

## Note de presse

---

Paris, le 28 septembre 1999

### Rétinopathie pigmentaire : vers un premier traitement visant à retarder la cécité ?

**José Sahel et Serge Picaud (INSERM EPI 9918, Université Louis Pasteur, Strasbourg) ouvrent, pour la première fois, une perspective dans le traitement de la rétinopathie pigmentaire, affection héréditaire encore incurable qui touche la rétine et conduit à une cécité totale.**

**En effet, chez la souris, les chercheurs sont parvenus à retarder, voire à prévenir, la mort des cellules sensorielles de la rétine grâce à une molécule déjà utilisée en cardiologie, le D-cis-diltiazem. Cette molécule, agit en bloquant les canaux calcium des membranes cellulaires. Ces travaux sont publiés dans "Nature Medicine" du mois d'octobre.**

La rétinopathie pigmentaire est une affection héréditaire qui touche une naissance sur 4000. Environ 40 000 personnes sont concernées en France par cette dégénérescence des cellules sensorielles de la rétine, les photorécepteurs, due à de nombreux défauts génétiques (mutations). Le processus débute par une dégénérescence des bâtonnets, les photorécepteurs qui permettent de voir la nuit et en périphérie. En conséquence, les premiers signes cliniques sont une "cécité nocturne" (une sorte de flou total au passage du jour à la nuit) et un champ visuel qui se rétrécit en périphérie. Ce champ diminue de plus en plus jusqu'à rendre la vision tubulaire, comme au travers d'un tuyau étroit. Puis les cônes à leur tour sont atteints. La vision centrale se réduit alors, à mesure que la maladie progresse, jusqu'à ce que le sujet devienne totalement aveugle. Cette évolution, inéluctable, se produit généralement sur 20 à 30 ans ; dans certaines formes, rares, elle peut être plus rapide. Aucun traitement n'est disponible : la maladie reste, aujourd'hui encore, totalement incurable.

Pourtant, les mécanismes responsables de cette dégénérescence rétinienne commencent à être compris. Plusieurs centaines de mutations génétiques responsables de la maladie sont aujourd'hui connues. La grande majorité d'entre elles touchent les photorécepteurs, et presque toujours les bâtonnets. Dans 60 % des cas, elles perturbent la cascade de réactions qui assurent la conversion du signal lumineux en signal nerveux électrique. Une question restait posée : pourquoi les cônes, généralement non touchés par les mutations, finissent-ils aussi par disparaître ?

La réponse a été fournie l'an dernier par l'équipe de José Sahel, qui a montré que les bâtonnets produisent des facteurs de survie indispensables aux cônes. C'est donc leur mort qui entraîne la dégénérescence finale des cônes. Les chercheurs se sont interrogés : pouvaient-ils, en assurant la survie des bâtonnets, empêcher la dégénérescence des cônes et donc, préserver une vision centrale chez les patients atteints ? Pour tenter de protéger les bâtonnets, ils ont fait appel à une molécule déjà utilisée en cardiologie depuis plusieurs décennies : le D-cis-diltiazem, qui agit en bloquant les canaux calcium.

Ils ont testé les effets de cette molécule sur des souris naturellement porteuses d'une mutation du gène de la phosphodiesterase - mutation identique à un des défauts génétiques responsables de la maladie humaine. Ces souris rd développent une dégénérescence rétinienne en seulement 3 à 4 semaines. Les chercheurs ont injecté quotidiennement du D-cis-diltiazem chez la souris rd jusqu'à l'âge de 36 jours. Résultat : le D-cis-diltiazem s'avère capable de préserver non seulement la survie des bâtonnets, mais aussi celle des cônes. En effet, les bâtonnets survivants sont 2,5 à 2,8 fois plus nombreux chez les souris de 36 jours traitées que chez le groupe témoin. Quant aux cônes, ils sont 1,4 fois plus nombreux. Mieux : grâce au D-cis-diltiazem, certains cônes demeurent en partie fonctionnels sur le plan électrophysiologique. Le D-cis-diltiazem limite probablement ainsi l'afflux toxique d'ions calcium dans les bâtonnets. C'est la survie de ces derniers qui préserve les cônes de la dégénérescence.

Peut-on espérer transposer à l'homme ces résultats très prometteurs ? La possibilité de ralentir la dégénérescence progressive des photorécepteurs humains permettrait de gagner plusieurs années de vision chez les sujets atteints. Par ailleurs, le D-cis-diltiazem est utilisé en clinique humaine depuis longtemps : sa pharmacologie est connue et ses effets secondaires, en particulier, limités et bien identifiés. Cette connaissance pourrait permettre de passer rapidement, pour certains patients, aux premiers essais cliniques humains.

## **Pour en savoir plus**

### **- Source**

#### **Retinitis pigmentosa : rod photoreceptor rescue by a calcium-channel blocker in the rd mouse**

Maria Frasson (1), José Sahel (1), Michel Fabre (2), Manuel Simonutti (1), Henri Dreyfus (1) et Serge Picaud (3)

(1) = INSERM EPI 9918, Laboratoire de Physiopathologie cellulaire et moléculaire, Université Louis Pasteur, Strasbourg,

(2) = Institut d'Histologie, Université Louis Pasteur, Strasbourg,

(3) = Laboratoire de Physiologie rétinienne, Université Louis Pasteur, Strasbourg.

**Nature Medicine, octobre 1999, : 1-5**

**- Contact chercheur**

**José Sahel ou Serge Picaud**

**INSERM EPI 9918**

Tél : 03.88.11.63.86ou 06 84 45 88 69

Fax : 03.88.11.63.41.

Mél : [sahel@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:sahel@neurochem.u-strasbg.fr) ou [picaud@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:picaud@neurochem.u-strasbg.fr)

Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale

101, rue de Tolbiac - 75013 Paris

Relations avec la presse et Partenariats medias

Tel. : 01 44 23 60 84/85/86

Fax : 01 45 70 76 81

e-mail : [presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)