  
Hôpitaux universitaires, Strasbourg et Centre Hospitalier des Quinze-Vingts, Paris  
Mél : [sahel@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:sahel@neurochem.u-strasbg.fr)
- Unité Inserm 450 "développement, vieillissement et pathologie de la rétine"  
dirigée par Yves Courtois  
Centre de recherche Inserm, 75016 Paris  
Mél : [ycourtois@infobiogen.fr](mailto:ycourtois@infobiogen.fr)

## Quelques pistes de recherche supplémentaires

- Unité 254 "neurobiologie de l'audition-plasticité synaptique", dirigée par Rémy Pujol  
39090 Montpellier  
pour en savoir plus sur la régulation et l'expression des gènes de la rétine
- Unité Inserm 371 "cerveau et vision", dirigée par Henry Kennedy  
Centre de recherche Inserm, 69675 Bron/Lyon  
pour en savoir plus sur la vision des nouveaux-nés
- Unité Inserm 393 "handicaps génétiques de l'enfant", dirigée par Arnold Munnich  
Hôpital Necker, Paris  
pour en savoir plus sur la génétique des maladies de la rétine
- Unité Inserm 534 "espace et action" dirigée par Denis Pelisson  
Centre de recherche Inserm, 69676 Bron/Lyon  
pour en savoir plus sur la perception visuelle (troubles de la représentation spatiale)

## Contact presse

Inserm  
Tél : 01 44 23 60 85  
Fax : 01 45 70 76 81  
Mél : [presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)

## Le point sur... les dégénérescences rétinienne

Les maladies dégénératives de la rétine sont une cause importante de perte de vision à travers le monde. Elles restent aujourd'hui incurables et conduisent souvent à la cécité. En France, environ 40 000 personnes sont concernées par les maladies héréditaires et plus de 1,5 million par les dégénérescences maculaires liées à l'âge. Dans les deux cas, le processus pathologique débute par une dégénérescence des cellules tapissant la rétine. La survenue de la maladie chez des sujets jeunes est une source de grande souffrance liée à son évolution progressive et handicapante. La plupart de ces affections ont été décrites initialement, par les ophtalmologistes, à partir de l'examen du "fond d'œil" qui permet de voir des lésions de la rétine. Plus récemment, les études de la fonction rétinienne, l'approche morphologique détaillée et la génétique moléculaire ont permis d'envisager de nouvelles stratégies pour détecter ces maladies et pour en étudier les mécanismes.

A l'origine, de nombreux défauts génétiques (mutations) peuvent engendrer la maladie. **131 gènes responsables de dégénérescences rétinienne sont actuellement connus.** La compréhension du lien entre d'éventuelles anomalies génétiques et le développement d'une dégénérescence rétinienne (relation génotype/phénotype) est primordiale pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques.

Les maladies génétiques responsables de dégénérescences rétiniennes peuvent être classées en deux groupes :

Les maladies qui entraînent une perte de la vision périphérique (rétine périphérique) : les rétinites pigmentaires de type " Rod-Cone dystrophy", par exemple.

Les maladies qui affectent de façon primaire la vision centrale et la macula (rétine centrale) : les dégénérescences maculaires, maladie de Stargardt, par exemple.

La rétine humaine [voir schéma] comporte environ 130 millions de cellules sensorielles, les photorécepteurs. Deux principaux types de photorécepteurs assurent la transmission du signal visuel : les cônes et les bâtonnets (1 cône pour 13 bâtonnets).

- Les bâtonnets permettent la vision lors des conditions de faible luminosité et la vision périphérique, leur distribution est ubiquitaire sur la rétine exceptée au niveau de la zone la plus centrale de la macula (la fovéola) où ils sont absents.
- Les cônes déterminent notre capacité à la perception de fins détails en vision diurne (lecture) et la vision des couleurs, la densité maximale de cônes se situe au niveau de la fovéola, toutefois 90 % des cônes se trouvent en dehors de cette zone.

## Les rétinites pigmentaires (de type "Rod-Cone dystrophy")

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies ayant des caractéristiques communes et qui consistent en un affaiblissement irréversible de la vision périphérique. Globalement, les rétinites pigmentaires touchent une naissance sur 3500. Ce sont des maladies rares qui concernent 30 000 personnes en France.

Chez les patients atteints, les bâtonnets, qui permettent de voir la nuit et en périphérie, sont détruits. En conséquence, les premiers signes cliniques sont une cécité nocturne (une sorte de flou total au passage du jour et de la nuit) et un champ visuel qui se rétrécit en périphérie. Ce champ diminue progressivement jusqu'à rendre la vision " tubulaire ", comme au travers d'un tuyau étroit. Puis fréquemment, les cônes sont à leur tour atteints. La vision centrale se réduit alors, à mesure que la maladie progresse, jusqu'à ce que le sujet devienne aveugle.

Les premiers symptômes débutent habituellement à l'adolescence (entre 10 et 20 ans). L'évolution de la maladie se produit généralement sur 20 à 30 ans. Et vers 60 ans, la vision est inférieure à 1/10 (cécité). Il est à noter que la sévérité de l'atteinte et la rapidité d'évolution sont variables selon les formes de rétinites pigmentaires.

L'atteinte oculaire peut être isolée ou survenir dans un cadre associant une atteinte d'autres organes tels la cochlée (audition) pour le syndrome d'Usher.

**Les mécanismes à l'origine de ces rétinites commencent à être élucidés.** Des défauts sur de nombreux gènes peuvent être impliqués (anomalie au niveau d'un seul gène, de 2 gènes ou bien souvent davantage...). Tous les modes de transmission génétique actuellement connus (autosomique dominant, autosomique récessif, liés à l'X\*\* - autosomique dominant : l'un des deux parents, malade, est porteur de l'anomalie génétique située sur un des chromosomes (hors chromosomes sexuels) qu'il transmet à son enfant, fille ou garçon

- autosomique récessif : le père et la mère ne sont pas malades mais porteurs, à leur insu, de l'anomalie génétique qu'ils peuvent transmettre à leur enfant, fille ou garçon

- récessive lié à l'X : l'anomalie génétique se situe sur le chromosome sexuel dénommé X. Ce sont les garçons qui sont atteints par la maladie... sont retrouvés parmi ces affections. Les mutations génétiques sont exprimées dans les photorécepteurs rétiniens ou dans l'épithélium pigmentaire (couche cellulaire en regard des photorécepteurs indispensable à la fonction de ceux-ci). Une majorité de ces anomalies perturbe la cascade de réactions assurant la conversion du signal lumineux en signal nerveux électrique. Peuvent aussi être touchés par des mutations, des gènes synthétisant des protéines du cycle visuel, des protéines de structure des photorécepteurs, des facteurs de transcription ou des gènes dont la fonction reste inconnue.

- Une forme particulière de rétinopathie pigmentaire, dite " **Rod-Cone dystrophy** " avec atteinte primitive de la vision centrale, à l'inverse de celle des autres rétinopathies, a été décelée. Pour ces " Rod-Cone dystrophy " il existe actuellement 10 gènes impliqués avec différents modes de

transmission.

- Une autre forme particulière, sévère, de rétinopathie pigmentaire est l'Amaurose congénitale de Leber, responsable de malvoyance profonde dès la naissance.

La multiplicité des gènes concernés et leurs différents types de transmission impliquent de développer une grande diversité d'approches thérapeutiques avec la nécessité de mieux comprendre la relation entre la mutation génique et la manière dont elle induit la dégénérescence rétinienne.

## Les dégénérescences maculaires

Les dégénérescences maculaires sont des altérations graves du centre de la rétine (macula). La perte de la vision centrale ne bénéficie d'aucun traitement véritablement curatif. Ces maladies peuvent survenir dans un contexte génétique pur selon un mode de transmission monogénique (dégénérescences maculaires juvéniles), ou dans le cadre d'une maladie acquise d'apparition plus tardive dans la vie, associée probablement à une prédisposition polygénique (dégénérescences maculaires liées à l'âge).

Dans les pays industrialisés, les dégénérescences maculaires liées à l'âge (**DMLA**) affectent environ 10 % de la population de plus de 50 ans. A partir de 60 ans, elles y représentent la première cause de cécité. Avec l'allongement de la durée de vie leur fréquence risque d'augmenter.

Les mécanismes pathogènes agissent sur deux couches de cellules de la rétine : celle des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire. Les photorécepteurs nécessitent pour leur survie une interaction constante avec l'épithélium pigmentaire ; l'interposition de dépôts anormaux (lipofuschine) entre ces deux types cellulaires entraîne une perte progressive des photorécepteurs. Ensuite, pour la forme la plus grave de la maladie, on observe une détérioration rapide de l'acuité visuelle en raison de la survenue d'une vascularisation anormale du tissu rétinien. Schématiquement, cette DMLA provient de l'envahissement de la macula par une prolifération de vaisseaux sanguins. D'importants travaux sur le rôle de facteurs génétiques, de facteurs liés à l'environnement et la lutte contre l'angiogenèse sont prometteurs.

**Les dégénérescences maculaires juvéniles ou dystrophies maculaires** apparaissent plus précocement dans la vie. D'origines héréditaires, elle peuvent bénéficier d'enquêtes génétiques afin de rechercher l'anomalie causale et de poser un diagnostic affiné le plus tôt possible. Ces atteintes présentent une prévalence moins élevée que celle des DMLA. La perte progressive de la vision centrale sur plusieurs années (dysfonction des cônes en électrophysiologie) s'associe à une altération secondaire de la vision des couleurs. La plupart des patients gardent une vision périphérique et nocturne.

La dystrophie maculaire la plus fréquente est la **maladie de Stargardt** (ou fundus flavimaculatus) qui est transmise selon un mode autosomique récessif dans 90 % des cas. Il existe un accès au diagnostic prénatal pour cette affection héréditaire grave. L'anomalie génétique responsable de la majorité des cas est un défaut du gène ABCR s'exprimant au niveau des photorécepteurs. Ce gène appartient à une superfamille de gènes permettant la synthèse de protéines de transport de lipides, de substances hydrophiles et de peptides.

Les désordres visuels héréditaires, souvent graves, ne sont actuellement pas accessibles à des traitements permettant de stopper l'évolution de la maladie et encore moins l'éventuelle correction de l'anomalie causale. La prise en charge diagnostique a été grandement améliorée, malgré la difficulté de l'accès au diagnostic génétique en France ; l'évaluation d'approches thérapeutiques innovantes représente la nouvelle étape indispensable pour ces patients.

## Vers des essais cliniques dans les dégénérescences rétinienne

L'avancement des thérapeutiques dans un domaine où la science dispose de pistes sans avoir des solutions immédiates ne peut faire l'économie d'un socle solide de critères expérimentaux dans la

mise en œuvre d'essais cliniques chez l'homme

L'engagement de tous, médecins, chercheurs, institutions, associations, reste nécessaire pour franchir les étapes conduisant au traitement des maladies génétiques de la rétine. Si tel était le cas, **ces maladies pourraient bien représenter l'un des tous premiers exemples de l'efficacité de la thérapie génique chez l'homme.**

La première conférence de consensus sur les "**Essais cliniques dans les dégénérescences rétinienne : vers un consensus international ?**" s'est tenue au Sénat les 15 et 16 avril 2002. Cette conférence organisée par le Professeur José-Alain Sahel visait à faire converger l'ensemble des groupes de recherche internationaux travaillant sur les pathologies dégénératives rétinienne vers un ensemble de consensus concernant la mise en place prochaine d'essais thérapeutiques pour les patients atteints par ces maladies. La nécessité d'une telle conférence explique le soutien apporté par l'INSERM avec le centre hospitalier national d'ophtalmologie – CHNO – des Quinze Vingts et les associations de malades (FFB : Foundation Fighting Blindness, AFM : Association Française contre les Myopathies). La création récente du groupement d'intérêt scientifique "Institut de la vision" par l'INSERM, l'Université Paris VI, le CHNO et la Fondation Ophtalmologique Rothschild et son installation par le Ministre de la Recherche illustrent cette prise de conscience.

Il existe actuellement 131 gènes connus à l'origine de dégénérescences rétinienne. Les maladies génétiques responsables de ces dégénérescences peuvent être classées en deux groupes : les atteintes de la **vision périphérique (les rétinopathies pigmentaires)** et les atteintes de la **vision centrale et la macula (les dégénérescences maculaires)**.

**Les dégénérescences maculaires** peuvent survenir dans un contexte génétique pur selon un mode de transmission monogénique (dégénérescences maculaires juvéniles), ou sous la forme d'une maladie acquise plus tardivement : dans ce cas la présence de certains gènes rend un sujet sensible à l'apparition de la maladie sous la dépendance de conditions environnementales (dégénérescences maculaires liées à l'âge : DMLA).

**Dans le cas des rétinopathies pigmentaires**, tous les modes de transmission génétiques actuellement connus sont retrouvés, y compris le mode de transmission digénique (mutations dans la Périphérine et ROM1). L'atteinte oculaire peut être isolée ou survenir dans un cadre syndromique associant une atteinte d'autres organes (syndromes d'Usher, de Laurence-Moon-Bardet-Bield et de Kearns-Sayre).

La compréhension du lien entre d'éventuelles anomalies génétiques et le développement d'une dégénérescence rétinienne (relation génotype/phénotype) est incontournable pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques. En outre, il est nécessaire de mieux comprendre la relation entre la mutation génique et la manière dont elle induit la dégénérescence rétinienne. Par exemple pour les rétinopathies pigmentaires, les gènes impliqués dans les différentes formes cliniques peuvent être regroupés en fonction de leurs rôles fonctionnels : les gènes codant pour les protéines de la cascade visuelle des photorécepteurs, les gènes codant pour les protéines de structure des photorécepteurs, les gènes codant pour des facteurs de transcriptions, les gènes mitochondriaux et les gènes de fonction inconnue. La multiplicité des altérations de fonction responsables de l'apparition de dégénérescences rétinienne implique une parfaite corrélation phénotype/génotype pour évaluer de nouvelles approches thérapeutiques. Il importe de tester tout nouveau traitement sur un groupe homogène et parfaitement caractérisé de patients afin d'éviter, d'une part, d'administrer un traitement inefficace à des patients n'en relevant pas, d'autre part de "diluer" l'éventuel bénéfice thérapeutique observé pour certains dont les caractéristiques phénotypiques et génotypiques correspondent à ceux des modèles d'évaluation pré-clinique. Cette corrélation permettra ainsi d'éviter de conclure à une éventuelle absence d'effet en raison de la présence de biais lié à un groupe de population hétérogène. L'accès au diagnostic génétique, qui n'est pas pris en charge par les services de l'assurance maladie en France, risque de poser de réels problèmes lors de la mise en place de ces essais cliniques.

## **DES APPROCHES THERAPEUTIQUES, EFFICACES SUR DES MODELES ANIMAUX REPRODUISANT CES PATHOLOGIES**

### **Les approches de thérapie génique**

Elles ont pour but de traiter ou prévenir la survenue des maladies génétiques en fournissant aux cellules l'information génétique nécessaire à la production de protéines spécifiques permettant de combattre ou de corriger les déficiences. Le principe de la thérapie génique étant d'utiliser les gènes eux-mêmes comme agents thérapeutiques pour permettre aux patients de produire la protéine d'intérêt.

L'approche de thérapie génique peut être de deux types :

(1) **correction de l'anomalie génétique** responsable de la maladie

(2) utilisation du **transfert de gène comme moyen pour doter un type cellulaire donné de nouvelles fonctions**

L'approche (1) consistant à restaurer la fonction d'un gène défectueux nécessite de connaître le gène responsable de la maladie et sa séquence. La réparation *in situ* d'un gène donné restant dans son environnement naturel et demeurant soumis à ses propres mécanismes de régulation, n'est actuellement pas applicable. De surcroît, cette approche de substitution génique, à réaliser impérativement *ex vivo*, est valable uniquement pour les maladies de type récessives, caractérisées par la perte de fonction d'un gène qui doit donc être remplacé.

Pour les autres maladies à transmission dominante (avec effet dominant négatif), la substitution génique ne suffit pas : la protéine mutante reste exprimée et produit ses effets toxiques pour la cellule. Dans ces cas, il faut éviter la production de la protéine délétère, ce qui peut être obtenu grâce à des ribozymes. Les ribozymes sont des ARN ayant des propriétés catalytiques entraînant la dégradation des ARN messagers avant la traduction en protéines.

Cette approche de thérapie génique avec restitution de fonction (1) est près d'aboutir dans l'amaurose congénitale de Leber, grâce à un modèle animal. Cette maladie (autosomique récessive) provoque une cécité précoce chez le nourrisson ; plusieurs mutations dans différents gènes (RP65, CRX, RETGC...) peuvent l'occasionner. Le modèle animal, porteur d'une mutation dans les deux copies du gène RPE65, reproduit l'une des formes de cette maladie. L'apport du gène au niveau rétinien par thérapie génique grâce à des vecteurs viraux contenant la séquence normale du gène a permis chez de jeunes animaux d'obtenir une restitution de fonction au point de vue électrophysiologique et comportemental, 6 semaines après traitement (Acland, 2001). Cette approche de restauration de fonction nécessite une parfaite caractérisation phénotype/génotype (ce qui est le cas pour le modèle animal). Chez l'homme, en raison de la multiplicité des gènes pouvant être impliqués, la mutation dans le gène RPE 65 ne représente en effet que 16 % des formes de la maladie de Leber. Plus généralement, la diversité génétique responsable des rétinites pigmentaires nécessite une approche de thérapie génique par restitution de fonction différente à chaque fois, d'où l'intérêt de trouver un déterminisme commun à l'ensemble de ces maladies pour essayer de simplifier l'approche thérapeutique.

D'autres maladies rétiniennes liées à un déficit de fonction ont été corrigées sur des modèles animaux reproduisant les maladies liées à des atteintes génétiques en clinique chez l'homme (LaVail, 2000 ; Ali, 2000 ; Vollrath, 2001).

Pour soigner l'homme, le pré-requis important reste donc la nécessité d'avoir des modèles animaux reproduisant la pathologie humaine afin de valider chacune des approches de thérapie génique par restitution de fonction.

Le transfert de gènes (2) codant pour des facteurs neurotrophiques a été testé avec succès chez l'animal (*in vivo*) sur des modèles de rétinite pigmentaire. Le transfert de gène *in vivo* grâce à des particules virales recombinantes soulève de nombreuses questions avant le passage chez l'homme. **Il existe une nécessité formelle d'avoir des protocoles uniformisés pour les contrôles de qualité lors de la production des vecteurs.** La durée d'expression du transgène que l'on peut espérer lors de l'utilisation chez l'homme reste une inconnue. L'innocuité de l'infection n'est pas formellement établie (éventuelle mutagenèse d'insertion pour les vecteurs intégratifs). Le ciblage cellulaire reste à améliorer (utilisation de promoteurs spécifiques associée à des protéines d'enveloppe à tropisme cellulaire spécifique), la régulation de l'expression et le niveau d'expression sont également des paramètres critiques. L'immunogénicité préexistante ou induite constitue une interrogation. L'acquisition d'une éventuelle capacité de répllication des particules virales et la réversibilité du transfert de gène posent également des problèmes.

## **Les approches de neuroprotection par facteurs de survie ou greffe cellulaire**

La neuroprotection consiste à ralentir la dégénérescence rétinienne grâce à des agents protecteurs (facteurs neurotrophiques, petites molécules). Leur fonction n'est pas de corriger l'anomalie génétique mais de prévenir les effets délétères qu'elle occasionne.

L'apport de ces facteurs de survie peut se faire selon différentes modalités : transfert de gène (2), libération prolongée d'un facteur par greffe intraoculaire de cellules encapsulées modifiées génétiquement, greffe de bâtonnets pour ralentir la dégénérescence secondaire des cônes (Mohand-Said, 2000 et 2001). De nombreux succès ont ainsi été obtenus lors de protocoles d'expérimentation animale ; cependant l'absence d'innocuité à long terme et l'impact sur le ralentissement fonctionnel de la dégénérescence rétinienne reste à déterminer.

## **Les approches nutritionnelles et pharmacologiques**

Ces approches plus traditionnelles sont également testées sur les modèles de dégénérescences rétiniennes. Le bénéfice d'une supplémentation alimentaire en vitamine A a montré son intérêt dans les rétinopathies pigmentaires (Berson, 1993). D'autres apports alimentaires tels que la lutéine et le bêta-carotène sembleraient avoir un intérêt bénéfique sur l'acuité visuelle centrale par une augmentation de la densité en pigments, cependant l'approche reste à valider de façon prospective. L'effet thérapeutique escompté est limité à un ralentissement de l'altération fonctionnelle.

L'utilisation de médicaments de nature non protéique à visée neuroprotectrice semble également une voie de recherche prometteuse dans le cadre des rétinopathies pigmentaires (Frasson, 1999) ; la validation de l'approche implique cependant l'utilisation de différents types d'animaux transgéniques pour évaluer le caractère gène-dépendant ou bien le caractère plus ou moins ubiquitaire de l'effet.

## **LES PREMIERES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES**

### **L'incontournable passage par des recherches sur de nouveaux modèles animaux**

L'étape de l'expérimentation animale est une phase cruciale lors de l'évaluation de ces voies de recherche. Il existe une réelle nécessité de reproduire les résultats expérimentaux sur différentes souches animales en raison des différences entre espèces, la nécessité du passage par le gros animal semble être nécessaire pour certaines approches. Les différences entre l'œil animal et humain doivent faire l'objet d'études plus approfondies et l'objet d'une standardisation, par exemple pour évaluer les différences de réponse lors du transfert de gène.

### **Ces phases pré-cliniques ne sauraient faire oublier la mise en place d'essais cliniques**

Une étude clinique est essentielle pour évaluer une nouvelle thérapeutique chez l'homme, la validation de cette thérapeutique comme nouveau standard de soins implique de nombreuses étapes dont les premières se doivent de ne pas être dommageables pour le patient. Les organismes de régulation (FDA pour les Etats-Unis, AFSSAPS pour la France), qui ont participé à la conférence, auront un rôle-clé lors de l'institution de ces protocoles en raison de leur expérience dans la conduite d'essais cliniques. La qualité de la construction de l'essai clinique et de sa réalisation conditionne le succès de celui-ci. La mise au point de tels protocoles fait toute la difficulté d'essais cliniques dans les dégénérescences rétiniennes en raison de la diversité des maladies et de l'hétérogénéité au sein d'un même phénotype (par exemple les rétinites pigmentaires). Les associations de malades (Foundation

Fighting Blindness, Rétina France) auront en charge la diffusion de l'information sur l'existence de ces protocoles auprès des patients ; la qualité d'information sera essentielle pour éviter de faire naître chez les patients un espoir qui ne pourrait être que déçu en raison de l'attente vraisemblablement supérieure aux possibilités thérapeutiques.

## **Les critères pour participer à un essai thérapeutique (inclusion)**

L'importance du **phénotypage** est cruciale avant une éventuelle inclusion de patients dans les essais cliniques. En effet, avant d'évaluer de nouvelles stratégies, il faut aboutir à un ensemble de consensus sur les modalités de description d'un groupe de pathologies pour pouvoir définir avec précision le type et le stade de la maladie du patient. Encore une fois, ce point est essentiel dans les rétinites pigmentaires en raison de la similitude de présentation clinique. L'anomalie génétique causale dans ces maladies peut être responsable d'un dysfonctionnement au niveau de la cascade visuelle, de protéines de structure des photorécepteurs... voire s'exprimer dans un type cellulaire différent (par exemple : épithélium pigmentaire). La qualité du phénotypage permettra aussi de restreindre éventuellement la recherche de mutations à un certain groupe de gènes. La création de centres spécialisés d'investigation clinique répond à cette demande en mettant à la disposition des cliniciens l'ensemble des moyens permettant une prise en charge optimale du patient. Le regroupement des patients par maladie permet également d'améliorer l'expérience des cliniciens.

La nécessité du **génotypage** systématique lors de l'inclusion des patients semble se révéler indispensable pour de nombreuses approches thérapeutiques (une évidence pour les approches par restitution de fonction). La réalisation et le financement de celui-ci restent à définir en raison de l'absence de prise en charge en France.

Le nombre de gènes encore inconnus dans les rétinoopathies pigmentaires est équivalent à celui qui a déjà été décrypté. Aussi l'accessibilité des méthodes de génotypage devient absolument nécessaire. Certains pays se sont déjà largement engagés dans cette voie.

La première phase d'essais cliniques avec l'évaluation de l'éventuelle toxicité d'une stratégie thérapeutique ne pourra se faire que chez des patients adultes avec une fonction visuelle résiduelle. L'approche de toxicologie par exemple dans le cadre de RPE65 (amaurose congénitale de Leber) ne saurait être faite chez des enfants nouveaux-nés, elle devra être réalisée chez des patients plus âgés aux dépens de l'impact thérapeutique. Dans ce cadre, l'étude de la toxicologie virale nécessitera une prise en charge des patients dans une structure hospitalière disposant de lits spécialisés (niveau de confinement pour thérapie génique). De même pour l'approche de neuroprotection par facteurs neurotrophiques (exemple le CNTF) avec administration au long cours par greffe de cellules encapsulées modifiées génétiquement, l'évaluation toxicologique se fera sur des patients ayant une fonction visuelle résiduelle.

Ensuite, les stades de maladies pour lesquels les patients pourront être inclus afin de mettre en évidence un effet bénéfique seront à établir en fonction des données de toxicologie et des résultats préliminaires obtenus en expérimentation animale. Les enfants seront éligibles dans ces études pour que l'éventuelle restauration fonctionnelle survienne avant l'âge critique de déclenchement d'une amblyopie et la scolarisation. Les effectifs de population des patients à inclure dans les essais dépendront en partie de l'impact thérapeutique escompté pour arriver au seuil de significativité. Les phases tardives des essais cliniques se feront probablement de façon multicentrique et internationale, dans des centres hautement spécialisés.

## **Les critères d'évaluation de l'essai**

**Un suivi longitudinal** au long cours sera bien sûr indispensable pour étudier le retentissement sur des maladies qui sont habituellement d'évolution lente et pour s'amender de la variabilité inter-examens. L'évaluation se fera probablement par groupe de malades en fonction de l'état d'avancement de leur pathologie lors de l'inclusion dans l'étude. Le traitement sera randomisé dans chaque œil, ainsi chaque patient servira comme son propre contrôle (en fonction des données de toxicologie : en particulier pour les approches de thérapie génique virale), ce qui implique une atteinte



symétrique. La durée du suivi pour conclure à un effet dépendra bien sûr de l'approche thérapeutique. Les résultats obtenus lors de l'expérimentation animale guideront partiellement le choix de l'ensemble de ces paramètres.

**La standardisation des méthodes** d'évaluation est le pré-requis initial avant tout essai clinique. L'analyse sera de type fonctionnelle (acuité visuelle, sensibilité au contraste, champs visuels, électrorétinographie mono et multifocale) et morphologique (photographies et auto-fluorescence du fond d'œil, angiographie, tomographie en cohérence optique). Le poids de ces divers examens lors de l'évaluation sera à considérer en fonction de leur pertinence et de leur reproductibilité. L'apparition de nouvelles technologies apportera des éléments d'analyse appréciables qui devront pouvoir être intégrés en cours d'étude. Les équipements, les procédures et les paramètres à étudier doivent faire l'objet de consensus entre les équipes de recherche et les cliniciens. Cette standardisation existe pour l'électrorétinographie avec les protocoles méthodologiques de l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision).

Le partenariat avec les patients, et en particulier leurs associations sera essentiel pour éviter l'annonce incontrôlée d'effets thérapeutiques non validés ou exagérés dans leur importance clinique.

**Le but de cette conférence était de réunir l'ensemble des compétences internationales** (chercheurs, cliniciens, statisticiens, organismes régulateurs des essais cliniques...) impliquées dans l'élaboration d'essais thérapeutiques pour évaluer la faisabilité, les risques, les critères d'inclusion des patients et leur suivi dans le cadre des futurs essais cliniques chez l'homme après validation des différentes approches thérapeutiques chez l'animal. Cette conférence a permis une analyse critique de l'ensemble des approches thérapeutiques validées chez l'animal par des groupes de recherches et des cliniciens impliqués dans ces voies de recherche, d'initier un consensus quant au **suivi clinique multicentrique de ces patients, de planifier les étapes suivantes** (création de groupes de travail sur la standardisation des investigations, le génotypage, la toxicologie ; recrutement de patients caractérisés sur les plans phénotypique et génotypique dans des études de suivi longitudinal, établissement de registres internationaux anonymes, programmation des premiers essais...) et de rassembler l'ensemble des groupes internationaux impliqués. L'identification et la validation de centres experts multidisciplinaires représentent une recommandation essentielle de cette première conférence.

#### **Contact chercheur**

**José Sahel**, professeur d'ophtalmologie aux universités de Paris et Londres, directeur du Laboratoire Inserm E9918 et chef de service d'Ophtalmologie au Centre hospitalier national d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts et à la Fondation ophtalmologique Rothschild, Paris  
Mél : sahel@neurochem.u-strasbg.fr

#### **Contact presse**

##### **Inserm**

Tél : 01 44 23 60 85

Mél : presse@tolbiac.inserm.fr



