

Habilitation à Diriger des Recherches HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité BS:

Par

« **Guylène LE MEUR** »

« **Evaluation des facteurs de risques et des traitements des maladies rétinienne cécitantes** »

- « - Thérapie génique des dystrophies rétinienne héréditaires
- Facteurs de risque de la rétinopathie du prématuré »

Rapporteurs avant soutenance :

Christina ZEITZ DR2 INSERM. INSTITUT de la VISION. Paris
David GAUCHER PU-PH. Service d'ophtalmologie. Strasbourg

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (6) *(à préciser après la soutenance)*

Examineurs :

Isabelle AUDO. PU-PH. CIC d'ophtalmologie Hôpital XV-XX. & EquipeS6. Institut de la Vision. Paris

Alejandra DARIUCH. PU-PH. Hôpital Necker. Paris & UMRS1138.Paris.

Sandra MERCIER. PU-PH. Service génétique. CHU Nantes & UMR1087. Nantes

Matthieu ROBERT. PU-PH. Hôpital Necker. Paris & UMR9010. Paris Saclay

Christina ZEITZ DR2 INSERM. EquipeS6. Département génétique. Institut de la Vision. Paris

Invité(s)

ADJALI Oumeya DR2 INSERM. UMR1089. Nantes

Titre : Evaluation des risques et des traitements des maladies rétinienne cécitantes

Mots clés : Thérapie génique, dystrophie rétinienne héréditaire, vecteur adéno-associé, gène *RPE65*, gène *PDE6B*, rétinopathie du prématuré

Résumé : Le handicap visuel chez l'enfant reste une problématique majeure. Chez l'enfant, 16 % des malvoyance sont liées aux dystrophies rétinienne héréditaires et 4% sont secondaires à la rétinopathie du prématuré. Au cours de mon cursus universitaire et clinique au sein de l'unité TaRGeT et de l'UIC d'ophtalmologie CIC BT05-03, j'ai tout d'abord réalisé des recherches et recherches cliniques dans le domaine de la thérapie génique des dystrophies rétinienne liée au gène *RPE65* : après avoir démontré la sécurité et l'efficacité à long terme de l'utilisation d'un vecteur adéno-associé recombinant (rAAV) de sérotype 2, 4 et 5 par injection sous-rétinienne dans la rétine de chien et de primates, une étude a mis en évidence la restauration de la vision chez les chiens *RPE65*^{-/-} à l'aide d'un vecteur rAAV4.hRP65.*RPE65*. Cette preuve de concept a permis la réalisation d'une recherche translationnelle au cours d'un essai clinique de phase I/II permettant de tester la sécurité et l'efficacité de ce vecteur chez le patient (NCT01496040).

Ensuite, après avoir participé à l'évaluation du transfert du gène *PDE6B* via un vecteur rAAV2/5.RK.*PDE6B* dans le modèle canin de dystrophie rétinienne *PDE6B*^{-/-}, un essai clinique de phase I/II, actuellement en cours, a été construit pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de ce vecteur chez les patients *PDE6B*^{-/-} (NCT03328130). Pour finir, l'évaluation de l'effet du tamponnement par air après injection sous rétinienne a permis de montrer une diffusion du transfert de gène en dehors de la zone injectée. Concernant la rétinopathie du prématuré, une analyse de cohorte a contribué à l'identification de niveaux de seuils d'hyperglycémie qui augmentaient fortement le risque de survenue d'une rétinopathie du prématuré de stade 3 ou supérieur chez les nourrissons prématurés. Une seconde étude de cohorte a mis en évidence que le nerf optique de l'enfant prématuré né avant 28 SA comparé à celui d'un enfant né à terme était plus fin dans le secteur temporel supérieur et nasal lors d'un examen par OCT.

Title : Evaluation of risk factors and treatments for blinding retinal diseases

Keywords : Gene therapy, hereditary retinal dystrophy, adeno-associated recombinant vector, *RPE65* gene, *PDE6B* gene, retinopathy of prematurity

Abstract : Children's visual impairment remains a major problem. In children, 16% of visual impairment is linked to hereditary retinal dystrophies and 4% is secondary to retinopathy of prematurity. During my university and clinical training at the TaRGeT unit and the CIC BT05-03 ophthalmology UIC, I first carried out research and clinical trials in the field of gene therapy for retinal dystrophies linked to the *RPE65* gene: after demonstrating the long-term safety and efficacy of using a recombinant adeno-associated vector (rAAV) of serotypes 2, 4 and 5 by subretinal injection into dogs and primates retina, a study demonstrated the restoration of vision in *RPE65*^{-/-} dogs using an rAAV4.hRP65.*RPE65* vector. This proof-of-concept led to translational research with a Phase I/II clinical trial to test the vector's safety and efficacy in patients (NCT01496040).

Then, after participating in the evaluation of *PDE6B* gene transfer via an rAAV2/5.RK.*PDE6B* vector in the canine model of *PDE6B*^{-/-} retinal dystrophy, a phase I/II clinical trial, currently underway, has been constructed to assess the safety and efficacy of this vector in *PDE6B*^{-/-} patients (NCT03328130). Finally, an evaluation of the effect of Intravitreal air tamponade after subretinal injection demonstrated the diffusion of gene transfer outside the injected zone. With regard to retinopathy of prematurity, a cohort analysis contributed to the identification of hyperglycemia threshold levels that strongly increased the risk of stage 3 or higher retinopathy of prematurity in premature infants. A second cohort study showed that the optic nerve of premature infants born before 28 SA was thinner in the superior temporal and nasal areas on OCT than that of full-term infants.

