



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Séance solennelle de l'Académie des sciences / 17 juin 2008
Réception sous la coupole de l'Institut de France des Membres élus en 2007

Dégénérescences rétiniennes : entre biologie et thérapeutique
José-Alain Sahel

C'est un immense honneur d'entrer dans cette institution prestigieuse. Je ne saurais trop remercier celles et ceux auxquels je dois cette élection. En m'accueillant, vous offrez à ma discipline, peut-être pour la première fois, et à mon équipe, la reconnaissance que, comme cet habit, je m'efforcerai de mériter. C'est aussi un encouragement à mener nos recherches jusqu'au terme que nos patients en attendent.

Notre enjeu est de préserver voire de restaurer la fonction visuelle dans les dégénérescences rétiniennes, sans exclure aucune piste, de la pharmacogénomique à la rétine artificielle. Dans un souci de concision, je décrirai seulement nos travaux sur la protection des photorécepteurs dans un groupe de maladies, encore incurables, appelées rétinopathies pigmentaires. Celles-ci touchent un million et demi de personnes, souvent dès leur jeune âge. La découverte, dans les 15 dernières années, de plus de 40 gènes impliqués et de centaines de mutations a souligné leur grande hétérogénéité génétique, mais aussi un paradoxe qui a aiguillé notre démarche scientifique et ses prolongements thérapeutiques.

La plupart des mutations sont en effet exprimées dans les photorécepteurs à bâtonnets, responsables de la vision nocturne, ce qui explique les premiers symptômes de la maladie. Cependant, ces mutations n'expliquaient pas la dégénérescence progressive des photorécepteurs à cônes, à l'origine de la perte de vision diurne, centrale et donc de la cécité. Cette inadéquation entre la clinique et l'étiologie génétique m'est apparue comme indicatrice d'une piste thérapeutique, si nous pouvions comprendre et bloquer les mécanismes de dégénérescence secondaire des cônes.

Tout en explorant, avec Serge Picaud une hypothèse toxique et pharmacogénomique, nous avons, en parallèle, formulé et validé, avec Saddek Mohand-Said, l'hypothèse d'une interdépendance des photorécepteurs. Prolongeant nos travaux par chirurgie expérimentale, en transplantant des couches pures de photorécepteurs normaux chez le mutant, des co-cultures et des comptages stéréologiques ont établi que la survie des cônes était sous la dépendance de facteurs protéiques, libérés par les bâtonnets. Ce serait donc la perte de ces facteurs, consécutive à la mort des bâtonnets, qui entraînerait secondairement la dégénérescence des cônes. Ceci représente un mécanisme commun à de nombreuses mutations, expliquant l'histoire clinique et ouvrant des voies thérapeutiques indépendantes des mutations causales.

Celles-ci visent à rétablir les interactions normales, soit en transplantant des bâtonnets, ce qui dans les conditions actuelles de la loi de bioéthique s'est avéré irréalisable, soit en administrant les facteurs de survie que ceux-ci libèrent. Cette piste pourrait s'appliquer à des stades avancés de la maladie, puisque, comme l'a estimé l'actuel Directeur du National Eye Institute, Paul Sieving, protéger 5 % des cônes suffirait à maintenir des capacités d'orientation et de discrimination élémentaires, et 50% une acuité normale.

Afin d'identifier ce ou ces facteurs de survie, j'ai invité, sur les conseils de Pierre Chambon, Thierry Léveillard à me rejoindre, apportant ses indispensables compétences et sa rigueur de biologiste moléculaire. Nous nous sommes investis pendant 7 ans dans une approche aventureuse et systématique de clonage par expression. Celle-ci, en criblant plus de 200.000 candidats sur le critère de la survie des cônes *in vitro*, a permis d'identifier et de valider un facteur, dont l'existence n'était jusque là pas soupçonnée et la séquence alors absente des bases de données. RdCVF (Rod-derived-Cone-Viability-Factor) s'est avéré être le premier d'une nouvelle famille de gènes : les nucléoredoxin-like proteins. Un deuxième facteur de la même famille, aux effets analogues mais plus ubiquitaires, a lui été identifié *in silico* avec notre collaborateur Olivier Poch.

Grâce à l'analyse des souris inactivées pour les deux facteurs, la signalisation sous-tendant la survie des cônes commence à être comprise. Le rôle de ces facteurs dans la protection contre le stress oxydatif, phénomène général, majeur au cours du vieillissement, est particulièrement important dans la rétine, le tissu le plus exposé à la lumière et à l'oxygène. La famille de RdCVF, protéine bifonctionnelle, semble conservée dans toutes les espèces et a été retrouvée par exemple chez le limulus, expliquant sa résistance au stress oxydatif ; et son rôle dépasse la sphère oculaire.

Nos efforts restent constamment tendus vers l'application clinique de ces découvertes. L'extension à d'autres modèles animaux est très encourageante. Sur un modèle de la mutation dominante la plus fréquente sur la rhodopsine, la survie cellulaire est augmentée et fait essentiel, la fonction des cônes est stabilisée voire améliorée de plus de 100%. Une survie sans fonction n'aurait pas d'impact clinique.

Au Centre National de Référence sur ces maladies, nous préparons, avec l'industrie, ces essais, conscients d'un des enjeux majeurs : l'évaluation de la progression de la maladie. Les progrès récents de l'astronomie pourraient raccourcir la durée de validation, en appliquant à l'œil les méthodes d'optique adaptative qui permettent d'observer les astres avec une précision remarquable. Grâce à l'enthousiasme de Pierre Léna et des équipes de l'Observatoire, nous pouvons avec mon collaborateur Michel Paques observer et quantifier, dans l'œil humain, de manière non invasive, la cible de notre stratégie : les cônes, offrant le meilleur biomarqueur d'efficacité.

Chemin faisant, en abordant avec des scientifiques aux compétences complémentaires des problèmes cliniques simples et biologiques complexes, j'ai été convaincu de la fécondité du rapprochement des structures et des acteurs de la recherche dite « translationnelle ». Comme l'écrivait Edmond Jabès, « la distance sera lumière, aussi longtemps que tu sauras qu'il n'y a pas de frontière ».

La construction de l'Institut de la Vision dans le Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts, associant l'Inserm et l'Université Pierre et Marie Curie, l'inscription, avec Christine Petit, dans une perspective multisensorielle, faciliteront la traduction de problèmes

cliniques en questions plus fondamentales, puis le retour des stratégies thérapeutiques vers les patients, dont les attentes confiantes renouvellent nos énergies vacillantes et notre témérité. J'écrivais voici 20 ans que nous sommes sans doute, comme la rétine, un agrégat éphémère de molécules instables, une cristallisation temporaire que la lumière et l'oxygène menacent d'entropie. La complexité et la fragilité du tissu rétinien font la beauté de nos combats et nous enseignent comment l'aider à se maintenir. Le signal ténu de survie que nous y avons détecté donne la tonalité de notre quête, comme en écho aux paroles de Roger Caillois : « J'ai appris que, quoi que j'entreprenne, je ne ferai jamais que persévérer ».

Les commencements du passeur, clinicien perplexe et scientifique hâtif que vous accueillez ont été tardifs. J'ai appris qu'un programme ambitieux ne peut aboutir sans le travail de tous et la ténacité de chacun. Je dois la mienne à ma famille, à mes parents, mon épouse, mes enfants et petits-enfants. Leur patience et leur regard éclairent ma voie.