

# NEWSLETTER #16

NOV.19



**ZOOM**  
P4/15

## 10 HISTOIRES EN 10 ANS

Des victoires qui sont aussi les vôtres !



## GÉNÉROSITÉ

P16

Ce mois-ci :

- Le CCAH soutient « La lumière qui rétablit la vue », traitement par laser pour améliorer la vue des personnes diabétiques malvoyantes.
- Arthur Aumoite, 26 ans  
Auteur/Réalisateur, Producteur.



L'Institut de la Vision fête ses 10 ans cette année. Sur cette période, nos chercheurs et cliniciens ont amélioré la prise en charge des patients, développé de nouvelles techniques diagnostiques et participé à des innovations thérapeutiques ou réhabilitatrices. Ils ont aussi augmenté nos connaissances sur le fonctionnement de notre vision et de nos stratégies visuelles. Ces résultats ont été récompensés cette année par la création de l'Institut Hospitalo-Universitaire FOReSIGHT qui vise à intégrer encore plus recherche clinique et fondamentale en Vision et Ophtalmologie. Par conséquent, si la création de l'Institut de la Vision était perçue par beaucoup comme un pari risqué, je suis très heureux aujourd'hui de pouvoir partager avec vous nos réussites.

Dans ce nouveau numéro, j'ai donc décidé de présenter 10 histoires représentatives de ces 10 années. Ces 10 histoires sont

malheureusement très restrictives par rapport à la productivité de nos équipes. Cependant, l'idée était d'illustrer cette grande productivité par des exemples marquants pour le monde scientifique et/ou pour les patients. A la lecture du document, vous pourrez constater que nous avons eu à cœur que les innovations thérapeutiques puissent bénéficier aux patients le plus rapidement possible, ce qui nous a souvent amené à créer des entreprises. Nous avons même fondé la plateforme *StreetLab* pour évaluer le bénéfice des thérapies pour les patients dans leur vie quotidienne. Avec cet écosystème, la France est maintenant reconnue au niveau mondial pour le dynamisme de la recherche en Vision et Ophtalmologie.

Le chemin parcouru en 10 ans est très significatif, cependant de nombreuses pathologies restent sans traitement, les patients sans prise en charge spécifique. Par conséquent, nous devons continuer notre effort et multiplier les projets pour répondre à cette exigence de soins. C'est pourquoi plusieurs équipes reconnues pour leur excellence scientifique nous ont rejoints cette année. Notre détermination est intacte pour agir au quotidien afin de préserver la vue de nos concitoyens. Vous êtes nombreux à soutenir nos projets et nos actions, c'est pourquoi je tiens à vous remercier très chaleureusement car vos dons permettent d'accélérer l'innovation thérapeutique.

**José-Alain Sahel**  
Directeur de l'Institut de la Vision  
et de la Fondation Voir & Entendre

## Une conférence internationale pour les 10 ans de l'Institut de la Vision !

Autour de la célébration des 10 ans de l'Institut de la Vision, une conférence internationale de 3 jours, dédiée aux nouvelles avancées scientifiques, ainsi qu'aux solutions thérapeutiques, est organisée fin novembre 2019. C'est en suivant, ce modèle innovant de l'Institut de la Vision, qui réunit chercheurs de différentes disciplines scientifiques, médecins et industriels autour des besoins du patient, que les différents acteurs venus de tous les coins de la planète vont se rassembler à l'occasion de cet événement extraordinaire. Cette conférence permettra de confirmer et renforcer la position de l'Institut de la Vision comme centre mondial de recherche et, à travers l'échange, de partager les idées et l'émergence de nouvelles questions et de permettre d'accélérer le transfert des résultats de la recherche pour une réalisation du soin des patients.




## Visite du Président de l'Inserm.

Monsieur Gilles Bloch, PDG de l'Inserm, s'est rendu à l'Institut de la Vision vendredi 13 septembre, en présence de Monsieur André Le Bivic, Directeur de l'INSB du CNRS. Le Pr José Alain Sahel a pu leur présenter le projet IHU FOReSIGHT. Cela a été l'occasion d'une rencontre avec les responsables d'équipes de l'Institut de la Vision. Monsieur Gilles Bloch a pu également apprécier le Centre d'imagerie du Centre d'investigation Clinique.

### Sites Internet & réseaux sociaux !

Retrouvez toutes nos actualités et événements en nous suivant sur nos sites internet et réseaux sociaux :

 [institut.vision.paris](https://www.institut.vision.paris)

 [institut-de-la-vision](https://www.institut-de-la-vision.org)

 [@InstVisionParis](https://twitter.com/InstVisionParis)

 [www.institut-vision.org](http://www.institut-vision.org) / [www.fondave.org](http://www.fondave.org)



© Philippe Servant, Présidence de la république française

## La première dame de France à l'Institut de la Vision.

Madame Brigitte Macron est venue le 9 juillet visiter l'Institut de la Vision et la plateforme Handicap StreetLab. Le Pr José-Alain Sahel a rappelé à cette occasion l'importance du label Institut-Hospitalo-Universitaire (IHU) obtenu récemment. Le soutien à ce programme va en effet permettre de renforcer les synergies entre la recherche sur le diagnostic ou le traitement, les soins à l'hôpital (en particulier des Quinze-Vingts) et la formation à de nouvelles expertises.

Madame Macron s'est particulièrement intéressée aux innovations concernant la prise en charge des patients et du handicap visuel, notamment le volet de la prévention avec le dépistage des maladies de la vue. L'objectif à terme des équipes de l'Institut de la Vision et des partenaires hospitaliers est de développer de nouvelles thérapies permettant une restauration partielle de la vision mais aussi de soigner les patients le plus tôt possible afin d'éviter l'apparition des premiers symptômes handicapants de ces maladies.



## Nouvelles technologies pour suivre le développement des circuits de la vision en 3D en couleur

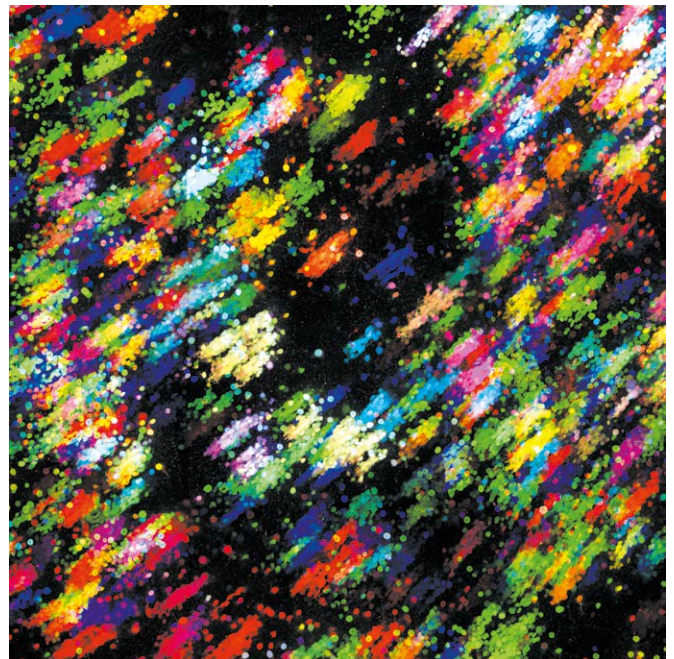
Rédigé par Jean Livet, Chef d'équipe "Neurogenèse et développement des circuits neuronaux"

Les circuits neuronaux de la rétine et du cerveau impliqués dans la vision sont d'une extraordinaire complexité. Faute d'outils pour cartographier les neurones et suivre leur genèse à partir des cellules souches neurales, l'organisation et le développement de ces circuits sont incomplètement connus. Ceci limite notre compréhension des pathologies qui les affectent et notre capacité à développer des thérapies adaptées. Pour relever ces défis, l'équipe dirigée par Jean Livet à l'Institut de la Vision met en place de nouvelles méthodologies d'ingénierie génétique et d'imagerie. Une première avancée a été réalisée par l'équipe en 2014, avec l'introduction d'une approche originale utilisant la couleur pour identifier dans la rétine ou le cerveau les neurones générés, au cours du développement, par des cellules souches neurales individuelles. Pour cela, les chercheurs ont créé un système distribuant dans les cellules souches toute une palette de protéines fluorescentes de teintes différentes (rouge, jaune, bleu, etc.). Ce marquage résulte de gènes intégrés dans le génome des cellules souches et est donc transmis lors de leurs divisions, permettant ainsi d'identifier les neurones qu'elles génèrent au cours du développement. L'approche révèle de manière efficace les « clones » de neurones issus de chaque cellule souche et permet de les caractériser de manière précise.

Un deuxième défi était de visualiser efficacement les marqueurs multicolores dans le tissu nerveux, aucune méthode disponible ne procurant des images 3D couleur avec une résolution et sur des volumes suffisants. En partenariat avec l'équipe d'Emmanuel Beaurepaire au Laboratoire d'Optique et Biosciences de l'École polytechnique, une approche de microscopie capable de relever ce challenge a été mise en place. Cette nouvelle

technique, décrite dans un article publié en début d'année, combine les faisceaux de lasers pulsés pour exciter de manière optimale les protéines fluorescentes jusqu'à 1/2 mm sous la surface du tissu. De plus, un système de découpe enlève de fines épaisseurs de tissu après chaque prise d'image, permettant d'imager en 3D des volumes virtuellement illimités avec une résolution micrométrique. Cette approche révèle les colorants fluorescents dans des volumes jusqu'ici inaccessibles avec une précision inégalée.

La mise au point de ces technologies de marquage et d'imagerie ouvre de riches perspectives. Elles sont à la base de plusieurs études actuellement en cours à l'Institut sur le développement cérébral et rétinien et les circuits de la vision.



Clones de neurones marqués avec des protéines fluorescentes de différentes couleurs dans la rétine d'un embryon de poulet. Image Franck Maurinot, équipe de J. Livet, Institut de la Vision

## La « transparenisation » : un nouvel outil pour mieux comprendre l'origine des maladies rétinienne

Rédigé par Alain Chédotal, Chef d'équipe "Développement, évolution et fonction des connexions neuronales"

Depuis 2009, notre équipe cherche à comprendre comment se développe les connexions entre l'œil et le cerveau et pouvoir ainsi élaborer des stratégies thérapeutiques pour réparer le nerf optique et reconnecter la rétine au cerveau.

En effet, la rétine contient des millions de cellules spécialisées, les neurones, qui ont des propriétés uniques. Les photorécepteurs, les cônes et les bâtonnets (situés dans la région la plus profonde de la rétine), sont ainsi capables de transformer la lumière en signal électrique qui va se propager à travers plusieurs couches de neurones vers la surface de la rétine où se trouvent les cellules ganglionnaires. Ces dernières possèdent de longs prolongements (les axones) qui via le nerf optique, connectent la rétine au cerveau. Les cellules ganglionnaires sont la seule voie de sortie de l'œil et leur perte dans des pathologies comme le glaucome a des conséquences dramatiques sur la vision.

L'évaluation de la croissance des connexions des neurones de l'œil au cerveau est très longue et complexe car l'œil, comme les autres organes, contient des tissus opaques dont une couche cellulaire pigmentée qui absorbe la lumière. Jusqu'à présent, l'observation au microscope des neurones rétinien (par exemple pour les compter) nécessitait de réaliser des coupes fines (quelques micromètres) de l'œil pour que la lumière puisse passer. La reconstruction du trajet des axones visuels, à partir de ces coupes, demeurait un vrai casse-tête. Cependant, de nouvelles méthodes d'imagerie révolutionnaires ont vu le jour c'est ces dernières années. Elles font appel à des processus chimiques qui permettent de rendre transparents les tissus biologiques intacts. Les neurones sont alors visualisés grâce à des marqueurs fluorescents

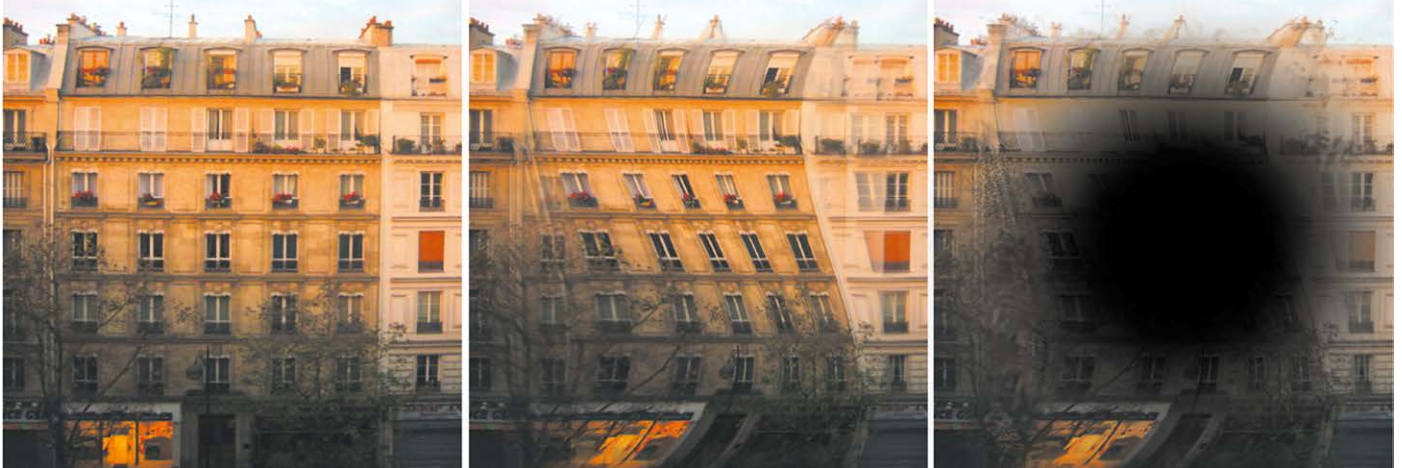


Image 3D d'un œil de souris transparenisé. Les cellules ganglionnaires sont les petits points orange tapissant la surface de la rétine. Le disque noir au milieu est l'entrée du nerf optique

et l'utilisation d'un microscope à feuillet de lumière équipé d'un laser qui scanne en trois dimensions et très rapidement le tissu éclairci.

L'Institut de la Vision a été le premier au monde à s'équiper d'un tel microscope à feuillet de lumière. L'équipe d'Alain Chédotal a réussi à développer cette approche de « transparenisation » et d'imagerie 3D pour étudier le développement des connexions visuelles dans des souris modèles de maladies ophtalmiques. Nous avons aussi découvert récemment un procédé permettant de rendre l'œil de rongeurs totalement transparent à la lumière, facilitant énormément l'analyse des neurones rétinien et accélérant ainsi la recherche de nouveaux traitements.





## Briser le cercle vicieux de la DMLA

Rédigé par Florian Sennlaub, Chef d'équipe "Inflammation, dégénérescence et remodelage vasculaire dans les pathologies rétinienne"

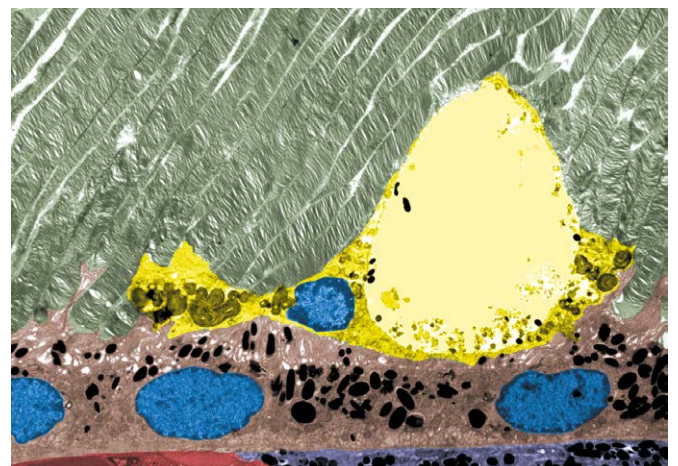
Trouver un traitement pour la DMLA est un enjeu majeur en ophtalmologie aujourd'hui. S'il existe une thérapie efficace pour l'une des deux formes de la DMLA, cependant la plupart des patients finissent par perdre la vue. L'équipe de Florian Sennlaub, dès 2007, a travaillé à démontrer l'existence d'un lien entre la maladie et l'accumulation de cellules du système immunitaire, les macrophages, sous la rétine, en contact avec les photorécepteurs. L'accumulation de ces macrophages, dont le rôle est normalement d'éliminer les bactéries, fait des cellules de la rétine des victimes collatérales de l'inflammation.

En effet, la DMLA est une maladie multifactorielle avec une forte composante génétique mais l'implication de ces facteurs génétiques dans le développement de la DMLA reste inconnue.

Depuis 2012, cette équipe a découvert que certains des gènes les plus fortement impliqués dans la DMLA, notamment une isoforme de l'*apoprotéine E* (APOE) et un variant du facteur de complément (CFH), favorisent le maintien des macrophages dans la rétine. Un cercle vicieux s'installe où les cellules rétinienne victimes de l'action néfaste des macrophages, recrutent davantage de macrophages conduisant à la destruction des photorécepteurs.

Leurs travaux ont ainsi permis d'expliquer

l'implication de facteurs de risque génétique, le variant du CFH et l'isoforme APOE2, sur la physiopathologie de la DMLA, mais aussi de mettre en évidence un nouveau rôle de ces facteurs dans la réponse inflammatoire d'une manière générale. Ces découvertes constituent un pas décisif dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la DMLA et plus généralement pour traiter les inflammations chroniques.



L'illustration représente un macrophage sous-rétinien (jaune) entre les segments externes des photorécepteurs (vert) et l'épithélium pigmentaire rétinien (brun) d'une souris atteinte d'inflammation pathogénique chronique (cliché de microscopie électronique à transmission en fausses couleurs)

## Nourrir les cônes pour préserver la vision centrale : la thérapie RdCVF avance

Texte rédigé par Thierry Lévillard (PhD), Chef d'équipe "Signalisation Métabolique pour le traitement des Dégénérescences Rétiniennes Héritaires"

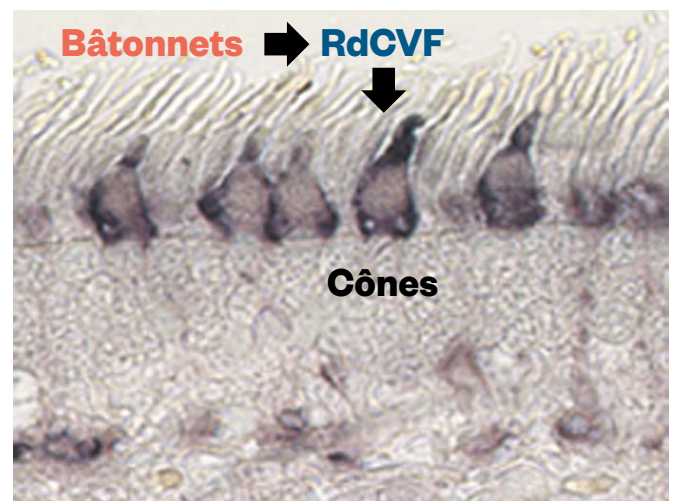
Nous percevons la lumière de notre environnement par l'action de neurones spécialisés situés au fond de l'œil, la rétine. Les deux catégories de neurones photorécepteurs sont adaptées à deux types de situations : les bâtonnets pour la pénombre, les cônes pour la pleine lumière et la perception des couleurs. La position de l'homme dans l'arbre de l'évolution des espèces fait que notre vision est mal adaptée à notre environnement car notre rétine possède beaucoup plus de bâtonnets que de cônes. Ces derniers sont concentrés dans une minuscule région au centre de la rétine, la fovéa qui est donc essentielle à toutes nos activités impliquant la vision de jour. Les neurones sont des cellules qui n'ont pas la propriété de se renouveler comme par exemple les cellules de la peau ; leur perte est irrémédiable. C'est exactement ce phénomène qui explique la perte de la vision chez les patients atteints de dégénérescences rétiniennes héréditaires.

La progression de ces maladies dans sa forme la plus fréquente, la rétinopathie pigmentaire permet d'entrevoir un traitement et c'est ce qui a guidé nos recherches depuis deux décennies. Une atteinte directe des bâtonnets produit une perte de la vision dans la pénombre, le signe de l'entrée dans la maladie. Elle est pourtant peu gênante pour les activités réalisées de jour. Mais l'étrangeté est que lorsque les bâtonnets sont perdus, la vision des détails et des couleurs par les cônes commence à se dégrader conduisant progressivement à la cécité. Pourquoi cela alors que les cônes sont exempts de l'atteinte génétique initiale ? C'est la recherche d'une réponse à cette question qui nous a conduit à proposer une thérapie originale de la rétinopathie pigmentaire.

Bien que les bâtonnets ne nous soient pas indispensables, ils le sont pour les cônes de la fovéa. Les bâtonnets fabriquent une molécule, RdCVF dont les cônes ne peuvent se passer. En fait, la lumière

est perçue par des protéines, les *opsines* qui se trouvent dans un segment des photorécepteurs lequel est quotidiennement renouvelé. C'est la forme du segment qui permet de distinguer les bâtonnets et les cônes. Chaque matin, une partie de ce segment endommagé est éliminé et doit donc être reconstruit durant la journée pour éviter qu'il ne disparaisse entièrement. Les bâtonnets exécutent cette tâche, tandis que les cônes ne le font qu'après que RdCVF les y a aidés en leur fournissant l'énergie nécessaire. On imagine bien que la disparition des bâtonnets conduit à la raréfaction de RdCVF et donc au raccourcissement du segment des cônes, la réduction des opsines et ainsi la perte de la vision centrale. Un traitement par RdCVF pourrait, selon notre hypothèse, stopper la progression de la maladie, ce que nous avons démontré chez l'animal.

Pour atteindre notre objectif et soigner l'ensemble des patients souffrant de rétinopathie à un stade précoce de la maladie, nous avons créé une société, SparingVision laquelle produit RdCVF, molécule qui sera administrée aux patients sélectionnés de l'hôpital des Quinze-Vingts dans un essai clinique à venir.



RdCVF: Rod-derived cone viability factor

## Thérapie génique et neuropathie optique héréditaire de Leber : où en est-on ?

Rédigé par Catherine Vignal Clermont

- Service Urgence et Neuro Ophtalmologie Fondation Ophtalmologique A de Rothschild, Paris
- Centre d'Investigation Clinique, service du Pr José Sahel, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts, Paris

La Neuropathie héréditaire de Leber (NOHL) est la plus fréquente des affections mitochondriales. Elle affecte dans 80% des cas les hommes, avec un pic de survenue entre 15 et 30 ans. C'est une affection sévère et rapidement progressive ; la baisse visuelle concerne les deux yeux et aboutit, dans la quasi-totalité des cas, à une cécité légale liée à une perte de la vision centrale avec conservation de la vision périphérique. La mutation la plus fréquente de l'ADN mitochondrial est localisée dans le gène appelé ND4, et concerne 70% des patients.

Actuellement, aucune thérapie n'a prouvé son efficacité à prévenir ou inverser la baisse visuelle liée à la NOHL. La thérapie génique, qui permet d'intervenir rapidement, représente cependant un espoir thérapeutique, car les cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique, sont facilement accessibles par un geste simple, l'injection intravitréenne. Dès 2008, la première preuve de concept de l'efficacité de cette technique chez l'animal a été publiée. Les études menées chez les singes en 2013, soutenues par la *Biotech Gensight Biologics* ont démontré l'absence de toxicité du produit GS010, qui a été utilisé par la suite pour toutes les études.

Le premier essai mené au CHNO des Quinze-Vingts a permis de prouver la sécurité et la tolérabilité du produit chez l'homme et de déterminer la dose thérapeutique. Il a débuté en 2014 et 15 patients atteints de NOHL chronique avec une acuité inférieure à 1/10 à chaque œil ont été traités. Des réactions à/de type d'inflammations oculaires et de montée de la tension, modérées pour la plupart, et rapidement

réversibles sous traitement, ont été observées, définissant un bon profil de sécurité. Le suivi de ces patients a duré 5 ans et est en train de s'achever.

Les études visant à déterminer l'efficacité du produit sont au nombre de trois. Elles ont concerné des patients Leber avec la mutation 11778, avec une baisse visuelle inférieure 6 mois (RESCUE 39 patients), de 6 mois à un an (REVERSE 37 patients), et de moins d'un an (REFLECT 90 patients). Les deux premières études ont démarré fin 2015.

Les résultats de REVERSE après 96 semaines ont montré une amélioration moyenne d'acuité visuelle par rapport à l'acuité initiale de 15 lettres sur l'œil injecté et 13 sur l'autre œil. Il a également été observé une amélioration de la qualité de vie des patients inclus dans cette étude.

Les résultats de RESCUE à 72 semaines, alors que cet essai a inclus des patients à un stade plus précoce et avec une baisse d'acuité visuelle moins profonde lors de l'injection, montrent qu'après une baisse visuelle initiale post injection, l'acuité visuelle remonte de manière bilatérale de 21 et 22 lettres par rapport au point le plus bas, mais reste inférieure de 10 lettres à l'acuité du patient au moment de l'injection. La pente de la remontée visuelle, une fois le point le plus bas atteint, est similaire à celle de l'étude REVERSE. Les résultats à 96 semaines de cet essai RESCUE sont en attente à ce jour.

Les premiers résultats de la troisième étude démarrée en 2018 devraient être disponibles fin 2020.



En conclusion, la thérapie génique est un espoir pour les patients atteints de neuropathie de Leber et leur suivi permettra de définir le résultat de ce traitement à long terme. Parallèlement aux essais de thérapie génique chez l'homme, et afin de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie, un registre dans lequel est rapporté le devenir visuel sans traitement est en cours.

L'imagerie très haute définition devrait également nous permettre de mieux appréhender les modifications du nerf optique.

**Aspect du nerf optique gauche au stade aigu d'une neuropathie optique de Leber**

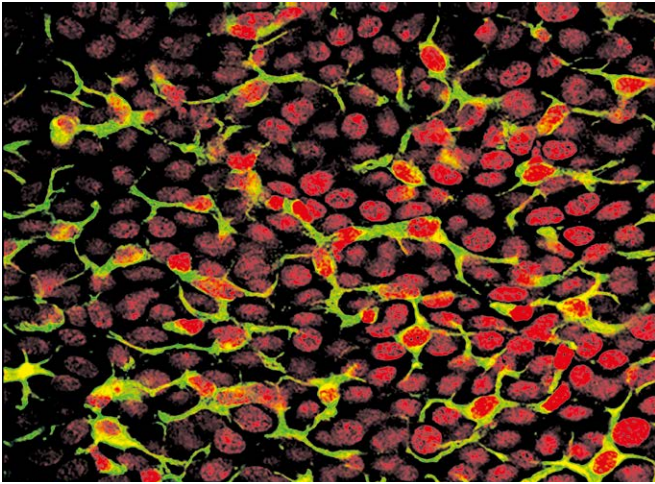


## **La douleur oculaire et le rôle des conservateurs des collyres**

Rédigé par le Pr Christophe Baudouin, codirecteur de l'équipe S12 de l'Institut de la Vision, Président de la Commission Médicale d'Établissement du Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts

Les douleurs oculaires sont parmi les motifs les plus fréquents de consultation en ophtalmologie, et parmi les douleurs les plus rebelles, car leurs causes sont multifactorielles et répondent

difficilement à des thérapies locales ou générales souvent inadaptées. Le dessèchement de la surface oculaire en est l'origine la plus fréquente puisqu'elle touche de manière permanente ou



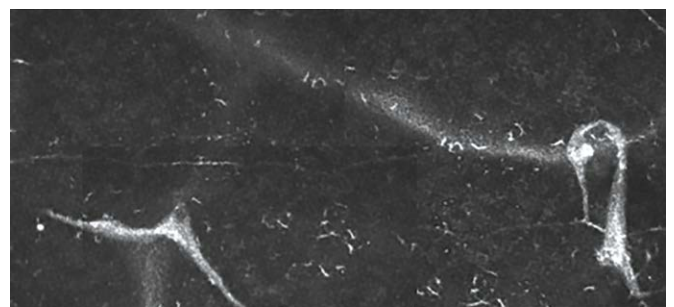
Réseau de cellules inflammatoires à la surface de la conjonctive

intermittente 20 à 30 % de la population générale. Il peut être généré par des maladies auto-immunes, des infections virales, un travail prolongé sur ordinateur ou dans un environnement hostile, ou encore l'effet d'interventions chirurgicales ou médicales, comme le port de lentilles de contact ou l'utilisation de médicaments oculaires au long cours.

Notre rôle en tant que cliniciens et chercheurs a été de découvrir les mécanismes de la sécheresse oculaire, en particulier une inflammation chronique, destructrice pour les systèmes de protection de la surface oculaire et responsable d'une stimulation répétée voire permanente des nerfs cornéens. Les événements marquants des travaux réalisés par nos équipes cliniques et scientifiques ont conduit à la découverte du rôle de l'inflammation chronique dans le dessèchement oculaire. De nouvelles stratégies thérapeutiques ont ainsi pu être développées, des marqueurs d'inflammation ont pu être découverts, qui peuvent servir d'indices pour mieux comprendre la maladie et en évaluer les mécanismes et la sévérité. Un événement essentiel a été de découvrir et d'accumuler des données cliniques et scientifiques sur le rôle néfaste des conservateurs des collyres. En particulier le chlorure de benzalkonium présent

dans la plupart des médicaments oculaires locaux est responsable de réactions inflammatoires, toxiques, parfois allergiques qui touchent plus de la moitié des patients traités au long cours, notamment dans le cas du glaucome, maladie cécitante qui nécessite un traitement à vie. Ces découvertes ainsi que leur diffusion au niveau international, associées à des collaborations étroites avec les principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique ont permis le développement de nouvelles formulations de produits sans conservateur qui tendent à devenir la référence pour les traitements oculaires chroniques. Ces nouveaux collyres devraient améliorer l'observance des traitements dont celui du glaucome pour une meilleure prévention de la maladie.

Malheureusement malgré tous ces progrès les douleurs oculaires peuvent résister au traitement de leur cause lorsqu'elle est identifiée et créer de véritables douleurs neuropathiques s'imprégnant dans les centres nerveux cérébraux de la douleur au point de devenir une maladie autonome. Une meilleure connaissance de ces mécanismes fait l'objet de recherches intensives au sein de l'Institut de la Vision et du centre d'investigations cliniques du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts. Un centre de prise en charge de la douleur oculaire y a été créé, et de nouveaux biomarqueurs sont étudiés avec un réel espoir d'améliorer la souffrance des patients atteints de maladies chroniques de la surface oculaire.



Microscopie confocale in vivo montrant des nerfs cornéens anormaux ainsi que des cellules inflammatoires dans un cas de douleur oculaire chronique



## Prothèses rétiniennes

Rédigé par Serge Picaud, Chef d'équipe "Traitement de l'information visuelle - codage naturel et restauration visuelle"

Rendre la vue à une personne aveugle est le rêve des chercheurs de l'Institut de la Vision. Cette idée utopique a germé dans les années 2000 entre le Pr Safran (Genève) et le Pr Sahel. L'enjeu est de réactiver les neurones qui demeurent dans la rétine après la perte des photorécepteurs. Il s'agit de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge ou de maladies héréditaires plus rares comme la rétinopathie pigmentaire ou le syndrome de Usher. Les photorécepteurs transforment la lumière en courants électriques. Le principe de la prothèse rétinienne est donc de réactiver électriquement les autres neurones laissés dépourvus d'informations à envoyer au cerveau. A l'époque, les américains de la société *2nd Sight* (Deuxième vue) ont déjà lancé leurs premiers essais cliniques. Le défi semble titanesque.

Pourtant, malgré le retard et la différence de moyens, le projet est amorcé par Serge Picaud et José Sahel en s'appuyant notamment sur des dons apportés par l'association Alsacienne de Gérard Muller (*Yvoir*). Avec de simples tests sur l'œil de rat, des résultats novateurs sont publiés sur

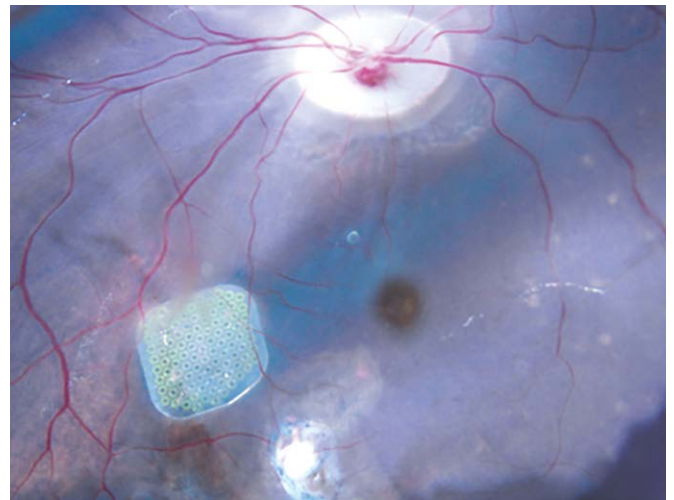
l'utilisation de structure tridimensionnelle, puis sur des matériaux innovants comme le diamant. Le groupe s'agrandit avec l'arrivée du mathématicien, Ryad Benosman, et du physicien, Christoph Posch. Ce dernier vient de concevoir une caméra unique mimant le fonctionnement de la rétine. L'intégration de cette caméra et d'un ordinateur permet de reconstituer le fonctionnement des cellules de la rétine avec une précision à la milliseconde.

Ces avancées sont suffisamment convaincantes pour créer l'entreprise *Pixium Vision* fin 2011, dont l'objet est de produire les prothèses rétiniennes de demain. En parallèle, les entreprises *2nd Sight* puis *Retina Implant AG* ont déjà obtenu le marquage Européen CE pour commercialiser leurs prothèses rétiniennes. Du côté français, les chercheurs ont initié un partenariat avec le Pr Palanker (Université de Stanford, USA) qui a produit un prototype de prothèse innovante. Cette prothèse sans fil appelée PRIMA s'apparente à une plaque de photorécepteurs électroniques sensibles dans l'infrarouge. Cette sensibilité dans l'infrarouge implique pour le patient de porter une



paire de lunettes qui convertit les images visuelles en images infrarouges. La start-up de l'Institut de la vision, *Pixium Vision*, produit ces prothèses rétiniennes dans un format adapté aux essais cliniques en France. Dans la foulée, l'Institut de la Vision valide leur fonctionnement sur l'animal pour permettre le passage en essais cliniques grâce à un financement de la Banque Publique d'Investissement. Les tests sont concluants : les chercheurs montrent même qu'un primate non-humain peut percevoir l'activation infrarouge de la prothèse. Les essais cliniques en cours dans les services cliniques du Pr Sahel attestent que des patients atteints de dégénérescence maculaire liés à l'âge peuvent relire des mots avec ces prothèses rétiniennes. Le rêve de redonner une certaine vision au patient aveugle pour qu'il relise, retrouve de l'autonomie en locomotion, reconnaisse les visages semble se matérialiser. Des progrès techniques seront encore nécessaires mais le défi a été relevé avec ces nouveaux implants qui

offrent actuellement la meilleure acuité visuelle rapportée avec une prothèse rétiniennne. En 10 ans, les chercheurs de l'Institut de la Vision ont donc joué un rôle primordial dans le développement des nouvelles prothèses rétiniennes actuellement en essai clinique.



Prothèse sous-rétinienne PRIMA au fond d'œil

## Thérapie optogénétique pour une restauration visuelle à haute acuité

Texte rédigé par Deniz Dalkara, Chef d'équipe "Thérapie géniques et modèles animaux de maladies neurodégénératives"

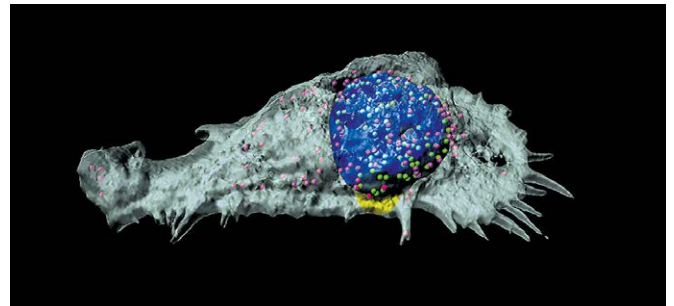
La thérapie génique consiste à introduire un gène « médicament » dans des cellules cibles à l'aide d'un vecteur, le plus souvent un virus modifié de type « virus adéno-associé » (AAV). Cette approche a déjà été testée en clinique avec succès dans quelques cécités rares d'origine génétique et a donné lieu à un premier gène médicament mis sur le marché. Son extension à d'autres

pathologies rétiniennes reste néanmoins limitée par la diversité des gènes mutés, dont certains restent encore inconnus. C'est notamment le cas dans les rétinopathies pigmentaires, un groupe de maladies évolutives caractérisées par la perte progressive de la vision – d'abord nocturne, puis diurne - liée à la mort des photorécepteurs à bâtonnets, puis de ceux à cônes.

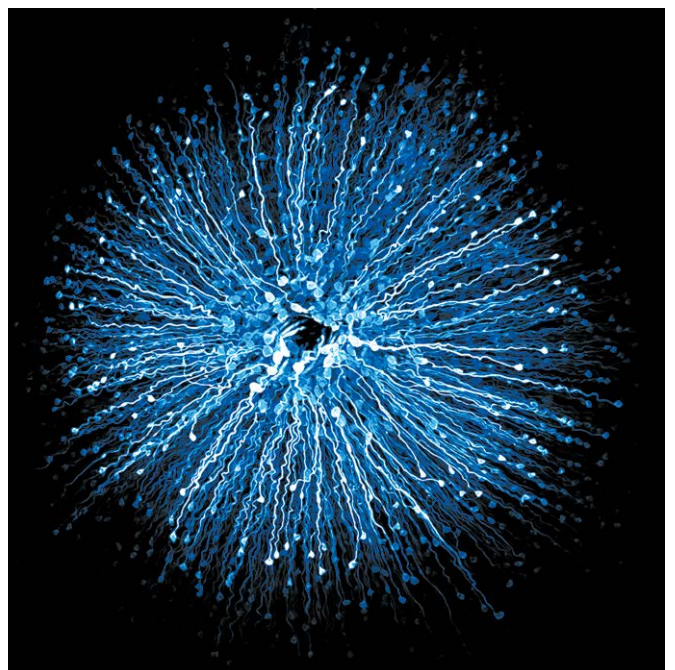
La thérapie dite « optogénétique » représente une approche alternative aux prothèses rétiniennes avec la promesse d'une meilleure résolution. Il s'agit de transformer une cellule résiduelle de la rétine en un « pseudophotorécepteur », quand les photorécepteurs sont devenus inactifs ou ont totalement disparu. La thérapie génique est alors utilisée pour introduire dans ces cellules un gène d'algue, lequel code pour une *opsine* (protéine) et les rend sensibles à la lumière. C'est au travers d'un partenariat avec le Dr Botond Roska de Bâle (Suisse) que cette technologie a été développée à l'Institut de la vision. A la suite de la publication des premiers résultats dans la très prestigieuse revue Science en 2010, a été créée en 2012 la Start-up *Gensight Biologics*. A cette même période, l'Institut de la Vision recrute la Dr Deniz Dalkara en provenance de l'Université Américaine de Berkeley en Californie, où elle a créé de nouveaux vecteurs très performants pour la thérapie génique dans l'œil, ainsi que le chercheur Allemand Jens Duebel, spécialiste de l'optogénétique. Ces deux jeunes chercheurs travaillent avec *Gensight Biologics* pour choisir la meilleure *opsine* d'algue et le meilleur vecteur viral. Pour aboutir aux résultats, ils utilisent des tissus humains (rétines post-mortem et rétines issues de cellules IPS (voir médecine régénérative) ainsi que des rongeurs et primates non-humains. Ils montrent qu'une cellule humaine ou de primate peut exprimer une protéine d'algue et se transformer en « pseudophotorécepteur ». L'acuité mesurée dans ces conditions opérationnelles serait compatible avec la détection de barre en mouvement ou la reconnaissance de lettres.

Ces résultats expérimentaux ont permis à l'entreprise *Gensight Biologics* de lancer un essai clinique pour évaluer cette nouvelle approche de restauration visuelle sur des patients atteints de rétinopathie pigmentaire. Le service du Pr Sahel au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts fait partie de cet essai clinique

international. L'*opsine* d'algue étant bien moins sensible à la lumière que nos photorécepteurs, les patients devront porter des lunettes spéciales, dotées de caméra pour augmenter l'intensité lumineuse des images qui seront uniquement en noir et blanc. L'évaluation fonctionnelle des patients permettra de définir l'acuité visuelle procurée par cette nouvelle stratégie de restauration visuelle.



Une cellule humaine avec des vecteurs AAV (en orange) et son noyau (en bleu)



Visualisation au microscope d'une fovéa, la partie centrale de la rétine. La fovéa est la région de l'œil responsable de l'acuité visuelle, nous permettant de lire, conduire ou encore reconnaître des visages.

## Médecine régénérative : des cellules souches pour le traitement des dégénérescences de la rétine

Rédigé par Olivier Goureau, Chef d'équipe "Développement et régénération de la rétine"

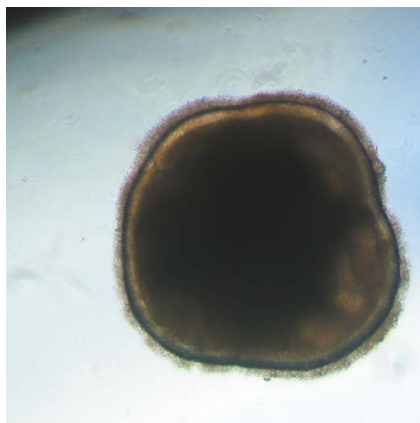
La réparation de la rétine par thérapie cellulaire repose sur un principe théorique simple : produire des cellules rétiniennes à partir de cellules souches humaines et les greffer dans l'œil, afin de remplacer les cellules qui ont disparu pour restaurer le tissu dans diverses pathologies ophtalmologiques. Les cellules souches « pluripotentes », qui peuvent se transformer en n'importe quel type cellulaire du corps humain, représentent une excellente source pour remplacer tout type de cellule. Pour l'ensemble des maladies dégénératives rétiniennes, trois types seulement de cellules sont concernées : les cellules ganglionnaires qui permettent de relier la rétine au cerveau, les cellules « photoréceptrices » qui convertissent la lumière en signal électrique et les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (ou EPR), un tissu de soutien essentiel à la survie de la rétine.

Grâce à nos connaissances du développement de la rétine, la stratégie développée a consisté à reproduire dans une boîte de culture les étapes clef du développement normal de la rétine tel qu'il est observé chez l'animal ou chez l'homme. Notre équipe a ainsi élaboré différents protocoles permettant la génération de cellules rétiniennes à partir de cellules souches pluripotentes humaines, et plus particulièrement de structures

tridimensionnelles de rétines (nommées « *organoïdes rétiniens* »), qui s'apparentent à l'organe en version miniature (cf. photo). Les études se poursuivent aujourd'hui pour évaluer les bénéfices d'une greffe de cellules rétiniennes dans différents modèles animaux aveugles.

Avec pour objectif de remplacer les cellules de l'EPR, notre équipe, en collaboration avec l'équipe de C. Monville (I-Stem, Evry), a mis au point un « patch biologique » constitué de cellules d'EPR dérivées de cellules pluripotentes humaines, disposées sur une membrane amniotique issue de placenta humain. Cette membrane offre un support bénéfique permettant aux cellules de reconstituer un épithélium fonctionnel tout à fait similaire à celui existant dans l'œil. Après son implantation sous la rétine de rats présentant une dégénérescence rétinienne héréditaire, nous avons pu observer une amélioration des performances visuelles. Nous avons récemment validé la faisabilité et l'innocuité d'une telle approche chez le singe, dont la rétine est en tout point semblable à celle de l'homme. Ces résultats ont permis la mise en place, pour la première fois en France, d'un essai clinique de thérapie cellulaire destinée à traiter une affection visuelle.

La génération de cellules de rétine, à partir de cellules souches pluripotentes humaines, est également un formidable outil de recherche pour étudier certaines pathologies dégénératives de la rétine. En dérivant des cellules souches pluripotentes, à partir de biopsie de peau ne provenant de personnes souffrant d'une maladie génétique rétinienne, il est désormais possible d'obtenir des « organoïdes rétiniens » porteurs de ces mutations et d'étudier dans un contexte biologique humain *in vitro* les effets directs de ces mutations, afin de mieux comprendre les mécanismes pathologiques en cause dans l'apparition de la maladie.



Organoïde de rétine obtenu à partir de cellules souches humaines



## Observer la rétine vivante pour mieux détecter les cellules malades

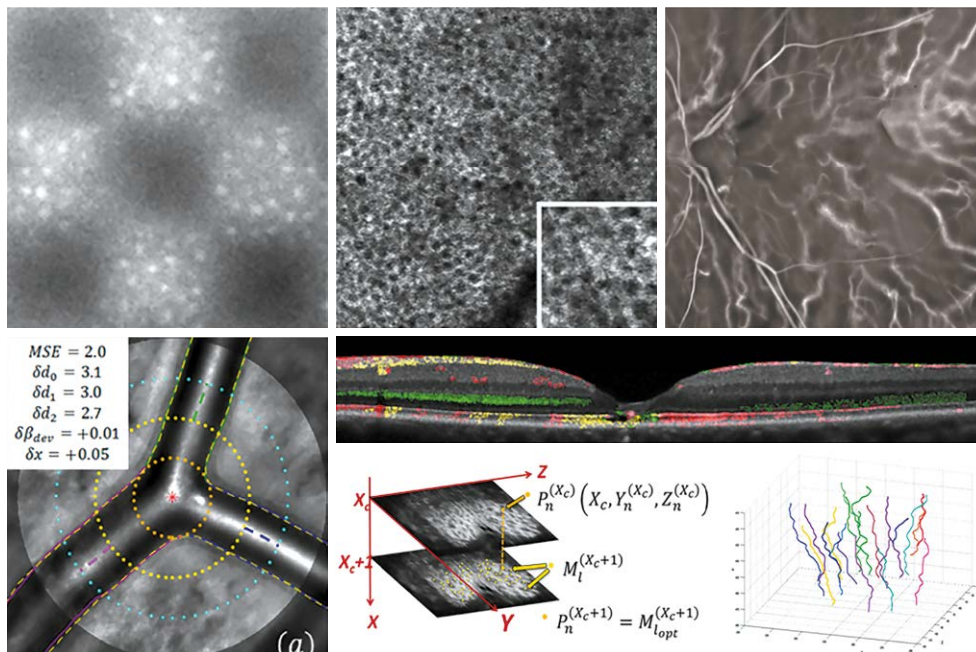
Rédigé par le Pr Michel Pâques, Equipe Paris, Centre d'Investigation Cliniques 1423, Hôpital des Quinze-Vingts

Nous voyons notre environnement par la lumière qui pénètre dans l'œil. Une infime partie (moins de 1 photon sur 10 000) se réfléchit et ressort de l'œil. Ces quelques photons sont précieux car ils sont porteurs de multiples informations sur la rétine. Aujourd'hui, notre équipe cherche à extraire les informations de cette lumière réfléchie en déployant un ensemble de technologies.

Le groupe PARIS (Paris Adaptive Optics Retinal Imaging and Surgery) (<http://parisgroup.org>) s'est constitué autour de cet objectif. Il comprend des médecins de l'hôpital des Quinze-Vingts et de l'Institut de la Vision, des physiciens de l'Ecole Supérieure de Physique et Chimie de la Ville de Paris (ESPCI) et de l'Office National d'Etudes et de Recherche Aérospatiales (ONERA), mais aussi d'informaticiens de l'Institut Supérieur d'Electronique de Paris (ISEP). Nous avons ainsi pu mettre sur pied une unité d'imagerie oculaire de hautes performances unique au monde.

La plus connue de ces techniques d'imagerie est l'optique adaptative, mais nous avons également développé des techniques originales telles que la tomographie de cohérence optique plein champ, l'illumination structurée et l'holographie Doppler. Ces technologies nous offrent de nouvelles fenêtres sur la rétine, et au-delà sur le vivant; elles permettent une imagerie dynamique, multi-échelle (de la cellule à l'œil entier, de la surface de l'œil au nerf optique, et de la milliseconde à la décennie). Il devient maintenant possible d'observer les subtiles interactions entre les cellules qui sont à l'œuvre dans les maladies de la rétine. Nous espérons donc élucider de nouveaux mécanismes des maladies oculaires humaines.

Les maladies concernées sont aussi bien des maladies fréquentes que la dégénérescence maculaire liée à l'âge que les maladies rares. Nos recherches ne se limitent pas aux maladies oculaires, car la mine d'information dans laquelle nous piochons permet aussi de mieux comprendre des maladies générales comme l'hypertension artérielle.



Principales images obtenues par les instruments de la plateforme : de haut en bas et de gauche à droite, image des photorécepteurs en illumination structurée, des cellules de l'épithélium pigmentaire en autofluorescence, des vaisseaux choroïdiens en laser Doppler holographique, morphométrie vasculaire, imagerie multiangle et visualisation 3D des axones des cellules ganglionnaires dans le nerf optique

## ILS NOUS SOUTIENNENT et nous expliquent pourquoi



ENSEMBLE, HANDICAP ET SOCIÉTÉ

### Le CCAH soutient « La lumière qui rétablit la vue », traitement par laser pour améliorer la vue des personnes diabétiques malvoyantes

L'utilisation du laser pour soigner les personnes diabétiques malvoyantes apparaît comme une réelle évolution technique qui permet de recouvrer la vue sans traitement douloureux. Les membres du Comité national de Coordination Action Handicap ont souhaité soutenir l'Institut de la Vision pour ce projet parce que la technique présentée est applicable à la plupart des maladies affectant les vaisseaux de la rétine. C'est avant tout un projet qui améliore la vie de la personne en lui offrant une acuité visuelle retrouvée. La subvention accordée par les membres du CCAH permet de diffuser largement cette technique en participant à la formation des praticiens, étape indispensable pour que le plus grand nombre puisse en bénéficier.

Le CCAH est une association reconnue d'utilité publique qui a pour mission de financer des projets dans le secteur du handicap. En 2018, Les membres du CCAH ont financé 147 projets pour un montant de 21,5 M€. [www.ccah.fr](http://www.ccah.fr).

### Arthur Aumoite, 26 ans Auteur/Réalisateur, Producteur

La production d'un film TV en 2015, un semi-marathon en 2108 et pour nos 10 ans une nouvelle campagne télé et cinéma ! Pourquoi une telle fidélité à l'Institut de la Vision ? Pour moi c'est normal ! Je suis atteint d'une rétinite pigmentaire et depuis 10 ans je suis suivi par l'équipe de l'Institut de la Vision. Demain, je pourrais peut être bénéficier concrètement des fruits de leurs recherches, alors aujourd'hui je mets tout naturellement mon énergie et mon savoir-faire afin de lever des fonds et aider notre cause.

Les valides croient à tort que le handicap n'est qu'une limite mais ces beaux projets que l'on a menés ensemble sont pour moi le moyen de prouver le contraire ! Courir 21 km ou réaliser un film avec un tout petit budget pour financer la recherche, ce sont de belles réussites !

Le dernier défi en date: porter à l'écran une campagne qui, pour la 1<sup>ère</sup> fois, immergera le spectateur dans les yeux d'une personne aveugle et dans la simulation d'une Rétinite artificielle. L'idée est audacieuse mais quel plaisir d'avoir pu la concrétiser avec toute votre confiance !

A quand le prochain défi ?



**N'ATTENDEZ PAS  
d'être concerné pour agir,  
donnez vous aussi pour faire  
avancer la recherche !**



**FAIRE UN DON,  
C'EST SIMPLE !**

EN LIGNE : [www.fondave.org](http://www.fondave.org)  
(site sécurisé pour les dons par CB)

PAR COURRIER : adressez  
votre chèque de don à l'ordre  
de la Fondation Voir & Entendre  
au 17 rue Moreau 75012 PARIS.

**IMPORTANT :**

Vous bénéficiez d'une **réduction  
d'impôt égale à 66 % du montant  
de votre don**, dans la limite de 20 %  
de votre revenu imposable !

**POUR PLUS D'INFORMATION :**

Arnaud Bricout  
[relation-donateur@institut-vision.org](mailto:relation-donateur@institut-vision.org)  
Tel: 01 53 46 26 07