



Ophthalmologie

Thérapie génique des rétinopathies héréditaires : premiers résultats

Rev Med Suisse 2009; 5: 118-23

H. Viet Tran
D. F. Schorderet
C. Kostic
F. L. Munier
Y. Arsenijevic

Gene therapy for hereditary retinal dystrophies : where are we ?

Recently, preliminary results of three clinical gene therapy trials for early onset retinitis pigmentosa – Leber congenital amaurosis – suggested that treating this degenerative retinal disease by gene transfection can be safe and efficient to restore a visual function. The definitive validation of this therapeutic approach depends on the long-term results. The forthcoming availability of gene therapy in ophthalmology prompts the implementation: of 1) recruitment, 2) phenotyping and genotyping of affected patients, 3) and creation of a hereditary retinopathy registry.

Les résultats préliminaires de trois essais cliniques de thérapie génique d'une forme agressive de rétinite pigmentaire (l'amaurose congénitale de Leber) ont prouvé que le traitement des maladies dégénératives de la rétine par transfert de gène peut être sûr et efficace pour rétablir une fonction visuelle. Il faudra encore attendre les résultats à long terme de ces études pour que soit définitivement validée cette approche thérapeutique. Dans l'intervalle, il importe de se préparer à son introduction en ophtalmologie de façon à la rendre accessible à nos malades. Pratiquement cela revient à promouvoir : 1) le recrutement ; 2) la caractérisation du phénotype et du génotype des sujets atteints et 3) la constitution d'un registre des rétinopathies héréditaires.

THÉRAPIE GÉNIQUE

La thérapie génique désigne un ensemble de stratégies où des gènes sont utilisés pour soigner. L'idée a été formulée dès les années 1960, comme solution pour les maladies génétiques rares et incurables. La thérapie génique, dans le cas d'une perte de fonction, situation la plus fréquemment rencontrée dans les maladies récessives, est basée sur l'introduction

délibérée de matériel génétique dans les cellules somatiques humaines afin de corriger un défaut génétique ou de pallier le manque d'une protéine en apportant le gène responsable à sa synthèse. Actuellement, les progrès des techniques de thérapie génique permettent une extension de son application dans des domaines aussi variés que le cancer, le sida, le diabète, les affections du système nerveux (maladie de Parkinson ou d'Alzheimer) ou les atteintes cardiovasculaires. La thérapie génique représente donc un immense espoir pour le traitement de nombreuses affections autosomales récessives. La preuve de principe de cette approche a été faite par le traitement d'enfants-bulles souffrant du déficit immunitaire combiné sévère (SCID),^{1,2} une maladie létale, mais néanmoins beaucoup d'efforts restent à faire pour assurer une sécurité maximale de ce type de traitement.

Cette année, les résultats prometteurs de trois essais de phase I d'une forme agressive de rétinite pigmentaire – l'amaurose congénitale de Leber (ACL) – traitée par injection sous-rétinienne de vecteurs viraux adéno-associés (AAV) ont été publiés.³⁻⁵ Ces résultats, fruits d'années de recherche sur divers modèles animaux et sur la physiopathologie des dégénérescences de la rétine chez l'homme, ouvrent enfin une perspective de traitement aux maladies récessives ophtalmologiques jusqu'alors incurables.

ESSAIS CLINIQUES

Basés sur le succès des précédents traitements chez les animaux, trois essais cliniques de phase I-II de thérapie génique pour l'ACL due au RPE65 ont été conduits (résultats préliminaires publiés en avril de cette année dans le *New England Journal of Medicine* pour deux d'entre eux).³⁻⁵ Le gène RPE65 code une



protéine spécifiquement exprimée dans l'épithélium pigmentaire rétinien et est impliqué dans l'étape d'isomérisation du rétinol 11-cis (au cours du cycle visuel, le rétinol all-trans produit par la stimulation lumineuse de la rhodopsine est réduit en rétinol all-trans (vitamine A) dans les bâtonnets, puis rejoint l'épithélium pigmentaire rétinien où il est successivement estérifié, hydrolysé, isomérisé en rétinol 11-cis et oxydé en rétinol 11-cis qui finalement retourne dans les bâtonnets pour régénérer la rhodopsine). Chaque essai a employé un même vecteur AAV de sérotype 2 contenant le gène humain RPE65 pour soigner trois patients âgés de 17 à 26 ans atteints d'ACL de stade avancé. Le traitement consiste à injecter au sein de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), avec la plus grande précision possible, le gène RPE65 de façon sous-rétinienne en induisant un décollement de rétine après vitrectomie.

L'essai clinique combiné au Moorfields Eye Hospital et à l'Institut d'ophtalmologie, University College of London sous la direction du Pr Ali, a injecté de façon sous-rétinienne 1 ml de solution de vecteur contenant 10^{11} particules virales, détachant un tiers de la rétine incluant la macula.³ Aucune amélioration de la vision ou de la fonction rétinienne n'a été détectée chez deux patients à un stade avancé de la maladie (on relève cependant une amélioration significative de l'acuité visuelle chez un des deux patients, amélioration dont la signification est d'interprétation difficile au vu de la présence concomitante d'une petite amélioration de l'œil non traité) durant la période de suivi allant jusqu'à une année. Par contre, une amélioration fortement significative de la fonction rétinienne du troisième et plus jeune patient a été démontrée par périmétrie et micropérimétrie en condition scotopique. Une amélioration saisissante de la vision lors d'une évaluation de mobilité parsemée d'obstacles a également été observée (vidéo visible sur le site www.ucl.ac.uk/100/research/researchers/index.html).

Lors de l'essai clinique conduit au Children's Hospital of Philadelphia, les patients ont bénéficié d'une injection avec 150 μ l de vecteur (10^{11} vp/ml) décollant la macula. En dépit de la survenue d'un trou maculaire chez un des patients, une amélioration de l'acuité visuelle entre 3 à 4,5 lignes sur un tableau pour tester la vision (ETDRS) a été démontrée chez chacun d'entre eux. La pupillométrie a montré une sensibilité plus élevée à la lumière, et la navigation dans un parcours d'obstacles a suggéré une confiance accrue des patients.⁴

Enfin la troisième étude menée au Scheie Eye Institute, University of Pennsylvania, et à l'University of Florida College of Medicine, a injecté 150 μ l de particules virales d'un titrage supérieur (4×10^{11} vp/ml), la macula ayant été traitée uniquement chez l'un des trois patients. Chacun des sujets a rapporté une sensibilité légèrement améliorée en condition photopique et fortement significative en milieu scotopique.⁵

Bien que ces résultats ne soient nullement parfaits (par exemple aucune amélioration à l'électrorétinographie (ERG) constatée après traitement), il reste une marge d'amélioration non négligeable. En effet, les sujets traités étaient relativement âgés, les doses de vecteurs utilisés relativement faibles dans les deux premières études, et le promoteur non spécifique à l'épithélium pigmentaire rétinien

(EPR) dans les deux dernières études. Les prochains essais cliniques enrôleront sans aucun doute de plus jeunes patients avec consécutivement une dystrophie rétinienne moins avancée. Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus sont d'ores et déjà hautement encourageants d'autant plus qu'il s'agit de résultats préliminaires.

COMMENT TRANSFÉRER UN GÈNE

Le but de la thérapie génique est donc de transférer un gène dans les cellules dont la fonction est altérée suite à une mutation touchant le métabolisme, la structure ou l'activité des photorécepteurs ou des cellules de l'épithélium pigmentaire. Il existe différents moyens pour transférer un gène. Une des façons les plus simples est de créer un courant électrique qui amène l'ADN dans les cellules cibles. Cette technique est utilisée principalement dans les tissus accessibles comme les muscles, pour le transfert de gènes codant des facteurs sécrétés dans le sang comme le facteur VIII ou l'érythropoïétine. Cette même approche a récemment été testée efficacement dans le corps ciliaire de rongeurs pour relâcher des facteurs thérapeutiques.⁶ Un autre outil de choix, le préféré des biologistes, est l'utilisation de virus recombinants incapables de se reproduire (vecteurs non réplicatifs). Comme les virus possèdent une grande capacité d'intégration dans certaines cellules, l'idée consiste à garder les protéines du virus permettant l'infection de la cellule cible et d'enlever tous les gènes pathogéniques pour les remplacer par un gène thérapeutique. Seules les extrémités non codantes du virus sont ainsi maintenues. Comme la rétine ne contient que des cellules postmitotiques, le choix des virus devient restreint et deux grandes familles sont principalement étudiées: les virus associés à l'adénovirus (AAV) et les lentivirus, tel le HIV-1 (ou comment transformer son ennemi en ambulancier). Au sein de l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin dans l'Unité de thérapie génique et de biologie des cellules souches, nous avons choisi de travailler, entre autres, avec le lentivirus, car il apparaît être l'un des plus efficaces pour transférer de grands gènes tout en maintenant une bonne expression du transgène.⁷ Cette caractéristique est importante pour traiter des maladies comme la maladie de Stargardt et certains syndromes de type Usher. Nous avons pu montrer que ce vecteur se montre très efficace pour sauver les cônes (figure 1) et leur fonction chez des souris mutées pour le gène RPE65, ce qui fait de ce vecteur un excellent candidat pour une stratégie translationnelle.⁸ Néanmoins, il faudra d'abord montrer son innocuité et son efficacité chez de grands animaux avant de pouvoir envisager des essais cliniques. Actuellement, le vecteur AAV est devenu un vecteur très prometteur pour traiter les photorécepteurs, car il est le seul à cibler très efficacement ces cellules. Notre Unité de thérapie génique appartient à un consortium européen, AAVEYE, financé par l'Union européenne, afin de promouvoir l'utilisation de ce vecteur dans des tests précliniques pour des rétinites pigmentaires qui affectent directement les photorécepteurs. Nous espérons ainsi générer différents vecteurs, qui une fois produits par des centres de production labellisés, pourront être utilisés pour différents types de rétinites pigmentaires.

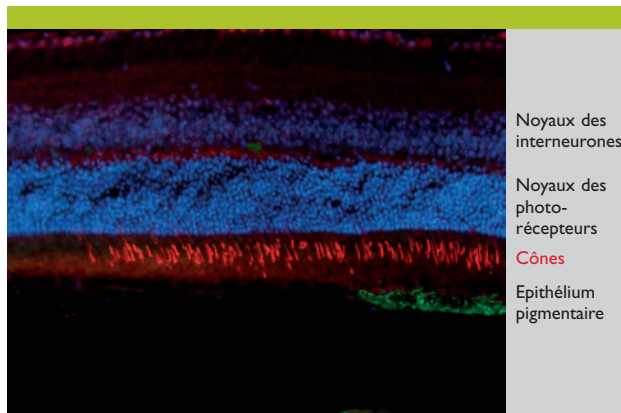


Figure 1. Le gène RPE65 a été transféré dans l'épithélium pigmentaire d'une souris déficiente pour ce gène

La protéine RPE65 (ici marquée en vert) n'est exprimée que dans la zone traitée de l'épithélium pigmentaire. L'expression de ce gène permet la survie des cônes (en rouge) situés juste au-dessus de la zone de traitement et en bordure (n'est représentée ici qu'une extrémité de la partie traitée de l'épithélium pigmentaire). En dehors de la zone qui a reçu le gène thérapeutique, les cônes ont disparu. Cet effet de survie en proximité est sûrement dû à la diffusion du photopigment qui est synthétisé dans la zone qui a reçu le gène sain.

Les nouveaux développements en biologie ont apporté des outils très efficaces, mais le transfert de gène demande une très bonne dextérité chirurgicale. En effet, le vecteur doit être injecté entre la rétine et l'épithélium pigmentaire pour infecter les cellules cibles. Le décollement d'une rétine dystrophique nécessite des investigations préalables très précises, à l'aide de la tomographie en cohérence optique notamment, afin d'identifier quelles régions de la rétine contiennent encore des photorécepteurs et si la rétine est assez résistante pour une telle chirurgie. Il apparaît donc que les progrès amenés par les sciences de base doivent être complétés par un nouveau savoir-faire clinique afin d'optimiser cette nouvelle approche thérapeutique qu'est le transfert de gène.

PHÉNOTYPAGE ET GÉNOTYPAGE : ACTIVITÉS ESSENTIELLES POUR IDENTIFIER LES PATIENTS ÉLIGIBLES POUR LA THÉRAPIE GÉNIQUE

Au départ de tout projet, un problème conceptuel se pose : le choix d'une maladie candidate suppose que la physiopathologie et le phénotype de la maladie à traiter soient clairement caractérisés, le gène d'intérêt reconnu, la cellule à traiter définie et avoir un modèle animal. Ceci n'est pas toujours évident et certaines pathologies peuvent présenter des signes au niveau des photorécepteurs alors que le gène altéré est exprimé dans l'épithélium pigmentaire.

La relation génotype/phénotype, en d'autres termes la compréhension du lien entre d'éventuelles anomalies génétiques et le développement d'une dégénérescence rétinienne, est primordiale pour envisager l'introduction d'une thérapie génique. Il est aussi nécessaire de comprendre la relation entre la mutation génique et la manière dont elle

induit la dégénérescence rétinienne. Parallèlement, il est indispensable de connaître l'histoire naturelle de la maladie afin de mieux appréhender la fenêtre thérapeutique qui est spécifique à chaque affection. Dans le cas des rétinites pigmentaires, les gènes impliqués dans les différentes formes cliniques, 140 identifiés jusqu'à présent, 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, voire ceux qui s'expriment dans un type cellulaire différent comme les cellules de l'épithélium pigmentaire. La multiplicité des altérations de fonction, responsables de l'apparition de dégénérescences rétiniennes, implique donc une parfaite corrélation phénotype/génotype et 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. Les connaissances additionnées des généticiens moléculaires, biologistes cellulaires et biochimistes ne seront pas de trop pour permettre d'arriver à bout de cette problématique.

ÉTAPES IMPORTANTES DE LA PRISE EN CHARGE ET DU PHÉNOTYPAGE

La standardisation des méthodes d'évaluation clinique est une condition requise avant tout essai clinique. L'analyse est de type psychophysique, fonctionnelle (acuité visuelle, sensibilité au contraste, vision des couleurs, champs visuels, électrorétinographie et pupillographie) et morphologique (photographies et auto-fluorescence du fond d'œil, angiographie, tomographie en cohérence optique et optique adaptative). Certaines explorations nécessitent une collaboration à part entière du patient alors que d'autres moins. Celles-ci, souvent lourdes pour le patient, devraient être rendues aussi faciles à tolérer que possible. Lors de l'évaluation, le poids de ces divers examens est à intégrer en fonction de leur pertinence et de leur reproductibilité. Les équipements, les procédures et les paramètres à étudier doivent aussi faire l'objet de consensus entre les équipes de recherche et les cliniciens (comme par exemple l'électrorétinographie avec les protocoles standardisés de l'International society for clinical electrophysiology of vision). De plus, l'apparition de nouvelles technologies apportera des éléments d'analyse appréciables. A l'étranger, quelques centres ont depuis longtemps standardisé et compilé leurs examens, offrant ainsi la possibilité d'un traitement adapté selon le stade de progression de la maladie. Enfin, il est essentiel de disposer d'une base de données détaillées, d'accès facile pour le clinicien et respectueuse des droits du patient.

Plus un phénotypage est précis, plus la recherche de gène pourra être ciblée

Du fait de la similitude des présentations cliniques, la qualité du phénotypage est déterminante pour le diag-



nostic et le suivi des patients. En outre, il permet de restreindre la recherche de mutations à un certain groupe de gène. La création de centres spécialisés d'investigation clinique, tels qu'il en existe à l'Hôpital universitaire ophtalmique Jules-Gonin, répond à cette demande en mettant à la disposition des cliniciens l'ensemble des moyens permettant une prise en charge optimale du patient et le regroupement de ces patients par pathologie.

Histoire naturelle de la pathologie

A l'heure actuelle, il existe encore peu d'informations quant à la progression de nombreuses dystrophies rétinienne. Or il est important de caractériser et de connaître l'évolution de ces dystrophies afin de pouvoir déterminer une fenêtre thérapeutique efficace (figure 2). Les dégénérescences rétiniennes regroupent des pathologies caractérisées par la mort des photorécepteurs et la perte progressive de la vision. Dans ces entités, des variations substantielles existent en ce qui concerne le début et le taux de perte de vision, le type de cellules primaires atteintes et le mode de transmission. Il est donc essentiel de pouvoir évaluer 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, et d'autre part de diluer l'éventuel bénéfice thérapeutique chez certains, dont les caractéristiques phénotypiques et génotypiques seraient en fait différentes. Une bonne corrélation entre phénotype et génotype permettra ainsi d'éviter de conclure à une éventuelle absence d'effet en raison de biais liés à une population hétérogène.

GÉNOTYPAGE

Actuellement, 140 gènes responsables de dégénérescences rétiniennes sont connus, affectant environ 1/3000 personnes (www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/). Le nombre de gènes encore inconnus dans les rétiniopathies pigmentaires est équivalent à celui qui a déjà été découvert. C'est pourquoi un génotypage systématique devrait être pratiqué lors de l'inclusion des patients. Certains pays, comme le Royaume-Uni, se sont déjà largement engagés dans cette voie. En Suisse, l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin s'est aussi investi dans cette perspective pour identifier les gènes impliqués dans les maladies cécitantes héréditaires. La réalisation et le financement du génotypage restent cependant à définir, en raison de l'absence partielle de prise en charge en Suisse par l'assurance maladie, et risquent de poser de réels problèmes.

Le diagnostic moléculaire présente plusieurs avantages : il peut confirmer un diagnostic clinique et ainsi prévenir le recours à d'autres investigations ; il permet également une évaluation des risques de transmission de la maladie basée sur la connaissance du gène responsable et non simplement sur une approche statistique. Ainsi la demande d'analyse génétique est le résultat d'un processus médical spécialisé, appelé conseil génétique, durant lequel le patient est informé, entre autres, des possibilités et des limitations des analyses existantes. Par ailleurs, un conseil génétique permettra aussi d'étudier toute la parentèle connue. Cependant, dans bien des situations, on se rend compte qu'on ne

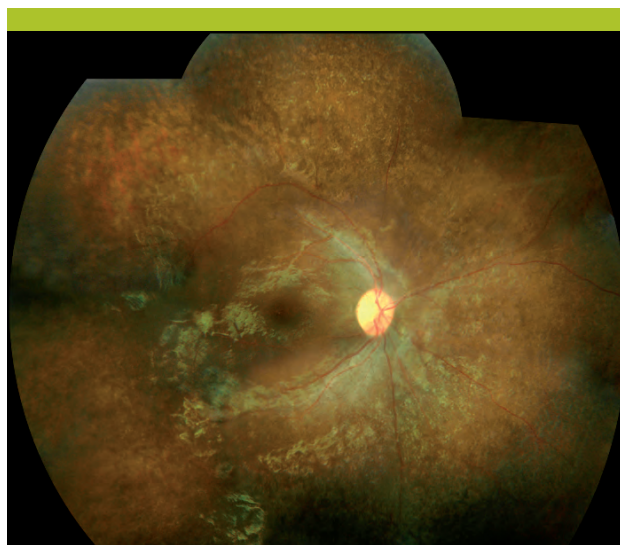


Figure 2. Fond d'œil droit d'un enfant suisse de dix ans atteint d'ACL liée au gène RPE65

L'atteinte est déjà sévère avec une maculopathie caractérisée par des altérations de l'épithélium pigmentaire, une atténuation marquée de l'arbre vasculaire rétinien, une pâleur papillaire ainsi que des ponctuations blanches périphériques.
ACL : amaurose congénitale de Leber.

peut pas associer un gène à une maladie ou bien au contraire qu'un seul gène peut donner différentes maladies en fonction de ses mutations ou de son expression.

Le diagnostic prénatal en ophtalmologie est encore difficile et peu répandu. On peut parfois demander un caryotype lors de syndromes polymalformatifs et, plus rarement, une analyse moléculaire pour mettre en évidence des anomalies génétiques. Actuellement, les techniques de séquençages ont bien évolué et leur automatisation permet un gain de temps appréciable ainsi qu'une réduction des coûts. Enfin les procédures d'analyse du génome par micropuce, un assortiment ordonné de fragments d'ADN imprimés à un emplacement précis représentant un gène, permettent l'analyse d'une vingtaine de gènes causatifs d'une pathologie en une seule lecture.

GESTION DU PATIENT

La première phase de tout essai clinique doit répondre à la question de l'éventuelle toxicité et ne peut par conséquent se faire que chez des patients adultes avec une fonction visuelle résiduelle et après un consentement éclairé du protocole soumis. Les études de phase I ne sauraient être entreprises en premier lieu chez des enfants ou des nouveau-nés, elles devront être réalisées chez des patients plus âgés au dépens de l'impact thérapeutique. Dans ce contexte, l'étude de la toxicité potentielle du transfert du gène testé nécessitera une prise en charge des patients dans une unité hospitalière disposant du niveau de confinement approprié pour la thérapie génique.

Ensuite, dans l'optique de mettre en évidence un effet bénéfique, les stades de la maladie pour lesquels les patients pourront être inclus seront à établir en fonction de l'histoire naturelle de la maladie, des données de toxico-



logie et des résultats préliminaires obtenus en expérimentation animale. Enfin, dans un deuxième temps, en cas de non-toxicité chez l'adulte, les enfants seront éligibles.

Suivi à long terme des patients

Un suivi au long cours sera évidemment indispensable pour étudier l'impact du traitement du contexte de maladies évoluant sur des périodes de 20 à 30 ans et pour s'affranchir de la variabilité interexamens. L'évaluation se fera par groupes de malades en fonction de l'état d'avancement de leur pathologie. De même, l'approche thérapeutique déterminera la durée du suivi pour conclure à un effet. Enfin, pour les premiers patients à bénéficier de ce genre de traitement, un suivi à vie sera probablement nécessaire.

Difficultés

La gestion du patient est une démarche longue. Il est important de commencer par bien caractériser les pathologies, et ceci même avant d'avoir les outils thérapeutiques satisfaisants. Toutes sortes de questions doivent encore être résolues. C'est pourquoi les études effectuées chez l'homme sont encore rares. Des problèmes techniques difficiles à résoudre limitent encore la progression de la thérapie génique. L'amélioration des protocoles, le perfectionnement des vecteurs devraient permettre à la thérapie génique d'apporter à l'avenir une solution thérapeutique dans quelques maladies bien ciblées. A ces obstacles s'ajoutent des freins d'ordre réglementaire propres à toutes les nouvelles techniques (nécessité de respecter de nombreuses mesures de sécurité), et d'ordre financier. Car la recherche en thérapie génique coûte cher. Néanmoins, il est du devoir des centres académiques de s'occuper de ces maladies orphelines que sont les rétinites pigmentaires.

Informers les patients

Le partenariat avec les patients, et en particulier avec leurs associations représentatives, est essentiel pour le recrutement des sujets atteints et leur caractérisation clinique et génétique. En effet, cette démarche permet la constitution d'un registre des rétinoopathies héréditaires et facilite la programmation des premiers essais. En Suisse, l'Association Rétina Suisse tient un registre des patients souffrant de dystrophie rétinienne, et possède une antenne à l'Hôpital universitaire ophtalmique de Lausanne. Cette antenne comprend une personne responsable de la tenue d'une base de données phénotypiques et génotypiques de chaque patient atteint d'une dystrophie de la rétine. Elle a aussi en charge la diffusion de l'information sur l'existence de ces protocoles auprès des patients; information par ailleurs essentielle pour éviter de faire naître chez les patients un espoir qui ne pourrait être que déçu en raison d'une attente vraisemblablement supérieure aux possibilités thérapeutiques.

CONCLUSION

Une étude clinique est indispensable pour évaluer une nouvelle thérapeutique chez l'homme et 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. La mise au point de tels protocoles fait toute la difficulté des essais cliniques dans les dégénérescences rétinienne en raison de la diversité des maladies et de leur grande hétérogénéité génétique. L'ensemble des connaissances nécessaires ne peut être réuni que par des équipes associant des compétences multiples en médecine, génétique, biologie moléculaire, et physiopathologie.

A l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, la création de la nouvelle Unité de phénotypage, spécialisée en investigation clinique des rétinoopathies héréditaires, répond à cette demande en mettant à la disposition des cliniciens l'ensemble des moyens nécessaires à une prise en charge optimale du patient. Elle collabore étroitement avec le Laboratoire d'ophtalmologie moléculaire de l'Institut de recherche en ophtalmologie (IRO) à Sion, à la fois quant à la réalisation des analyses, l'interprétation des résultats et l'établissement de corrélations génotype-phénotype. Enfin l'Unité de thérapie génique et de biologie des cellules souches (UTGBCS), à l'Hôpital Jules-Gonin, développe de nouveaux vecteurs thérapeutiques pour cibler certaines maladies. Même si le nombre de maladies investiguées est restreint (une dizaine sur 140), la coopération avec d'autres groupes universitaires européens ouvre de plus grandes possibilités d'intervention dans l'avenir. Cette Unité travaille aussi sur des mécanismes amenant à la mort des photorécepteurs dans le but de développer une approche thérapeutique qui pourrait être appliquée dans divers types de dégénérescences de la rétine. Le but dans ce cas serait de ralentir la maladie et de nombreux malades ayant encore une fonction visuelle pourraient bénéficier de ce type de traitement. L'association de ces trois organes est à même de proposer une plateforme technique complète permettant ainsi aux scientifiques et cliniciens de suivre les patients et de proposer à moyen terme des traitements pour les affections cécitantes qui concernent actuellement plus de 15 millions de personnes en Europe. ■

Implications pratiques

- Chaque patient atteint de rétinoopathie héréditaire pourrait bénéficier du diagnostic clinique et moléculaire
- Plusieurs conditions sont à réunir pour une thérapie génique efficace:
 - connaître le(s) gène(s) responsable(s) de la dystrophie
 - connaître la physiopathologie
 - déterminer à quel stade de la maladie des photorécepteurs pourraient encore être sauvés
 - avoir des vecteurs efficaces pour les cellules à cibler
 - informer les patients et faciliter l'accès aux centres de références



Adresses

Dr Hoai Viet Tran
Pr Francis Munier
Unité de phénotypage et thérapie moléculaire
Dr Yvan Arsenijevic
Corinne Kostic
Unité de thérapie génique et de biologie
des cellules souches
Hôpital ophtalmique universitaire Jules-Gonin
1004 Lausanne
h.tran@ucl.ac.uk
francis.munier@fa2.ch
yvan.arsenijevic@fa2.ch
corinne.kostic@fa2.ch

Pr Daniel Schorderet
Institut de recherche en ophtalmologie
64 avenue Grand-Champsec, 1950 Sion

Ecole polytechnique fédérale et Université de Lausanne
1015 Lausanne
daniel.schorderet@irovision.ch

Bibliographie

- 1 Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000;288:669-72.
- 2 Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003;302:415-9. Erratum in: *Science* 2003;302:568.
- 3 ** Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008;358:2231-9.
- 4 ** Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008;358:2240-8.
- 5 * Hauswirth W, Aleman TS, Kaushal S, et al. Phase I trial of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: Short-term results. *Hum Gene Ther* 2008. Epub ahead of print.
- 6 Bloquel C, Bejjani R, Bigey P, Bedioui F, et al. Plasmid electrotransfer of eye ciliary muscle: Principles and therapeutic efficacy using hTNF-alpha soluble receptor in uveitis. *FASEB J* 2006;20:389-91.
- 7 Kostic C, Chiodini F, Salmon P, et al. Pattern of activity of viral and housekeeping gene promoters using self-inactivating lentivirus vector delivery into the mouse retina. *Gene Therapy* 2003;10:818-21.
- 8 Bemelmans AP, Kostic C, Crippa SV, et al. Lentiviral-mediated transfer of the Rpe65 cDNA rescues both survival and function of cone photoreceptors in a mouse model of Leber congenital amaurosis. *PLoS Med* 2006;3:e347.

* à lire

** à lire absolument