



Paris, le 08 février 2013

Communiqué de presse

Treatrush (TreatRetUsher) : combattre la cécité dans le syndrome de Usher – une collaboration européenne au service d'une maladie rare

A l'occasion de la journée internationale des maladies rares : 28 février 2013

Comment la recherche sur le syndrome de Usher – handicap héréditaire particulièrement invalidant, portant atteinte aux deux sens majeurs, l'audition et la vision – a-t-elle franchi une étape majeure dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la rétinopathie pigmentaire ? Comment est-elle parvenue à améliorer le diagnostic clinique et à développer le diagnostic moléculaire ? Comment prépare-t-elle les essais de thérapie génique de la rétinopathie du syndrome ? Les scientifiques regroupés au sein du projet européen TREATRUSH (TreatRetUsher) présentent les avancées qu'ils ont réalisées. Douze partenaires de 7 pays sont réunis au sein de ce réseau financé par la Commission Européenne et coordonné par l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC). En France, il rassemble des chercheurs du Collège de France, de l'Inserm, de l'Institut Pasteur, du CNRS et de l'UPMC, travaillant au sein de l'Institut de la Vision et de l'Institut Pasteur, ainsi que des cliniciens de l'hôpital des XV-XX et de l'hôpital Armand-Trousseau.

Le syndrome de Usher est une atteinte héréditaire de l'audition et de la vision. Il touche environ 1 personne sur 10 000. C'est la principale cause de **surdité associée à une perte de la vision chez le sujet jeune**. Les trois types cliniques du syndrome, USH1, USH2 et USH3, se distinguent par la sévérité de l'atteinte auditive, la précocité de la rétinopathie pigmentaire et la présence ou non d'une atteinte vestibulaire qui se traduit par des troubles de l'équilibre. Sur chacun de ces aspects, la forme USH1 est la plus invalidante.

Au-delà des avancées majeures antérieurement réalisées sur l'identification des gènes responsables du syndrome et la compréhension de la pathogénie de l'atteinte auditive du syndrome, le projet Treatrush s'est fixé pour objectifs d'améliorer le diagnostic du syndrome, de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la rétinopathie et d'en préparer les essais de thérapie génique.

Répondre à l'impératif d'un diagnostic précoce.

La baisse de la vision n'apparaissant que des années après celle de l'audition, l'absence d'un diagnostic précoce du syndrome peut conduire les parents à faire le mauvais choix de l'apprentissage de la langue des signes dès le plus jeune âge, en renonçant à une implantation cochléaire précoce. Dans ce but, ORLs et ophtalmologistes du consortium européen ont élaboré conjointement les protocoles d'investigation clinique qui doivent conduire à poser le diagnostic avant l'âge d'un an. En parallèle, un **diagnostic moléculaire robuste et rapide de l'ensemble des formes du syndrome a été développé**. Une

première étude¹ a permis de détecter les mutations présentes chez 54 patients. Elle a été complétée par la mise en place d'une nouvelle méthode² qui aujourd'hui vient de permettre d'analyser une cohorte de plus de 350 patients recrutés à travers l'Europe (France, Allemagne, Italie, Slovénie, Espagne).

Elucider les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la rétinopathie.

Tandis que les mutants de souris dont les gènes Usher-1 sont défectueux ont une surdité profonde, ils ne présentent pas de rétinopathie. De ce fait, **les mécanismes défectueux à l'origine de la rétinopathie du syndrome étaient totalement inconnus**. Depuis 3 ans, les équipes du Pr Christine Petit, coordonnatrice du projet Treatrush, et du Pr José-Alain Sahel, ont tenté de **comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la rétinopathie pigmentaire** chez les patients atteints du syndrome de Usher, en ayant recours à d'autres modèles animaux³. Ils y sont parvenus et ont ainsi jeté les bases d'un nouveau type de mécanisme de rétinopathie pigmentaire qui met en jeu de surcroît des structures des photorécepteurs jusqu'ici négligées et dont le rôle est inconnu. Cette donnée est essentielle pour conduire tout protocole visant à améliorer les tentatives thérapeutiques.

Des équipes du projet, en Italie, en France et aux Etats-Unis, travaillent actuellement au **développement d'une thérapie génique** via des vecteurs viraux associés à l'adénovirus (AAV) capables de transférer efficacement des gènes thérapeutiques de petite taille dans les photorécepteurs rétiniens dans le but de bloquer leur dégénérescence. Ces vecteurs ont déjà fait leurs preuves dans d'autres formes de rétinites. Ils sont en cours d'essai pour certains gènes Usher chez l'animal.

Les avancées réalisées sur cette maladie rare ouvrent la voie à la compréhension et au traitement d'atteintes plus communes de la vision ou de l'audition. Comme l'expliquent **Christine Petit et José-Alain Sahel**, « *les maladies fréquentes sont d'origine plus complexes et donc plus difficiles à étudier que les maladies rares monogéniques. Pourtant, les éléments qui y contribuent, pour nombre d'entre eux, doivent appartenir aux mêmes mécanismes élémentaires que ceux dont le déficit conduit à telle ou telle maladie rare. Pour s'en convaincre, prenons l'exemple du syndrome USH1. Les molécules codées par ces gènes forment le cœur de la machinerie de transduction auditive, machinerie qui convertit le signal sonore en signal électrique dans les cellules sensorielles auditives. Il va de soi, que dans des atteintes fréquentes de l'audition, quelle qu'en soit l'origine, cette machinerie est aussi une cible des déficits. Une constellation de maladies rares doit donc contribuer à modéliser les processus pathogéniques d'une maladie commune* ».

Contact chercheurs :

Christine Petit

Institut Pasteur, Institut de la Vision, Inserm, UPMC, Collège de France

christine.petit@pasteur.fr

+33 (0)1 45 68 88 90

José-Alain Sahel

Institut de la Vision, Inserm, UPMC, CNRS, CHNO des XV-XX

jose.sahel@inserm.fr

+33 (0)1 53 46 25 04

Contact presse :

presse@inserm.fr

¹ Bonnet C, Grati M, Marlin S, Leveilliers J, Hardelin JP, Parodi M, Niasme-Grare M, Zelenika D, Délépine M, Feldmann D, Jonard L, El-Amraoui A, Weil D, Delobel B, Vincent C, Dollfus H, Eliot MM, David A, Calais C, Vigneron J, Montaut-Verient B, Bonneau D, Dubin J, Thauvin C, Duvillard A, Francannet C, Mom T, Lacombe D, Duriez F, Drouin-Garraud V, Thuillier-Obstoy MF, Sigaudy S, Frances AM, Collignon P, Challe G, Couderc R, Lathrop M, Sahel JA, Weissenbach J, Petit C, Denoyelle F. (2011) Complete exon sequencing of all known Usher syndrome genes greatly improves molecular diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 6:21.

² Fakin A, Jarc-Vidmar M, Glavač D, Bonnet C, Petit C, Hawlina M. (2012) Fundus autofluorescence and optical coherence tomography in relation to visual function in Usher syndrome type 1 and 2. *Vision Res.* 75: 60-70.

³ Sahly I, Dufour E, Schietroma C, Michel V, Bahloul A, Perfettini I, Pepermans E, Estivalet A, Carette D, Aghaie A, Ebermann I, Lelli A, Iribarne M, Hardelin JP, Weil D, Sahel JA, El-Amraoui A, Petit C. (2012) Localization of Usher 1 proteins to the photoreceptor calyceal processes, which are absent from mice. *J Cell Biol.* 15;199(2):381-99.

<http://presse-insERM.fr/lorigine-de-la-cecite-identifiee-pour-certaines-formes-de-surdite-cecite/4584/>

Pour en savoir plus

Le syndrome de Usher, une atteinte des deux principaux sens : l'audition et la vision

Ce syndrome est un handicap sensoriel héréditaire et la principale cause de surdité associée à une cécité. Il est responsable de 3 à 6% des surdités infantiles et d'environ 50% des cas de surdité sévère associée à une cécité chez l'adulte. La surdité est généralement congénitale tandis que les manifestations cliniques de la rétinopathie pigmentaire sont un peu plus tardives. Ce syndrome a été divisé en trois sous-types, USH1, USH2 et USH3 ; la forme USH1 est la plus sévère. Chez les enfants affectés par la forme USH1, l'atteinte de la vision n'est souvent découverte qu'autour de 8 à 10 ans. Or ce diagnostic tardif pèse lourdement sur une prise en charge médicale appropriée.

D'importants progrès scientifiques ont été réalisés depuis une quinzaine d'années par les généticiens et physiologistes de l'audition, avec l'identification de dix gènes responsables, et la découverte des mécanismes cellulaires et moléculaires dont le déficit explique les atteintes auditives du syndrome. A l'inverse, la pathogénie de la rétinopathie pigmentaire du syndrome demeurait inconnue. Une avancée majeure a été réalisée récemment dans la compréhension de l'atteinte rétinienne, dans le cadre du **projet européen Treatrush**, par les équipes des Pr. Christine Petit et José-Alain Sahel. Les protocoles d'exploration des patients ont été améliorés et standardisés pour permettre un diagnostic précoce. Un nouvel outil de diagnostic moléculaire a été développé, et plus de 400 patients venant de divers pays européens ont ainsi été testés. En 1995, le laboratoire du Pr. Christine Petit identifiait le premier g ne à l'origine du syndrome USH1. Ce gène qui code la myosine VIIa rend compte de la majorité des cas de USH1. C'est précisément sur cette forme du syndrome qu'un essai de thérapie génique de la rétinopathie sera prochainement conduit par le Pr. José-Alain Sahel.



TREATRUSH - Lutter contre la cécité provoquée par le syndrome de Usher

TREATRUSH a pour but de traiter et de lutter contre la cécité provoquée par le syndrome de Usher. <http://www.treatrush.eu>

Le projet a débuté en février 2010 et dure 4 ans, avec un budget total d'environ 6 millions d'euros de l'Union Européenne (PC7). Le projet implique 12 partenaires, basés dans 7 pays :

Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris, France : <http://www.upmc.fr/>

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Paris, France : www.inserm.fr/

Eberhard Karl University of Tübingen (EKUT), Tübingen, Allemagne : <http://www.uni-tuebingen.de/en>

Medical Research Council (MRC), Oxford, UK : <http://www.mrc.ac.uk>

Fondazione Telethon (FTELE.IGM), Naples, Italie : <http://www.telethon.it/>

Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT), Amsterdam, Pays-Bas : <http://www.amtbiopharma.com/>

Novartis Forschungsstiftung, Zweigniederlassung Friedrich Miescher-Institut for Biomedical Research, Bâle, Suisse : <http://www.fmi.ch/>

Faun Foundation (FAUN), Nuremberg, Allemagne

The Trustees of the University of Pennsylvania (UPENN), Philadelphia, USA : <http://www.upenn.edu/>

Institut de la Vision-Fondation Voir et Entendre, Paris, France : <http://www.institut-vision.org>

<http://www.fondave.org/>

Johannes Gutenberg University Mainz, Mayence, Allemagne : <http://www.uni-mainz.de/eng/>

Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, USA : <http://www.masseyeandear.org/>

UPMC, est le plus grand complexe scientifique et médical universitaire français. Toutes les grandes disciplines scientifiques et médicales y sont enseignées sur les 18 sites de l'université : chimie, électronique, informatique, mathématiques, mécanique, physique, sciences de la terre et de l'environnement, sciences de la vie et médecine.

L'UPMC en chiffres : une communauté universitaire de 10 500 personnels (UPMC et hébergés) dont 8 200 en recherche ; 32 000 étudiants dont 6 400 étrangers ; 3 400 doctorants et 790 thèses soutenues chaque année. L'université est, avec l'université Panthéon-Assas (Paris 2) et l'université Paris Sorbonne (Paris 4) membre fondateur du PRES, Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur, Sorbonne Universités.

Pour plus d'informations, www.upmc.fr - Suivez @UPMC et @ProUPMC sur **Twitter** - **Facebook**

Inserm www.inserm.fr

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche et du ministère de la Santé.

Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares, à travers leurs travaux de recherches biologiques, médicales et en santé des populations.

Avec un budget 2011 de 905 M€, l'Inserm soutient quelque 300 laboratoires répartis sur le territoire français. L'ensemble des équipes regroupe près de 13 000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires...

L'Inserm est membre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, fondée en avril 2009 avec le CNRS, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, l'Institut Pasteur, la Conférence des Présidents d'Université (CPU) et la Conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers régionaux et universitaires. Cette alliance s'inscrit dans la politique de réforme du système de recherche visant à mieux coordonner le rôle des différents acteurs et à renforcer la position de la recherche française dans ce secteur par une programmation concertée.

L'Inserm est le premier porteur de projets européens « Santé » avec 28 projets coordonnés par l'institut dans le cadre PC7.

Retrouvez toutes les actualités sur la [salle de presse de l'Inserm](http://www.presse-inserm.fr) : www.presse-inserm.fr ou **Twitter**