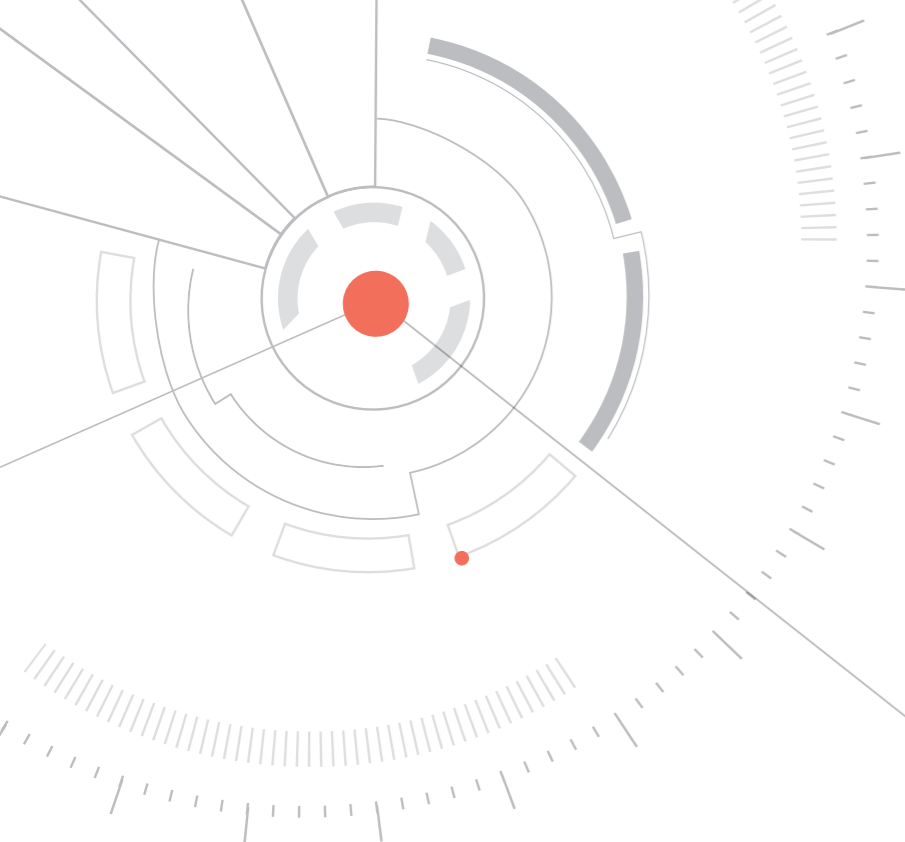


Rapport
d'activité

2020



F O N D A T I O N
VOIR & ENTENDRE



édito

José-Alain Sahel

Président de la Fondation Voir & Entendre,
Directeur de l'Institut Hospitalo-Universitaire FOReSIGHT



2020, une année si particulière

Tout d'abord parce qu'elle signe la dernière année de mandat de mon ami Jean-Charles Pomerol, Président de la Fondation pendant 12 ans ; qu'il soit ici chaleureusement remercié pour son engagement à nos côtés.

Ensuite, malgré les difficultés liées à la pandémie, nos équipes ont su s'adapter, voire se réinventer pour maintenir les activités de Recherche au service des patients. C'est une fierté pour moi de voir tous ces talents poursuivre avec enthousiasme leurs projets, couronnés de succès et à découvrir dans ces pages.

Aussi, grâce à l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) FOReSIGHT, obtenu en 2019, de grands chantiers ont été lancés à l'Institut de la Vision tant sur la compréhension de notre perception visuelle que sur des approches thérapeutiques et réhabilitatrices. A l'hôpital, nous constituons de nouvelles cohortes de patients et développons de nouvelles machines diagnostiques. Ceci nous permet de mieux suivre la progression des pathologies et de démontrer l'efficacité de nouveaux traitements.

Enfin en cette année 2021, une nouvelle page s'écrit avec un changement de têtes au sein de notre gouvernance. En effet, je passe le flambeau à Serge Picaud, jusqu'ici directeur adjoint et mon collaborateur depuis 25 ans. A la direction de l'IHU, j'ai l'ambition de fédérer une communauté scientifique internationale pour accélérer la Recherche et l'accès des patients aux innovations thérapeutiques.

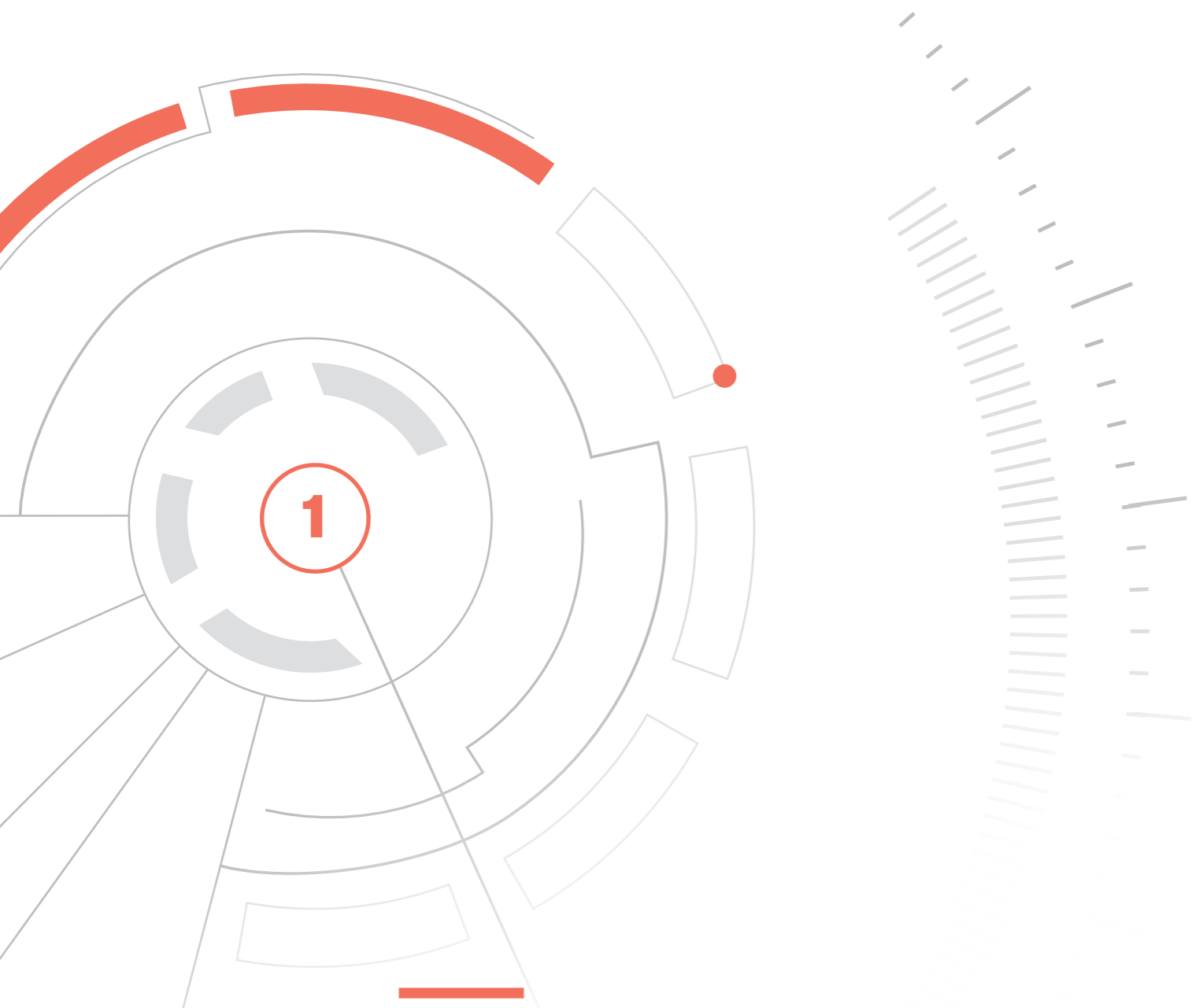
A la présidence de la Fondation Voir & Entendre et en proche concertation avec son directeur, Emmanuel Gutman, je poursuivrai l'action qui rend possible le lancement de projets innovants en ophtalmologie.

A la tête de l'Institut de la Vision, Serge Picaud poursuivra la Recherche de très haut niveau et le maintien de l'excellence des équipes scientifiques reconnues à travers le monde. Il sera également le directeur scientifique de la Fondation Voir & Entendre.

Ainsi, ensemble, nous continuerons d'œuvrer au quotidien pour que les avancées scientifiques permettent que la cécité ne soit plus une fatalité. Dans l'espoir de plus en plus réaliste de rendre la vue à ceux qui l'ont perdue.

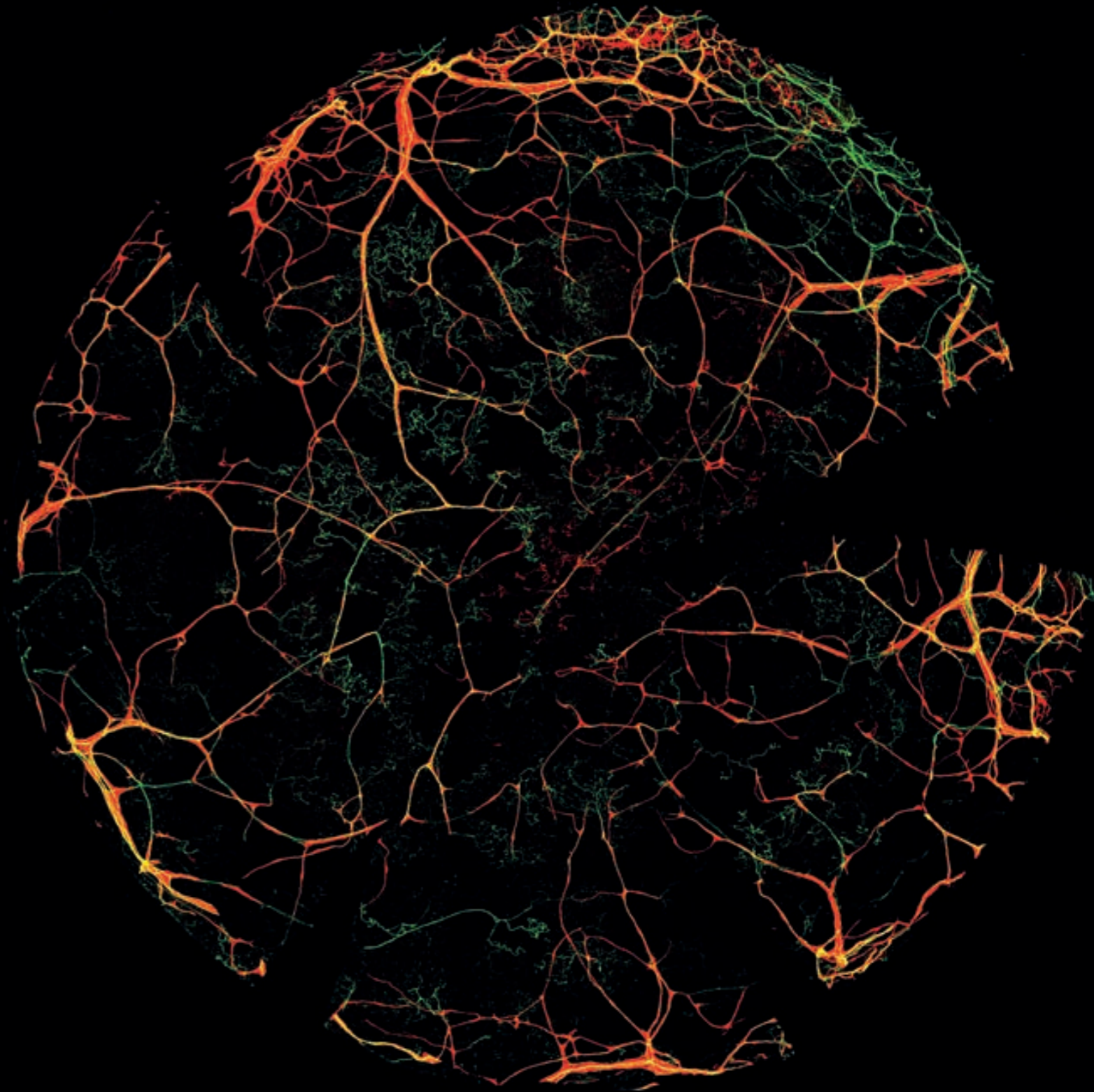
Sommaire

1	INTRODUCTION	4
2	FAITS MARQUANTS 2020	16
3	LA RECHERCHE	28
4	MÉCÉNAT, DONNÉES ET LEGS	52
5	NOS FINANCES	56



INTRODUCTION

Représentation de l'innervation d'une cornée de souris, coupée d'une manière spécifique afin d'être aplatie et colorée par des protéines fluorescentes.



© Elena Bizzarri

La parole à...



Emmanuel Gutman

Directeur général de la Fondation Voir & Entendre

Malgré une année 2020 éprouvante, les salariés des fonctions d'accompagnement de la recherche ont trouvé les ressources pour maintenir la vitalité du site et rester à l'écoute des chercheurs et des cliniciens afin de ne pas freiner les projets scientifiques. Le télétravail et la mise en place d'outils digitaux ont permis aux personnels de travailler dans des conditions optimum tout en préservant leur santé et celle des autres.

Le renforcement de la direction finance-achat et de celle du mécénat ont permis d'améliorer nettement le suivi des projets au quotidien et de donner des moyens financiers complémentaires aux chercheurs.

Les partenariats industriels ont largement progressé en 2020 grâce notamment à la création de la société Gamut Therapeutics et aux avancées significatives de GenSight Biologics, Sparing Vision, Tilak Healthcare et Pixium Vision. En 2021, de nombreuses opérations seront initiées en partenariat avec l'Hôpital des Quinze-Vingts pour améliorer la visibilité de l'Institut de la Vision auprès du grand public avec notamment, la WEB TV de l'Institut de la Vision. La dynamique de site reste intacte après 18 mois de crise sanitaire grâce à la passion de tous les acteurs qui constituent notre écosystème unique au monde.



Serge Picaud

Directeur de l'Institut de la Vision
Directeur scientifique de la Fondation Voir & Entendre

Le Pr José-Alain Sahel a construit l'Institut de la Vision puis l'a élevé au premier plan international. C'est donc un grand honneur pour moi d'avoir pris la direction de ce laboratoire de recherche exceptionnel depuis le 1^{er} janvier 2021.

Mon objectif sera de poursuivre la dynamique en attirant de nouveaux talents qui reprendront le flambeau des fondateurs de l'Institut de la Vision. La recherche fondamentale doit garder une place majeure dans notre Institut car point de thérapie sans comprendre les bases mêmes de notre vision.

Mathématiciens, physiciens, bio-informaticiens, biologistes, cliniciens sont autant de profils et de compétences pluridisciplinaires qui nous seront nécessaires pour appréhender la complexité de notre vue et résoudre les défis médicaux posés par les pathologies oculaires.

Mon objectif sera de leur offrir un cadre professionnel aussi libre que stimulant, riche d'interactions constructives avec l'hôpital d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, pour atteindre leurs objectifs et *in fine*, réussir à développer de nouvelles thérapies pour les patients.



Dominique Santiard-Baron

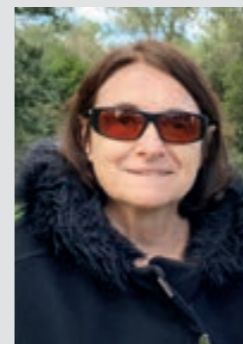
Secrétaire générale de l'Institut de la Vision
Secrétaire générale de la Fondation Voir & Entendre

Chercheuse de solutions

Après une carrière dans la recherche académique et l'industrie pharmaceutique, Dominique Santiard-Baron a fait le choix de mettre ses compétences au service de l'Institut de la Vision. C'est grâce à une rencontre déterminante avec le Pr José-Alain Sahel en 2003, pour le montage d'un grand projet européen, qu'elle rejoint les équipes de l'Institut de la Vision.

« Je suis passée de la Recherche à la recherche de solutions pour soutenir la Recherche. Dans mon métier de Secrétaire générale, il est important de faire face à toutes les demandes et les problématiques des chercheurs afin de les accompagner du mieux possible. Sous la direction du Pr José-Alain Sahel, l'Institut de la Vision a doublé ses équipes en 10 ans ; il a donc fallu faire preuve d'adaptation en permanence et d'ingéniosité pour permettre ce rapide développement. Mon parcours dans la Recherche m'a permis d'être à l'écoute des besoins des chercheurs tout en étant du côté administratif. Cela a considérablement raccourci les délais de traitement des problématiques grâce à une compréhension des enjeux ».

Sa ligne de conduite : assurer le lien entre les différents acteurs pour faire avancer les projets et voir les problématiques sous l'angle de défis pour identifier des solutions. Passionnée de Sciences et heureuse de travailler dans un environnement international, Dominique Santiard-Baron est aujourd'hui un des rouages essentiels de l'Institut. *« Contribuer à soutenir la Recherche et voir aujourd'hui tout le chemin accompli avec tous ces projets qui arrivent chez les patients : c'est une grande aventure scientifique, humaine et collective ! Cette année très particulière ne nous a pas empêché de mener à bien de nombreuses activités et notamment le lancement et le développement de plateformes pour les cellules souches IPS, pour le phénotypage cellulaire et tissulaire et la création d'une animalerie aquatique ».*



Anne Renoud

Présidente de la Fédération des Aveugles de France,
association de patients fondatrice de la Fondation Voir & Entendre

Au cours de ces 12 années de présidence de la Fédération des Aveugles et Amblyopes de France, Vincent Michel n'a jamais cessé de croire à l'importance de la recherche en matière de lutte contre les maladies de l'œil et de la vision. Sauvegarder la vue à celles et à ceux qui ont le privilège de l'avoir, la rendre à ceux qui ne l'ont pas ou ne l'ont plus, quel merveilleux combat pour une Fédération qui se veut au service des personnes déficientes visuelles.

À ce titre, il était naturel que son prédécesseur, Julien Aimi, engage la Fédération parmi les membres fondateurs de l'Institut de la Vision et réponde ainsi à l'appel du Pr José-Alain Sahel. Depuis des années, par ses bourses de recherche, ses subventions régulières à l'Institut de la Vision, la Fédération a apporté le plus large soutien possible à l'ensemble de ces initiatives grâce au soutien de ses donateurs.

Il était tout aussi naturel, en tant que nouvelle Présidente depuis décembre dernier, que je m'attache à maintenir et à développer le lien avec cet Institut dont on ne dira jamais assez le rôle fondamental qu'il joue au niveau de la recherche française ainsi qu'au niveau des travaux relatifs aux outils de la réadaptation et de l'accompagnement.

Ce soutien sans faille se prolonge en relation étroite avec le nouveau directeur de l'Institut de la Vision, Serge Picaud et également Président du Comité Scientifique de la Fédération des Aveugles de France, à qui la Fédération souhaite plein succès dans la belle mission qui est désormais la sienne.

La Gouvernance

LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

La Fondation Voir & Entendre est administrée par un Conseil d'Administration composé de 19 membres répartis en différents collèges

La **Fondation Voir & Entendre (FVE)** est soutenue depuis sa création en 2007 par 5 membres fondateurs : le *Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts*, l'*Institut Pasteur*, l'*Inserm*, *Sorbonne Université*, la *Fédération des Aveugles et Amblyopes de France*. Quatre nouveaux membres fondateurs ont ensuite rejoint la Fondation : le *CNRS* et la *Fondation pour l'Audition* (2016), l'*AP-HP* (2019) et l'*Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild* (2020).

Après avoir conclu un accord-cadre de collaboration avec la FVE en 2019, l'**Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild s'engage en 2020 comme nouveau fondateur.**

Les axes de collaboration se situent au niveau de la recherche clinique, de la recherche scientifique et des projets conjoints de formation. **Julien Gottsmann**, son Directeur général, siégera au sein du Conseil d'Administration.

La Fondation Voir & Entendre dispose d'un Conseil d'Administration dans lequel siègent les neuf fondateurs, des personnalités qualifiées, des représentants du monde économique, des collectivités locales et régionales ainsi que des représentants élus des enseignants, des chercheurs, des enseignants-chercheurs et des autres personnels.

Le **Conseil d'Administration** a été présidé depuis 2008 par Monsieur **Jean-Charles Pomerol**, Président de la Fondation Voir & Entendre. Monsieur **José-Alain Sahel** a été élu Président de la Fondation fin 2020. Madame **Sophie Marchandet**, Directrice adjointe de l'Hôpital des Quinze-Vingts, est trésorière de la Fondation depuis 2019.

Le Conseil d'Administration est l'organe collégial chargé de toute question intéressant la bonne marche de la Fondation et de régler par ses délibérations les affaires qui la concernent, comme le vote des budgets et l'approbation des comptes. Il se prononce également sur les orientations stratégiques présentées par le Directeur. Il se réunit au minimum deux fois par an, mais aussi souvent que l'intérêt de la Fondation l'exige. En 2020, le Conseil d'Administration s'est réuni à trois reprises.

Nos membres fondateurs



COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

CHNO des Quinze-Vingts

Jean-François SÉGOVIA

Directeur

Sophie MARCHANDET

Directrice Adjointe

Institut Pasteur

François ROMANEIX

Directeur Général Adjoint Administratif

Patrick TRIEU-CUOT

Chargé des Partenariats

Inserm

Claire GIRY

Directrice Adjointe Inserm

Elli CHATZOPOULOU

Directrice des Partenariats et des Relations Extérieures

Sorbonne Université

Jean CHAMBAZ

Président

Jean-Charles POMEROL

Conseiller

Fédération des Aveugles et Amblyopes de France

Hamou BOUAKKAZ

Administrateur

CNRS

Bernard POULAIN

Directeur Adjoint Scientifique INSB

Fondation Pour l'Audition

Armand de BOISSIÈRE

Secrétaire Général

de la Fondation Bettencourt-Schueller

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Martin HIRSCH

Directeur Général

Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild

Julien GOTTSMANN

Directeur Général

Personnalité Qualifiée

Mathias FINK

Professeur de l'ESCPIC, Fondateur et ancien Directeur de l'Institut Langevin

Représentante des collectivités locales et territoriales

Marie-Christine DIRRINGER

Directrice - Conseil Régional Ile-de-France

Représentants du monde économique

Eric BIZAGUET

Directeur du Laboratoire Correction Auditive

Philippe TILLOUS-BORDE

Président de la Fondation Avril

Représentants élus des chercheurs, enseignants-chercheurs et autres personnels

Saddek MOHAND-SAID

Médecin délégué du Centre d'Investigation Clinique (CIC)

Serge PICAUD

Directeur de Recherche Inserm

Le **Comité d'Orientation et de Gestion (COG) pour l'Institut-Hospitalo-Universitaire (IHU) FOReSIGHT est composé de 8 membres dont 6 sont désignés par les fondateurs de l'IHU** (Sorbonne Université, CHNO, Inserm). Le COG-IHU est chargé de superviser le travail du comité exécutif de l'IHU et de proposer au CA de la Fondation toutes les décisions et résolutions qui concernent à la fois la Fondation et l'IHU. Il donne son avis concernant les points à l'ordre du jour du Conseil d'Administration de la Fondation relatifs à l'IHU. En particulier, le COG valide et présente au Conseil d'Administration de la Fondation le budget de l'IHU tel que proposé par le comité exécutif de l'IHU. Un comité d'intégrité scientifique et un comité de valorisation ont également été constitués.

Les douze personnalités étrangères membres du Conseil Scientifique ont été désignées par le Conseil d'Administration. Le Conseil Scientifique est consulté à l'occasion de la sélection des projets, notamment lors des appels d'offres de la Fondation (projets, recrutement de nouveaux chefs d'équipe). Son rôle est d'émettre des recommandations et des conseils concernant la qualité des projets et la pertinence des stratégies. Il est consulté sur les grandes orientations et les projets scientifiques dans le cadre d'appel d'offres interne à la Fondation avant leur approbation par le Conseil d'Administration.

Notre approche stratégique

LA MISSION DE LA FONDATION VOIR & ENTENDRE

Créée en mai 2007, la Fondation Voir & Entendre est une fondation de coopération scientifique.

La Fondation Voir & Entendre relève le défi des handicaps sensoriels de la vision et de l'audition, s'attaquant à de véritables enjeux de santé publique.

En effet, dans l'ensemble des pays industrialisés, les maladies de la vision et de l'audition gagnent progressivement du terrain, principalement à cause du vieillissement des populations.

Afin de trouver rapidement de nouveaux traitements adaptés, la Fondation rassemble, autour de thèmes de recherche communs, les équipes scientifiques, les services hospitaliers et les industriels français et internationaux les plus reconnus.

La Fondation est l'entité qui permet de coordonner les équipes d'accompagnement de la Recherche de l'Institut de la Vision. Elle a un mandat pour représenter les tutelles (Sorbonne Université, INSERM et CNRS) auprès des tiers, coordonne et anime l'Institut Hospitalo-Universitaire FOrESIGHT depuis 2019.

L'ensemble de ses activités permet de :

FINANCER des projets de recherche dans nos domaines d'excellence, notamment par le mécénat

ASSISTER les chercheurs dans le montage de projets nationaux et internationaux

ASSURER la gestion de tous les projets de recherche de l'Institut de la Vision : appels d'offres public, achats, commandes, contrôle de gestion, reporting, etc...

IDENTIFIER et mettre en place des partenariats de recherche avec des industriels et des centres de recherche

VALORISER des résultats scientifiques obtenus dans les équipes de recherche pour accélérer leur transfert vers le patient

ACCOMPAGNER grâce au Label Carnot, des entreprises innovantes dédiées au domaine de la vision dans le secteur des biotechnologies, des dispositifs médicaux et du handicap pour les intégrer dans l'écosystème de l'Institut de la Vision

COMMUNIQUER sur les projets scientifiques, sur les maladies sensorielles et les progrès thérapeutiques relatifs à ces maladies à destination du grand public, des patients et des scientifiques

DÉJÀ 10 ANS!

RETROUVEZ LES 10 AVANCÉES MAJEURES
DE L'INSTITUT DE LA VISION DEPUIS SA CRÉATION

www.institut-vision.org | Rubrique Événements

LES 10 PROCHAINES ANNÉES

COMPRENDRE comment nous voyons avec notre cerveau

MODÉLISER des pathologies de la vue (DMLA, Glaucome, Myopie) pour tester des stratégies thérapeutiques

DÉVELOPPER les stratégies thérapeutiques : thérapie génique, thérapie cellulaire et thérapie pharmacologique pour les maladies rares et les maladies complexes communes

DÉVELOPPER de nouvelles machines pour voir et compter les cellules de l'œil, ce qui permettra de mieux évaluer l'impact des thérapies

RESTAURER la vue des patients aveugles suite à la perte des photorécepteurs (DMLA) et/ou du nerf optique (glaucome, rétinopathie diabétique)

IDENTIFIER le meilleur traitement grâce au *patient digital* pour la prise en charge des patients

AMÉLIORER l'accès pour tous à la médecine d'un centre expert par le développement de la télémédecine à distance

ANALYSER le coût socio-économique des nouveaux traitements

IMPLIQUER des patients dans le parcours de soins et de Recherche (Université des patients)

INFORMER les patients et les spécialistes par des conférences grand public sur les innovations thérapeutiques

LANCEMENT
DE NOTRE WEB TV
À DÉCOUVRIR ICI www.institut-vision.live/fr

Un campus de 20 000 m² qui fédère tous les acteurs pour et avec les patients malvoyants...

HÉBERGEMENT DE PERSONNES AVEUGLES OU MALVOYANTES

L'Hôpital des Quinze-Vingts dispose d'une structure de prise en charge des aveugles et des malvoyants : la **Résidence Saint-Louis**

ACCOMPAGNEMENT DE LA RECHERCHE

FONDATION
VOIR & ENTENDRE

pour coordonner et accompagner les projets

PÔLE HANDICAP

STREETLAB

Plateforme technologique pour l'évaluation de la Vision (Rue artificielle, simulateur de conduite, homelab)

CECOM

Centre pour aider les personnes malvoyantes à maintenir leur autonomie dans leur vie quotidienne (aides visuelles, gestes de prévention)

RECHERCHE ACADÉMIQUE

L'Institut de la Vision permet le partage d'idées, l'émergence de nouvelles questions et l'accélération du transfert des résultats de la recherche pour le soin des patients.

Il est notamment composé de **18** équipes de Recherche fondamentale et pré-clinique divisées en 5 départements, de **14** plateformes scientifiques et d'une équipe exploratoire

RECHERCHE CLINIQUE

L'Hôpital des Quinze-Vingts accueille le **Centre d'Investigation Cliniques** (Essais cliniques, Cohortes, Innovation technologique) et le **Centre de Référence Maladies Rares** (Examens, Recherche génétique)

...et ses partenaires

SITES CLINIQUES

- HÔPITAL FONDATION ADOLPHE DE ROTHSCHILD**
Paris 19^{ème}
- HÔPITAL HÔTEL-DIEU**
Paris 4^{ème}
- HÔPITAL UNIVERSITAIRE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE**
Paris 13^{ème}

SITES DE RECHERCHE ACADÉMIQUE

- CEA-MIRCEN**
Fontenay-aux-Roses
- CEA NEUROSPIN**
Saclay



TRANSFERT TECHNOLOGIQUE

Situé au Passage de l'Innovation **IBIONEXT** est un fond d'investissement qui a contribué à faire éclore de nombreuses start-up de l'Institut de la Vision

DES ENTREPRISES HÉBERGÉES
pour accélérer le transfert technologique

Les coopérations internationales de l'Institut

focus

► sur 2 projets phares et d'actualité

enTRAIN Vision

Coordonné par l'Institut de la Vision, PI¹: Serge Picaud

Partenaires :

- Institut de la Vision (France)
- Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (Suisse)
- Université Carol Davila (Roumanie)
- Université technique de Vienne (Autriche)
- Université de Tübingen (Allemagne)
- Aalto Université (Finlande)
- Université Miguel Hernandez (Espagne)
- Université Charles de Prague (République Tchèque)
- Institut italien de Technologie (Italie)
- Streetlab (France)

enTRAIN Vision est un projet collaboratif (ITN²) financé par la Commission européenne sous le programme H2020 Marie Skłodowska Curie.

Il associe l'Institut de la Vision et Streetlab à 8 autres partenaires directs et un second cercle de 12 organisations dans 11 pays.

Alliant recherche et formation, enTRAIN Vision met en réseau 15 doctorants qui contribuent au développement et à la validation de technologies innovantes de restauration visuelle telles que des implants rétiniens et des prothèses visuelles corticales.

Tout au long du projet, les doctorants seront formés dans leur laboratoire d'accueil mais également à travers des écoles d'été et des stages dans d'autres laboratoires publics et chez des industriels.

1. « **Principal Investigator** » : chercheur responsable du projet.

2. « **Initial Training Network** » : nom de l'appel à projet européen Marie Curie. Ces projets ont pour but de former des réseaux de formations de doctorants en Europe en multipliant les contacts académiques mais aussi industriels pour développer leur potentiel de créativité, d'esprit d'entreprise et d'innovation.

Nos équipes collaborent avec 28 pays à travers le monde

Allemagne, Argentine, Autriche, Belgique, Bulgarie, Canada, Chine, Danemark, Espagne, Estonie, Etats-Unis, Finlande, Grèce, Hongrie, Israël, Italie, Japon, Lettonie, Mexique, Norvège, Pays-Bas, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Suède, Suisse, Tunisie.

Next Generation Optogenetics for Vision Restoration

Coordonné par la Fondation Voir & Entendre, PI : Deniz Dalkara et José-Alain Sahel

Partenaires :

- Institut de la Vision (France)
- Centre d'Investigation Clinique (CIC) des Quinze-Vingts (France)
- Université de Pittsburgh et Université de Greensboro (USA)

Ce projet financé par le programme « Program Project Award » de la Foundation Fighting Blindness associe plusieurs équipes de l'Institut de la Vision, du CIC des Quinze-Vingts ainsi que des équipes de l'Université de Pittsburgh et de Greensboro aux Etats-Unis.

L'objectif de ce projet est de créer différents traitements basés sur l'optogénétique³ pour restaurer la vision de patients atteints de dystrophies rétiniennes selon leur stade d'évolution de la maladie. Grâce au développement parallèle d'outils optogénétiques de nouvelle génération, de technologies d'imagerie et de phénotypage⁴ des patients, nous espérons développer une médecine personnalisée pour que tout patient atteint de dystrophie rétinienne, quel que soit le stade d'évolution de la maladie, puisse bénéficier d'une forme de restauration visuelle la plus adaptée possible.

3. **Optogénétique** : nouvelle stratégie thérapeutique reposant sur des protéines photosensibles (opsines) exprimée par thérapie génique.

4. **Phénotypage visuel** : caractérisation de l'état de la rétine par imagerie, électrophysiologie et mesures comportementales.

5. **National Institute of Health** : Institutions gouvernementales des Etats-Unis s'occupant de la Recherche médicale et biomédicale.

Les chiffres clés

5 projets ERC

11 projets européens collaboratifs

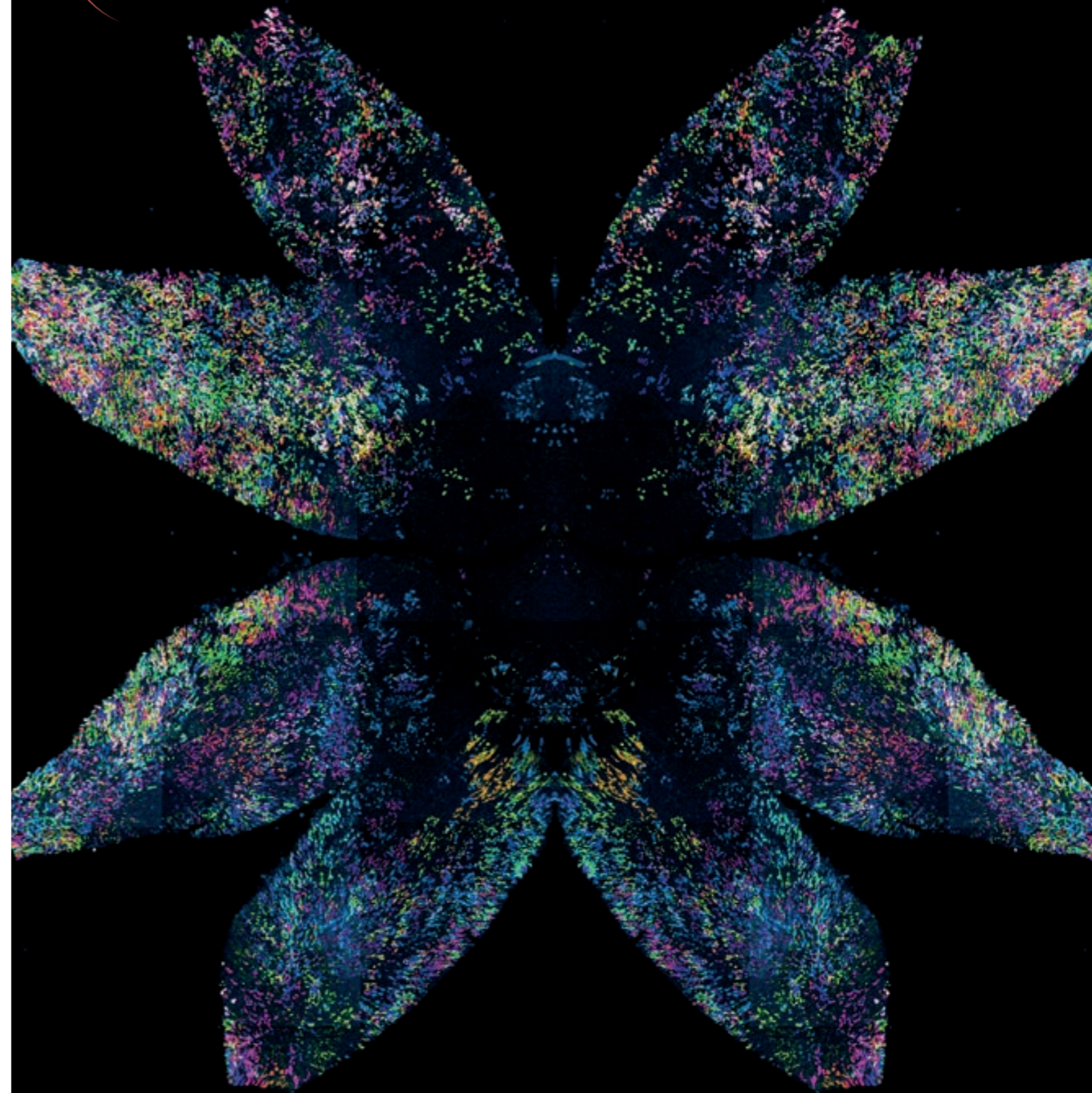
8 projets financés par des fondations américaines et européennes

8 projets financés par le NIH⁵



FAITS MARQUANTS 2020

Marquage de progéniteurs neuronaux dans une rétine d'embryon de poulet, avec la technique du Brainbow.



Une année particulière

L'Institut de la Vision et l'hôpital des Quinze-Vingts se sont mobilisés face à la crise sanitaire provoquée par l'épidémie du Covid-19.

Assurer la continuité des soins auprès des patients atteints de troubles oculaires ou visuels

Pendant cette période, de nombreux patients n'ont pas effectué des soins indispensables qui pouvaient devenir urgents. Le Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts a notamment alerté les patients Covid-19 qui développaient des troubles oculaires ou visuels. **Une consultation d'ophtalmologie a été ouverte pour les patients Covid-19 dont l'état de santé était stabilisé et chez qui apparaissaient des troubles oculaires ou visuels avec la mise en place d'une demande de rendez-vous en ligne.** L'accueil et le suivi des patients ont été totalement adaptés aux exigences sanitaires avec des mesures de protection des patients et du personnel tout au long du parcours de soins.

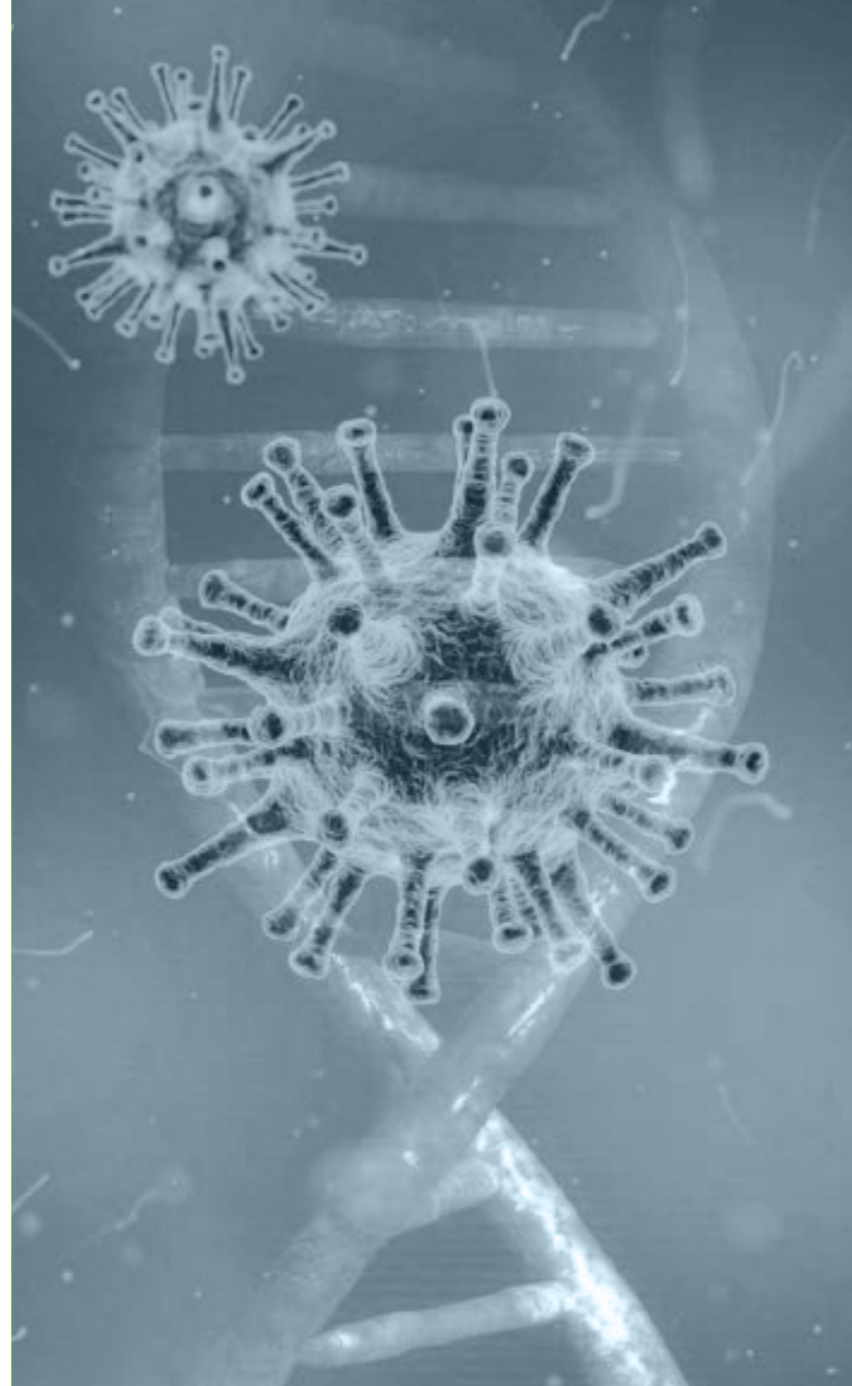
Poursuivre l'innovation dans la Recherche

Au Centre d'Investigation Clinique (CIC), aucun essai clinique n'a été arrêté, mais tous les rendez-vous ont été reportés. Malgré une activité ralentie, les contacts avec les patients ont été maintenus sous d'autres formes. Ils ont pu disposer d'un numéro et d'une adresse e-mail pour contacter le centre en cas d'urgence. La reprise s'est faite progressivement, avec le maintien de mesures de distanciation et d'organisation.

Cette expérience a été relatée par nos chercheurs dans la prestigieuse revue internationale *Eye* (1).

Les chercheurs ont dû être inventifs pour poursuivre leurs travaux à distance et rester en contact avec leur équipe. Des moyens exceptionnels ont été déployés pour la mise en place du télétravail pour plus de 250 collaborateurs.

(1) Marco Nassisi *et al.* **Impact of the COVID-19 lockdown on basic science research in ophthalmology: the experience of a highly specialized research facility in France**
Eye, Nature Publishing Group: Open Access Hybrid Model Option B, 2020, Epub ahead of print. 10.1038/s41433-020-0944-7



Olivier Goureau

Effet du Covid-19 sur les neurones

A l'aide de cellules souches pluripotentes humaines développées par l'équipe d'Olivier Goureau (Institut de la Vision), une équipe allemande a pu produire des « mini-cerveaux en 3D » en culture (organoïdes cérébraux), reproduisant des aspects clés du cerveau humain. L'étude a montré que le virus SARS-CoV-2 pénètre dans ces mini-cerveaux et endommage les cellules nerveuses, produisant ainsi un modèle d'étude des symptômes neurologiques chez de nombreuses personnes atteintes du Covid. Reconstruire un mini-cerveau ou une mini-rétine en culture permet de mieux comprendre les effets délétères du virus.

Michel Paques

Lancement d'une étude sur l'impact du Covid-19 sur la vision

Bien qu'aucune complication potentiellement cécitante de la phase aiguë de l'infection du Covid-19 n'ait été rapportée à ce jour, il est possible qu'à moyen et long terme l'évaluation des dommages de l'épidémie révèle des conséquences oculaires directes et indirectes. Le Pr Michel Paques prévoit d'initier une étude sur l'évolution à long terme des complications oculaires de l'infection, en suivant les patients ayant présenté une baisse de vision contemporaine d'une infection.

Chaque équipe a mis la priorité de son activité sur les analyses des résultats de protocoles et la rédaction d'articles scientifiques. En parallèle, elles ont étoffé leurs connaissances grâce aux corpus documentaires ou en suivant des cours en ligne. Lorsque c'était possible, le télétravail a permis aux personnes de la Fondation de poursuivre leurs missions d'accompagnement de la Recherche en gardant le contact avec les partenaires, prestataires et donateurs.

Le nombre des collaborateurs sur place en simultané a été réduit à 10% afin de garantir la distanciation et leur sécurité. La plupart des cultures cellulaires ont été congelées pour la recherche sur les cellules souches nécessitant de longs protocoles de différenciation et de maturation. Dans l'ensemble, seules les personnes nécessaires au maintien des activités restreintes (animalerie, maintien des installations) ont été autorisées à venir à l'Institut.

Certains chercheurs et ingénieurs ont offert leur aide pour soutenir d'autres laboratoires dans les activités liées au Covid-19 : procédures de diagnostic, investigations physiopathologiques et/ou expérimentations thérapeutiques. Dans le même temps, plusieurs étudiants ont volontairement rejoint la protection civile pour aider dans les hôpitaux et dans la ville selon les besoins. Tout a été fait pour que les étudiants en stage ne soient pas pénalisés - notamment ceux qui devaient suivre un stage pratique au laboratoire. Des accords ont été signés afin qu'ils puissent réaliser leur stage en télétravail en suivant des formations spécifiques en ligne ou des séminaires.

Il est difficile d'estimer les conséquences à long terme sur les programmes de recherche et d'enseignement. Néanmoins, il est à parier que cette expérience changera nos habitudes de travail et d'enseignement, favorisant et accélérant le développement et l'utilisation des outils en ligne et du télétravail.

Les chiffres clés 2020

202
Femmes

179
Hommes

Effectif global* : 381
soit **323 ETP**
(Equivalent Temps Plein)

(*) Chiffres de la Fondation, de l'Unité de recherche, du Centre d'Investigation Clinique, du Centre de références maladies rares.



28
Nationalités

18
Equipes de Recherche

60
Doctorants

39
Postdocs



8
4 services d'Ophtalmologie et 4 services hospitaliers associés

1
Centre de référence maladies rares

1
Centre d'Investigation Clinique

1
Centre de ressources biologiques

1
Equipe Exploratoire Carnot

14
Plateformes technologiques et handicap dont **2** créées en 2020



1 037 K€
de ressources issues des dons (mécénat, dons, événements et legs)



197
Publications scientifiques

5
Projets financés par l'European Research Council

8
Sociétés créées et environ 400 emplois depuis 11 ans

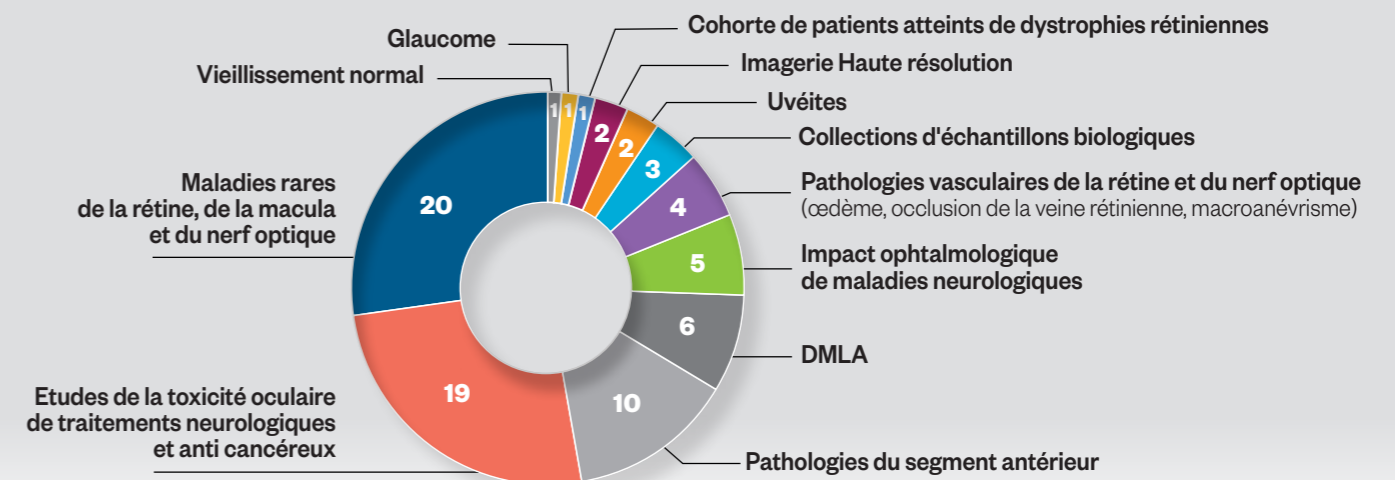
26
Partenariats actifs - 3,1 M€ (périmètre Institut de la Vision et Fondation Voir & Entendre)



68
Stagiaires en 2020 dont 48 gratifiés (durée supérieure à 2 mois) 12 nationalités

90
Familles de brevets actifs

74 Essais cliniques en cours



Prix et distinctions



Election à l'EMBO

Élection d'un de nos scientifiques au sein d'une prestigieuse organisation de biologie

Le 7 juillet 2020, l'Organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO) a annoncé l'élection de 52 nouveaux membres, rejoignant un groupe de plus de 1800 des meilleurs chercheurs d'Europe et du monde.

Nous sommes fiers d'avoir parmi les scientifiques élus cette année le biologiste **Filippo Del Bene**, qui dirige et coordonne le groupe « Développement et fonctionnement du système visuel des vertébrés » à l'Institut de la Vision à Paris.



Prix SILMO ACADEMY 2020

Angelo Arleo, chercheur à l'Institut de la Vision, a reçu le Prix SILMO ACADEMY 2020.

Les membres du Conseil scientifique ont attribué à Angelo Arleo un financement de 10.000€ pour son projet « Rôle de l'intégration visuo-podale dans l'orientation spatiale et la mobilité au cours du vieillissement ». Cette recherche, au carrefour entre l'investigation fondamentale et clinique, est basée sur une approche holistique, visant l'évaluation des changements liés à l'âge sur les performances visuelles et cognitives dans leur globalité. Ceci afin de mieux appréhender leur impact sur les activités de la vie quotidienne et permettre une prise en charge personnalisée pour préserver l'autonomie des personnes âgées.



Prix Jeunes Talents

Najate Ait-Ali, ingénieure à l'Institut de la Vision, lauréate du « Prix Jeunes Talents » 2020, programme de L'Oréal Foundation For Women in Science avec l'UNESCO.

Diplômée de l'université d'Evry-Val d'Essonne, Najate Ait-Ali intègre une équipe de chercheurs en tant qu'assistante ingénieure pour se consacrer à des travaux sur les rétinites pigmentaires, après 7 ans en tant que technicienne supérieure de laboratoire. A l'École pratique des hautes études elle mène un projet de recherche spécifique : comprendre le mécanisme d'un facteur qui est essentiel à l'acuité visuelle, le RdGVF.



Prix Jean Valade

Deniz Dalkara a reçu le Prix Jean Valade de la Fondation de France valorisant les travaux innovants et porteurs d'espoir de jeunes chercheurs et leurs travaux sur les aspects moléculaires des régulations cellulaires.

Directrice de recherche à l'Inserm, **Deniz Dalkara** a contribué à l'essor des premières thérapies géniques en développant de nouveaux vecteurs, c'est-à-dire des virus capables de transporter dans le corps des gènes thérapeutiques. Mais actuellement, ce type de thérapie génique à l'aide de virus ne peut aider qu'une partie des patients souffrant de dégénérescence rétinienne. La taille des gènes impliqués et la nature de certaines mutations causales dans certains cas font obstacle au développement de thérapies géniques. Elle développe donc des stratégies permettant de contourner ces problèmes afin d'appliquer la thérapie génique à un plus grand nombre de patients.



Reconnaissance nationale et internationale

En 2020, le **Pr José-Alain Sahel** a reçu la Médaille Ambroise Paré, la plus haute distinction de l'Académie Nationale de Chirurgie et la Médaille Paul Chibret qui récompense une fois par an, alternativement en France ou en Allemagne, la personnalité la plus remarquable dans le domaine de l'Ophtalmologie Internationale.

Par ailleurs, le Pr José-Alain Sahel a été nommé ARVO Gold Fellow en reconnaissance de son leadership et de ses contributions personnelles à cette association (The Association for Research in Vision and Ophthalmology).

Deux conférences prestigieuses, la Dastgheib Pioneer Award in Ocular Innovation Lecture à Duke Université, et l'Oldenforff Lecture à Columbia Université ont été saluées par la communauté de la Recherche ophtalmologique.

Des talents reconnus



Vincent de Sars

Ingénieur de recherche - Equipe de Valentina Emiliani

Passionné d'informatique, ce prodige a mis ses compétences au service de la Recherche.

Le bac en poche, **Vincent de Sars** s'est engagé dans une carrière technique dans l'industrie. C'est lors d'un stage dans un laboratoire du CEA travaillant sur des applications lasers de fortes puissances qu'il a découvert le monde de la Recherche. Cette expérience a été déterminante pour Vincent qui s'est immédiatement passionné pour l'étude et le développement des dispositifs expérimentaux. Les besoins et les problèmes rencontrés en instrumentation de laboratoire se renouvellent constamment et la Recherche offre un environnement intellectuel très stimulant dans de nombreux domaines. C'était le lieu idéal d'expression pour un touche-à-tout comme lui, un "hacker", au sens premier du terme. Pour intégrer le monde de la Recherche, il a soutenu une thèse en mécatronique sur la conception et le contrôle d'actionneurs pour la micro-robotique chirurgicale. Il est aujourd'hui titulaire d'un poste d'Ingénieur de recherche au sein de Sorbonne Université depuis 2020 et s'est spécialisé dans le développement d'algorithmes et de solutions logicielles pour le pilotage de microscopes à modulation de front d'onde pour des applications d'optogénétique.



Melissa Desrosiers

Ingénieure d'études - Plateforme Vectorologie et Equipe de Deniz Dalkara

« C'est enthousiasmant de voir les résultats de notre travail arriver chez les patients ! »

Après un master au Canada, **Mélissa Desrosiers** travaille à l'Institut de la Vision dès son ouverture fin 2008. Formée en biologie moléculaire, elle s'est ensuite spécialisée en thérapie génique, un domaine qui la passionne. Titulaire depuis 2020 d'un poste Inserm d'ingénieure d'études, elle travaille au sein d'une équipe qui fait de la recherche translationnelle en mettant au point différentes stratégies de transfert de gènes, comme l'optogénétique ou la thérapie génique, pour traiter des pathologies de la rétine. Mélissa aime son métier qui lui permet d'apprendre tous les jours de nouvelles choses ! Ce qu'elle apprécie particulièrement, c'est d'être entourée d'étudiants curieux et brillants, des étudiants qui s'investissent pour faire avancer les connaissances en thérapie génique oculaire. Certains des projets de l'équipe sont maintenant en phase préclinique, d'autres en phase clinique.

CRÉATION DE GAMUT THERAPEUTICS

Fondée par **Deniz Dalkara** et **Olivier Goureau**, directeurs de recherche Inserm à l'Institut de la Vision, la nouvelle société **Gamut Therapeutics** développe une approche innovante de restauration visuelle grâce à la combinaison des thérapies géniques et cellulaires.

Lancée avec succès pendant le confinement, cette start-up est le fruit d'une collaboration entre l'Institut de la Vision et Advent France Biotechnologies.

Gamut Therapeutics a été fondé par :

Deniz Dalkara, Olivier Goureau, Stefan Herlitzte, Isabelle Audo, Serge Picaud et Hanen Khabou.

Des financements d'exception

L'Institut de la Vision est fier de compter trois chercheurs ayant obtenu une de ces prestigieuses subventions en 2020.

L'European Research Council (ERC) finance chaque année des bourses de recherche pour des projets exploratoires originaux porteurs de découvertes scientifiques, techniques et sociétales dans tous les domaines du savoir. Afin d'inscrire ces recherches dans le temps, les subventions sont attribuées pour une durée de cinq ans. Les lauréats, issus du monde entier, accomplissent leurs travaux de recherche dans un pays européen ou associé.



Valentina Emiliani

HOLOVIS

Faire la lumière sur les circuits visuels à la cellule près

Des décennies de recherche s'appuyant sur les progrès des méthodes expérimentales, des technologies et des modèles théoriques exploitant la puissance de l'informatique ont tous apporté d'énormes contributions à notre compréhension de la structure et du fonctionnement du cerveau.

Le but ultime est de comprendre comment l'activité de neurones individuels situés dans des régions distinctes du cerveau se réunit pour subvenir aux fonctions du cerveau entier. En guise de comparaison, on peut se figurer les neurones comme étant les notes singulières contribuant à l'harmonie nécessaire d'une symphonie.

Un concert sans pareil cependant, puisque ce ne sont pas moins de 80 milliards de neurones qui composent la partition du cerveau humain ! Parvenir à isoler chacune de ces cellules constitue un véritable défi technique et technologique.

C'est pourtant ce à quoi s'attèle le projet HOLOVIS. En développant des technologies optiques de pointe, Valentina Emiliani et son équipe tentent de révéler la connectivité des circuits à moyenne échelle et la fonction d'ensemble avec une imagerie d'une résolution monocellulaire.



Jean Livet

HOPE

Comprendre l'assemblage et le développement des circuits de l'hippocampe grâce à de nouvelles stratégies optiques et transgéniques

Dans le cerveau, l'hippocampe joue un rôle clef dans l'acquisition et le maintien de nos souvenirs. L'émergence des circuits neuronaux responsables de cette fonction est encore mal comprise. Le projet HOPE tentera de déchiffrer ce processus par de nouvelles approches permettant de suivre ces circuits depuis la naissance des neurones jusqu'à l'âge adulte, chez la souris.

Dans un premier temps, grâce à la technique baptisée brainbow, les chercheurs marquent avec des couleurs les cellules souches neurales et les neurones auxquels elles donnent naissance. Intervient ensuite la microscopie multiphotonique, permettant d'observer les neurones en profondeur dans le cerveau. Les scientifiques pourront suivre ces neurones tout au long de leur maturation en monitorant leur fonction, selon qu'ils évoluent dans un environnement sain ou pathologique.

Le succès du projet HOPE est rendu possible par la coopération interdisciplinaire exceptionnelle entre trois équipes : Jean Livet à l'Institut de la Vision, Emmanuel Beaurepaire à l'Ecole polytechnique et Rosa Cossart à l'INMED (Marseille), experts en ingénierie génétique, microscopie optique avancée et neuroscience développementale.



Kate Grieve

OPTORETINA

Développer une imagerie de pointe pour observer l'œil humain *in vivo*

Pour les patients souffrant de maladies rétinienne héréditaires, les thérapies géniques et cellulaires offrent l'espoir de préserver ou de restaurer la vision. En ce sens, l'imagerie rétinienne est un enjeu technologique crucial. D'abord, pour déterminer chez les patients quelles cellules sont dégénérées. Ensuite, pour concevoir un chemin thérapeutique approprié. Enfin, pour constater les résultats de ces thérapies, comprendre ce qui fonctionne ou engager des pistes d'amélioration.

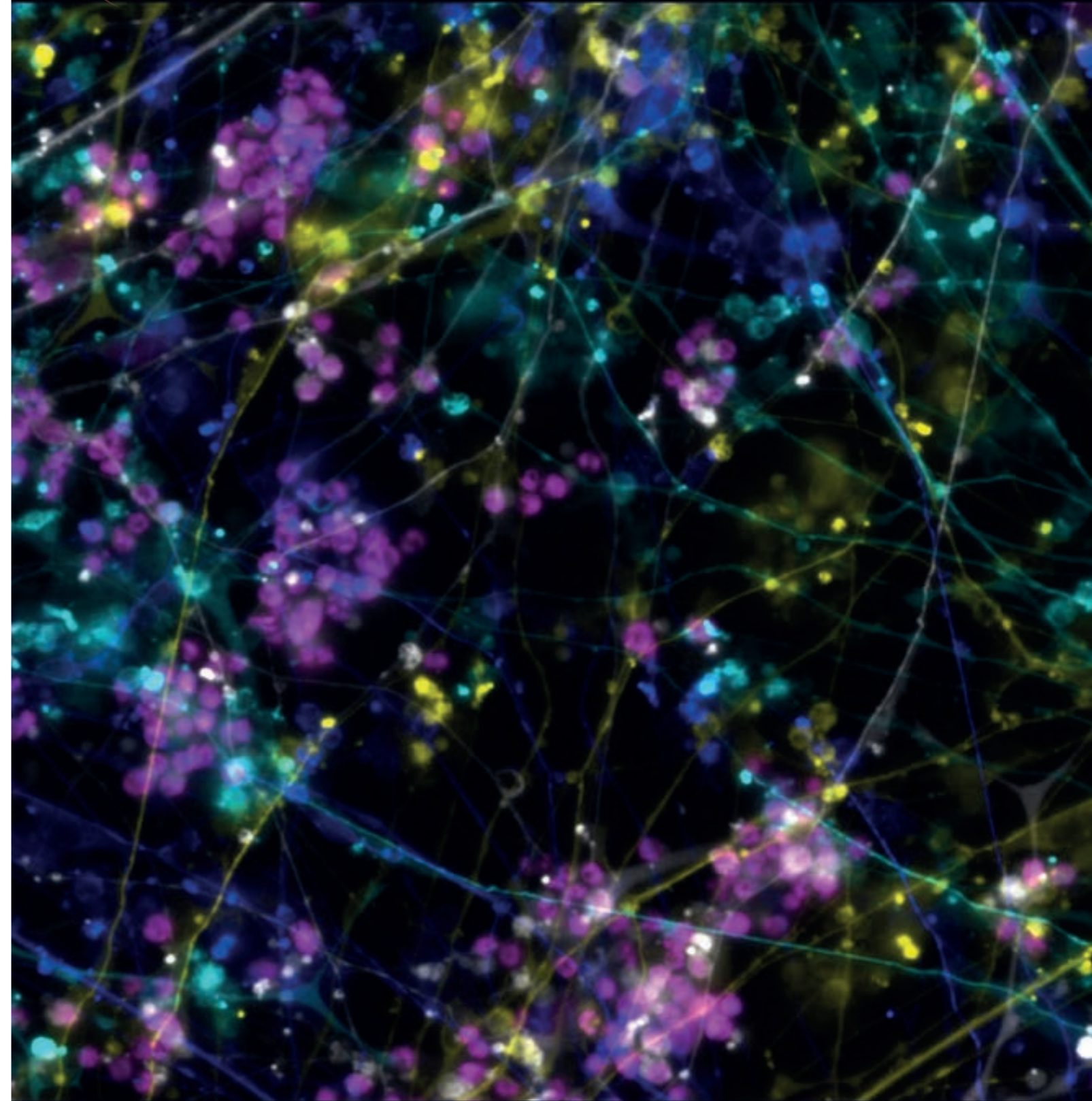
Pourtant, à ce jour, les outils d'imagerie utilisés en clinique ne fournissent pas une résolution suffisante pour visualiser les cellules à-même l'œil des patients. Ceci représente donc un obstacle majeur au développement de ces thérapies.

Grâce à son projet Optoretina, Kate Grieve vise à développer l'imagerie optique de la fonction rétinienne pour les thérapies géniques et cellulaires. Il contribuera à améliorer significativement le diagnostic et le suivi des pathologies ophtalmologiques.



LA RECHERCHE

Différenciation des cellules souches neurales en neurones.



Globalement, sur une population mondiale de 7,8 milliards d'êtres humains, on estime que **43,3** millions sont aveugles.

La prévalence de la cécité augmente avec l'âge : la plupart des personnes aveugles sont âgées de 50 ans ou plus (77,7% soit 33,6 millions).

Ces troubles de la vision affectent de nombreux domaines fonctionnels (physique, cognitif, psychologique, social) et globalement altèrent la qualité de vie et le bien-être. Ils sont également associés à une augmentation des risques de mortalité toutes causes confondues.

La cataracte et des erreurs de réfraction non corrigées (qui peuvent être prises en charge) sont les causes majeures de cécité à l'échelle mondiale. Dans les pays dits industrialisés, la cécité résulte de maladies souvent liées au vieillissement comme le glaucome (3,6 millions), ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA, 1,8 millions) ou la rétinopathie diabétique (1,1 millions). Cependant, les maladies rares sont également une source importante de malvoyance et de cécité comme par exemple pour la rétinopathie pigmentaire (prévalence > 1,5 millions). Pour ces dernières, il n'existe pas ou très peu de traitements curatifs.

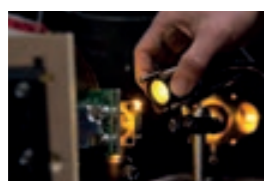
À l'Institut de la Vision nous travaillons sur la plupart des pathologies. Nous avons choisi de présenter ici :



LA RECHERCHE ET LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES THÉRAPIES POUR LES MALADIES OCULAIRES RARES



LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE SUR LA DMLA



LES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES

NOUVEAU

Portée par l'IHU FOReSIGHT, la WEB TV intitulée « **Les experts parlent aux patients** » est une mine d'information au sujet des pathologies oculaires ou de la vision.

RETROUVEZ L'ÉMISSION CONSACRÉE AU GLAUCOME EN VOUS INSCRIVANT ICI

 www.institut-vision.live/fr

DANS LE MONDE

7,8 milliards d'êtres humains

43,3 millions sont aveugles

77,7% d'entre eux (soit 33,6 millions) ont plus de **50 ans**

Personnes atteintes de **DMLA**

environ

196 millions en **2020**

estimé à

 **288** millions en **2040**

Personnes atteintes d'un **glaucome**

60 millions en **2020**

 **111,8** millions en **2040**

Personnes **diabétiques**

415 millions en **2020**

 **640** millions en **2040**

1/3 de ces personnes souffrent de rétinopathie diabétique.

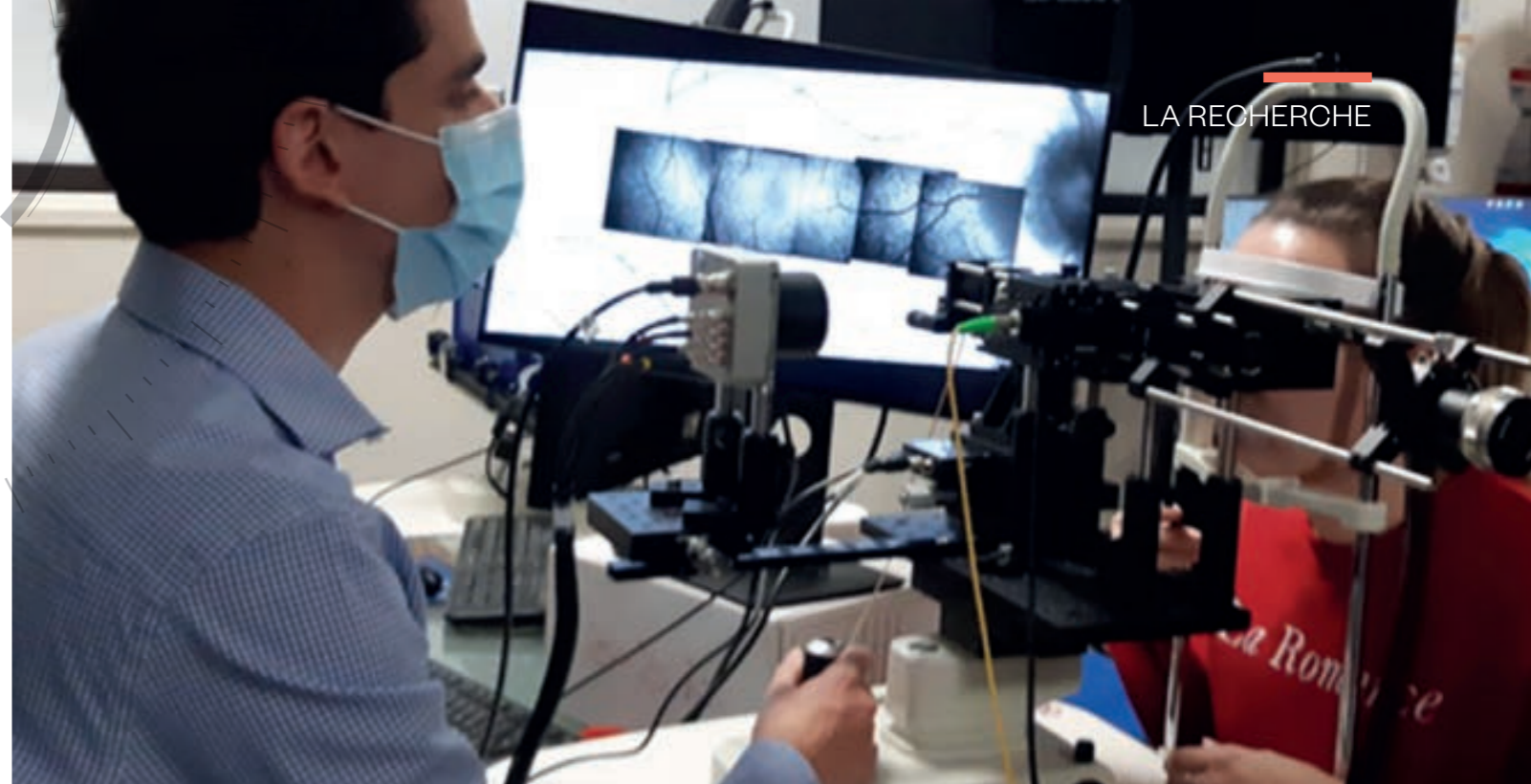
Environ **2** millions de personnes seraient atteintes d'une des formes de rétinopathie pigmentaire.

Les maladies oculaires rares : la recherche et le développement de nouvelles thérapies

Les maladies oculaires rares représentent un groupe hétérogène de pathologies qui inclut plus de 900 maladies (prévalence approximative : 1 personne sur 3000 dans la population générale). Elles peuvent être relativement fréquentes comme la rétinopathie pigmentaire (RP) ou très rares comme des anomalies du développement de l'œil. Plus de 80% de ces maladies sont génétiques et donc héréditaires, avec plus de 270 gènes causals identifiés à l'heure actuelle. Elles peuvent affecter les photorécepteurs de la rétine comme pour la RP ou les cellules ganglionnaires de la rétine qui forment le nerf optique et donc le lien œil-cerveau dans la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

Parmi ces maladies, la RP est la plus fréquente et touche environ 30 000 individus en France et entre 1,7 et 2,3 millions de personnes sur la planète. Ces maladies rares d'origine génétique sont plus faciles à modéliser chez l'animal pour en étudier les mécanismes physiopathologiques. Ainsi cette compréhension de la physiopathologie et le développement d'approches thérapeutiques offrent des perspectives d'applications au-delà des maladies oculaires rares pour les maladies complexes comme la DMLA ou le glaucome.

Le terme rétinopathie pigmentaire regroupe un ensemble hétérogène de dystrophies rétiniennes d'origine génétique qui se caractérise par une dégénérescence bilatérale progressive et irréversible des photorécepteurs. La dégénérescence touche d'abord les bâtonnets ce qui conduit à une cécité nocturne et à une atteinte progressive du champ visuel (vision en « tunnel » à un stade plus avancé). Ce sont ensuite les photorécepteurs à cônes qui sont atteints, avec une perte de la vision centrale, diurne et de haute acuité.



Caractériser les maladies

Pour faire bénéficier les patients des thérapies géniques, il faut absolument connaître le gène à l'origine de leur maladie. **L'équipe codirigée par Isabelle Audo et Christina Zeitz** a développé ce génotypage des patients en ciblant préférentiellement une liste de gènes pertinents dans les dystrophies rétiniennes. Cependant, lorsque la mutation ne se trouve pas dans cette liste, une recherche plus exhaustive est menée par séquençage de l'ensemble du génome. Les études portent également sur l'évolution des maladies

pour des patients atteints de différentes dystrophies (maladie de Stargardt, maladie de Best, ou cécité nocturne stationnaire congénitale, syndrome de Usher...). L'équipe a contribué **à l'identification de plusieurs gènes et mutations pathologiques**^(1,2,3). Elle a effectué des corrélations entre le génotype et les caractéristiques de la maladie (phénotype), notamment sur les patients bénéficiant du traitement Luxturna® dans l'amaurose congénitale de Leber.

Quels sont les traitements ?

La thérapie génique

Il n'existe actuellement qu'un seul traitement de la rétinopathie pigmentaire (RP). Il s'agit d'une thérapie génique Luxturna® qui permet de soigner une forme rare de RP, l'amaurose congénitale de Leber, causée par des mutations dans les deux copies du gène RPE65, un gène exprimé par les cellules d'épithélium pigmentaire. Ce traitement Luxturna® fonctionne en fournissant une copie normale du gène RPE65 pour remplacer le gène muté et restaurer la fonction normale des cellules de l'épithélium pigmentaire, apportant un soutien essentiel aux photorécepteurs.

Bien que cette thérapie ne puisse pas traiter toutes les formes de cette maladie, elle marque un vrai progrès dans la recherche de traitements pour les autres formes de RP ainsi que d'autres dystrophies rétiniennes. Cette thérapie génique est administrée sous la forme d'une unique injection sous-rétinienne et elle a reçu les autorisations d'usage aux Etats-Unis et en Europe. Développée par l'entreprise américaine Spark Therapeutics, le Luxturna® est commercialisé en Europe par la société Novartis. Le Centre d'Investigation Clinique du CHNO des Quinze-Vingts a été le premier centre en Europe à l'utiliser.

À l'Institut de la Vision, nous innovons grâce aux différentes approches de thérapie génique

Innovation dans la thérapie génique de la neuropathie optique héréditaire de Leber

L'Institut de la Vision est pionnier dans le développement préclinique et clinique d'une thérapie génique pour une maladie rare sévère, la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). Cette maladie détruit les cellules ganglionnaires de la rétine et du nerf optique suite à une mutation sur l'ADN des mitochondries (qui fournissent l'énergie aux cellules pour assurer leur survie et leurs fonctions).

Une thérapie développée avec la start-up de l'Institut de la Vision GenSight Biologics fait actuellement l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe. Ce traitement dénommé Lumevoq® pourrait devenir le second traitement de thérapie génique en ophtalmologie pour une maladie rare (voir focus sur le développement de cette approche en page 39).

La thérapie génique moléculaire de la RP ouvre la voie pour le traitement d'autres maladies génétiques

L'équipe de Deniz Dalkara propose une approche de thérapie génique innovante basée sur les ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9. Cette technologie des ciseaux moléculaires a été couronnée d'un récent prix Nobel attribué notamment à la Française Emmanuelle Charpentier.

L'objectif est de modifier le gène muté directement dans le génome du patient afin de préserver sa vue voire la restaurer. Cette nouvelle stratégie de thérapie génique pourrait ouvrir la voie à des traitements pour un large spectre de maladies héréditaires de la vision.



La thérapie génique issue de l'identification d'un facteur de survie des cônes

L'équipe de Thierry Léveillard et le Pr José-Alain Sahel ont développé une stratégie thérapeutique pour réintroduire le facteur de survie des photorécepteurs à cônes, indispensables à notre vision des couleurs et des détails. Ils ont identifié ce facteur de survie des cônes suite au constat de sa disparition dans la rétinopathie pigmentaire. En effet, bien que la mutation causale de la maladie puisse être sur un gène exprimé exclusivement dans les photorécepteurs à bâtonnets, les photorécepteurs à cônes disparaissent après la perte des bâtonnets.

Cette observation a conduit à l'hypothèse de la sécrétion d'un facteur de survie des cônes libéré par les bâtonnets. Thierry Léveillard et José-Alain Sahel ont découvert ce facteur de survie des cônes et ont expliqué son mode d'action sur le métabolisme de ces photorécepteurs.

Aujourd'hui, ils proposent de réintroduire ce facteur trophique par thérapie génique après la perte des bâtonnets pour faire survivre les cônes. Les résultats sont positifs sur les modèles animaux de la rétinopathie pigmentaire. Cette stratégie neuroprotectrice

est indépendante du gène et des mutations causales de la maladie. Elle devrait donc s'appliquer dans un large spectre de maladies dégénératives de la rétine et en particulier pour les RP. Elle est actuellement l'objet du développement d'un essai clinique par la société SparingVision, spin-off de l'Institut de la Vision⁽⁴⁾.

La thérapie cellulaire de la RP conduit à la préservation de la vision

L'équipe d'Olivier Goureau a développé avec Christelle Monville (i-Stem) une thérapie cellulaire pour les RP reposant sur une mutation d'un gène exprimé dans l'épithélium pigmentaire. L'objectif est de développer des études précliniques requises pour la thérapie cellulaire, utilisant les cellules souches pluripotentes humaines induites (IPS).

Olivier Goureau et son équipe ont conçu un protocole original de différenciation permettant de générer tous les types cellulaires rétinien à partir de cellules souches voire à partir de cellules IPS humaines. Ces cellules souches sont produites à partir de prélèvement de cellules humaines (peau, sang,...) pour les ramener dans

un état de cellules souches. A partir de ces cellules souches, il est maintenant possible de produire des mini-rétines humaines en culture et d'en extraire des populations homogènes de cellules d'épithélium pigmentaire voire de cellules ganglionnaires ou même de photorécepteurs, compatibles pour la transplantation cellulaire. En collaboration avec le laboratoire IStem, Olivier Goureau et son équipe ont montré que la greffe d'un patch de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) dérivées de cellules souches embryonnaires humaines conduit à une préservation de la vision sur un modèle rongeur de RP avec déficience de l'épithélium pigmentaire. Le greffon utilisé est polarisé avec une monocouche de cellules épithéliales sur un substrat biocompatible (membrane amniotique).

Cette préparation procure une préservation de la vision bien meilleure que celle obtenue avec une suspension de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Après avoir démontré la faisabilité et l'innocuité d'une telle approche chez le primate non-humain, un essai clinique a débuté fin 2019 à l'Hôpital des Quinze-Vingts.

PREMIÈRE MONDIALE

Un patient aveugle retrouve partiellement la vue ...

Le patient ayant bénéficié de la thérapie optogénétique peut à présent compter, repérer et situer des objets sur un plan fixe. La photo présente un test de détection visuelle où l'activité cérébrale du patient (équipé par le dispositif oculaire développé par GentSight Biologics) est mesurée avec un casque d'électrodes d'électroencéphalographie (EEG).

... grâce à la **thérapie optogénétique**

Les équipes de l'Institut de la Vision ont développé différentes approches de restauration visuelle pour les patients devenus aveugles après la perte de leurs photorécepteurs. Une prothèse rétinienne est d'ailleurs en essai clinique pour des patients atteints de DMLA sèche avec la start-up de l'Institut de la Vision, Pixium Vision. Les équipes de l'Institut de la Vision (José-Alain Sahel, Deniz Dalkara, Jens Duebel, Ryad Benosman, Serge Picaud, Angelo Arleo), de Botond Roska à l'Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel (IOB), de Streetlab et de GenSight Biologics ont également développé une approche alternative basée sur une protéine d'algue, la thérapie optogénétique.

Cette thérapie optogénétique vise à rendre photosensibles des cellules rétiniennes qui ne sont pas naturellement sensibles à la lumière pour compenser la perte des photorécepteurs naturels. Cette approche a été évaluée en ciblant les cellules ganglionnaires de la rétine sur des rongeurs puis sur des primates pour démontrer l'efficacité de la stimulation des cellules par la lumière et l'absence de réaction inflammatoire à ces neurones rétiniens exprimant une protéine d'algue à leur surface.

Le succès de ces études précliniques a permis de lancer un essai clinique avec cette stratégie innovante pour restaurer la vision de patients devenus aveugles suite à une RP.

Une publication parue dans la revue Nature Medicine décrit cette première démonstration d'une récupération fonctionnelle par thérapie optogénétique chez un patient qui peut maintenant reconnaître, compter et saisir des objets placés devant lui !

Par ailleurs, l'équipe de Deniz Dalkara teste sur l'animal le ciblage des opsines d'algues ou de bactéries sur d'autres types cellulaires, comme par exemple sur les photorécepteurs à cônes qui ont perdu leur sensibilité naturelle à la lumière⁽⁵⁾. **Associée à l'équipe d'Olivier Goureau, elle a également testé sur les rongeurs la transplantation de photorécepteurs issus d'IPS qui sont rendus sensibles à la lumière par thérapie optogénétique.**

En effet, les photorécepteurs issus de cellules IPS n'atteignent pas un stade de développement avec une sensibilité naturelle à la lumière d'où l'idée de leur conférer une sensibilité à la lumière par optogénétique⁽⁶⁾.

DÉCOUVREZ LA PAGE DE NOTRE SITE INTERNET
CONSACRÉE À CETTE PREMIÈRE MONDIALE

www.institut-vision.org | Rubrique Actualités

Thérapie génique pour la neuropathie optique héréditaire de Leber

L'INSTITUT DE LA VISION EST PIONNIER DANS LE DÉVELOPPEMENT PRÉCLINIQUE ET CLINIQUE D'UNE THÉRAPIE GÉNIQUE POUR UNE MALADIE RARE SÉVÈRE, LA NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER (NOHL)

Il s'agit d'une maladie neurodégénérative du nerf optique causée par des mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt) maternel. Les mutations du gène ND4 sont responsables de la majorité des cas de NOHL, représentant environ 70 % des cas en Europe et en Amérique du Nord, et entre 80 et 85 % des cas en Asie. **La survenue de la perte de la vision due à la NOHL se produit habituellement entre 15 et 35 ans, souvent brutalement et de manière séquentielle : un œil est tout d'abord touché, suivi par l'atteinte du second œil dans des délais variant de quelques semaines à plusieurs mois (entre 2 et 12 mois).** La prévalence de la maladie est estimée à 1-9 / 100 000 dans la population générale.



La NOHL entrave considérablement la capacité des patients à réaliser les activités quotidiennes, réduisant significativement leur autonomie, et perturbant leurs choix de vie. Actuellement, aucun traitement n'existe pour prévenir ou traiter la NOHL mis à part un anti-oxydant (idebenone) présentant une très faible efficacité.

Dans la pathologie de la NOHL, bien que toutes les cellules du corps humain disposent de mitochondries, seules les cellules ganglionnaires

rétiniennes dégèrent. Ces cellules reçoivent normalement les informations visuelles des photorécepteurs pour les transmettre au cerveau via leurs axones formant le nerf optique. La conséquence est un dysfonctionnement de la mitochondrie, qui fournit l'énergie à la cellule. La thérapie génique permet classiquement de remplacer un gène muté dans l'ADN de la cellule.

La difficulté de développement d'une thérapie génique pour la NOHL est de remplacer un gène de l'ADNmt et donc de cibler l'expression de la protéine dans la mitochondrie. **Marisol Corral-Debrinski** a développé à l'Institut de la Vision une thérapie génique originale pour réaliser ce ciblage de la protéine vers la mitochondrie. **Le résultat est la restitution complète de la fonction de la chaîne respiratoire et permet un bon fonctionnement de la mitochondrie pour la production de l'énergie cellulaire.**

A partir de la démonstration de la restitution *in vitro* de la fonction respiratoire de fibroblastes de patients portant les gènes ND1, ND4 ou ATP6 mutés, l'équipe a créé un modèle animal de la NOHL par expression du gène ND4 muté G11778A (le plus fréquent) dans les cellules ganglionnaires rétiniennes de rats grâce à une technique d'électroporation *in vivo*. Le modèle animal a développé une cécité par perte des cellules ganglionnaires avec une réduction significative des fibres optiques provenant de ces cellules entraînant l'atrophie du nerf optique. Le déficit visuel peut être empêché en protégeant la dégénérescence des cellules ganglionnaires rétiniennes, 15 jours après la première intervention, par l'introduction d'un vecteur de thérapie génique permettant l'expression de la version saine du gène ND4. Ceci constitue une preuve du concept de thérapie.

A la suite de ces découvertes, l'entreprise de biotechnologie GenSight Biologics a été créée pour faire le développement clinique de cette approche thérapeutique. Plusieurs études cliniques (*voir ci-contre*) ont été réalisées pour s'assurer de la dose et de la tolérance de la thérapie. Les résultats montrent que ce traitement est bien toléré à court et à long terme (5 ans) et confirment le bénéfice clinique pour la préservation des cellules ganglionnaires rétiniennes et l'amélioration bilatérale de l'acuité visuelle après une injection dans un seul œil⁽⁷⁾. L'amélioration bilatérale est prolongée avec une augmentation significative de l'acuité visuelle des deux yeux. **« Nos résultats soulèvent un espoir énorme pour le traitement de cette maladie qui entraîne la cécité chez de jeunes adultes », a déclaré le Pr José-Alain Sahel, co-auteur de l'article publié sur cet essai clinique dans le prestigieux magazine Science Translational Medicine et co-fondateur de GenSight Biologics.**

Pour expliquer l'amélioration visuelle bilatérale, une étude préclinique chez l'animal a permis de montrer que le matériel génétique du vecteur de thérapie génique peut diffuser d'un œil à l'autre⁽⁸⁾. Les résultats des essais RESCUE et REVERSE sont à la base de la demande d'autorisation de mise sur le marché de ce traitement de thérapie génique appelé LUMEVOQ®. Cette dernière étape est indispensable pour que le traitement devienne commercial et puisse bénéficier aux patients qui ont une perte de vision liée à une NOHL causée par une mutation confirmée du gène mitochondrial ND4. L'Agence Européenne des Médicaments devrait rendre sa décision au quatrième trimestre 2021.

Références bibliographiques : Cf. page 49



LUMEVOQ® (LUMEVOQ®; lenadogene nolparvovec) - par **GenSight Biologics**

Dans ce traitement, la technologie des séquences ADN de ciblage mitochondrial est associée au gène ND4 dans un vecteur AAV (Adeno-Associated Virus) pour l'adressage de la protéine à la mitochondrie.

Etude clinique REVEAL (phase I/IIa) a évalué la tolérance de la thérapie génique LUMEVOQ® chez des sujets atteints de NOHL associée à la mutation du gène mitochondrial ND4, et a déterminé la dose utilisée dans les études de phase III.

Etude RESCUE - essai clinique pivot de phase III de la thérapie génique. Les sujets ont été soumis au protocole suivant : un œil a reçu une injection intravitréenne de la thérapie génique LUMEVOQ®, et l'autre œil une injection simulée. Les sujets ont été suivis 96 semaines après leur injection.

Etude REVERSE phase III - évalue la sécurité et l'efficacité d'une seule injection intravitréenne de LUMEVOQ® chez 37 patients atteints de la NOHL chez qui la perte d'acuité visuelle a débuté entre 6 et 12 mois avant le traitement.

Les avancées de la Recherche sur la DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie neuro-inflammatoire qui se caractérise par une dégénérescence progressive de la macula, la zone centrale de la rétine qui permet la vision diurne et détaillée, nécessaire notamment à la lecture et à la reconnaissance des visages.

Les chiffres clés

DANS LE MONDE

196 millions en 2020

288 millions en 2040

EN FRANCE

1,5 millions en de personnes atteintes

La DMLA affecte un nombre croissant de personnes du fait du vieillissement de la population. En 2020, le nombre de personnes dans le monde atteintes de DMLA a été estimé à 196 millions. On s'attend à ce que ce chiffre atteigne 288 millions en 2040. En France, c'est la principale cause de perte visuelle centrale irréversible, soit 1,5 million de personnes atteintes. Chez les personnes de plus de 75 ans, 20 % sont atteintes de DMLA, avec une forme précoce ou avancée.

Les premiers signes de la maladie apparaissent le plus souvent à partir de 65 ans. Les lésions induites par la DMLA se forment principalement au niveau des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire. Le stade initial est le plus souvent asymptomatique. Le patient peut éventuellement apercevoir des déformations des lignes droites et des taches floues. Le fond de l'œil montre des dépôts blanchâtres de débris (« drusens ») sous la zone centrale de la rétine. On parle de « Maculopathie Liée à l'Age (MLA) » ou « DMLA précoce ». Au stade plus avancé, la DMLA se manifeste soit, sous forme dite « humide » avec évolution rapide qui se caractérise par une croissance anormale de vaisseaux sanguins ; soit en forme atrophique (sèche) de progression lente mais inexorable vers la destruction de la rétine centrale.



Xavier Guillonnet au premier plan et Florian Sennlaub à ses côtés ont démontré comment la DMLA peut être liée à un dérèglement immunitaire.

Les traitements actuels

Pour la forme humide, les traitements par les médicaments (e.g. Lucentis®-ranibizumab, Avastin®-bevacizumab) visent à supprimer la croissance anormale des vaisseaux et réduire leur perméabilité. Dans la majorité des cas, ces médicaments stabilisent la maladie et améliorent parfois la vision. Actuellement, aucun traitement n'existe pour la forme sèche de la DMLA. Au stade précoce, la consommation de vitamines E et C, de bêta-carotène et de zinc pourrait ralentir l'évolution de la maladie, sans toutefois l'arrêter. Les

études AREDS (pour Age Related Eye Disease Studies) ont démontré l'intérêt de suppléments alimentaires (pigments) pour limiter l'évolution de la DMLA sèche. Ces pigments sont présents dans les légumes verts, avocats, œufs. Ils ont un rôle antioxydant et filtrant de la lumière bleue toxique. Leur accumulation au niveau de la rétine maculaire se réduit avec l'âge, renforçant l'intérêt de la supplémentation en quantités plus importantes que l'apport alimentaire normal.

Un dérèglement du système immunitaire

La DMLA est une maladie multifactorielle avec une forte composante héréditaire. Elle semble liée à un dysfonctionnement des mécanismes de régulation de l'immunité. **Ce sont les travaux de l'équipe de Florian Sennlaub à**

l'Institut de la Vision qui ont montré l'existence d'un lien fort entre les facteurs génétiques de prédisposition à la DMLA et l'accumulation rétinienne de cellules du système immunitaire, les macrophages.

Présence anormale de macrophages dans la rétine

Ces cellules qui ont normalement pour rôle d'éliminer les bactéries ne sont pas présentes physiologiquement au niveau des photorécepteurs et dans l'espace sub-rétinien. Au début d'une inflammation, les macrophages pénètrent dans le tissu lésé et émettent des molécules toxiques pour lutter contre l'invasion des pathogènes. Chez les

patients atteints de DMLA, les mécanismes de retour de ces cellules immunitaires dans le système vasculaire sont perturbés. La présence de trop nombreux macrophages agressifs contribue à la perte définitive des photorécepteurs, les cellules de la rétine deviennent ainsi des victimes collatérales de l'inflammation.



Vision normale (gauche) et une simulation de vision avec métamorphopsies due à une DMLA précoce (centre) et un skotome central qui caractérise une DMLA avancée (droite).

Identification de mécanismes pour développer des pistes thérapeutiques

L'équipe de Florian Sennlaub a étudié le rôle des facteurs contrôlant le transit des macrophages entre la rétine et les vaisseaux sanguins. Les chercheurs ont démontré

que les protéines issues de certains gènes favorisent ce maintien dans les photorécepteurs, contribuant à créer et entretenir une inflammation chronique⁽⁹⁾.

La découverte d'une voie thérapeutique innovante

Il s'agit d'un gène codant pour l'isoforme* 2 de l'apoprotéine E (APOE2) qui a un rôle essentiel comme transporteur du cholestérol et dans l'entretien des membranes neuronales. Les porteurs de l'allèle** APOE2, qui est associée à des concentrations d'APOE plus élevées, présentent un risque accru de développer une DMLA tardive. L'équipe a également élucidé le rôle d'un autre gène dans la physiopathologie de la DMLA, la protéine CFH impliquée dans l'immunité innée. Un variant génétique de cette protéine, identifié comme augmentant le risque de la DMLA, réduit l'élimination des macrophages anormalement présents sous la rétine.

Ces travaux ont permis d'explicitier non seulement l'implication de variants génétiques augmentant le risque de DMLA (l'isoforme APOE2 et le variant du CFH) dans la physiopathologie de la DMLA, mais aussi de façon plus générale, de mettre en évidence un nouveau rôle de ces protéines dans la réponse inflammatoire.

Cette découverte pose la base du développement d'une voie thérapeutique innovante non seulement pour la DMLA mais également pour d'autres maladies inflammatoires chroniques.

*Isoforme : différentes formes de protéines issues d'un même gène
**Allèle : variante d'un gène

Rôle des macrophages dans l'inflammation

Toujours dans ce champ de recherche, l'équipe de Florian Sennlaub a montré que la protéine HTRA1 promeut l'inflammation sous-rétinienne⁽¹⁰⁾, de façon similaire à l'effet du variant CFH (402H)⁽⁹⁾. La découverte d'autres facteurs susceptibles de moduler d'inflammation sous-rétinienne (interleukine IL-1 β , CD36) ouvre de nouvelles pistes vers des traitements futurs⁽¹¹⁾.

Ces résultats proposent des voies thérapeutiques originales pour inhiber l'accumulation pathogénique de macrophages sous-rétiniens dans la DMLA atrophique.

La lumière bleue et la vision

Outre les facteurs génétiques, d'autres facteurs de risque bien établis dans la physiopathologie de la DMLA sont le tabagisme, l'alimentation, le surpoids ou l'exposition excessive à la lumière. S'agissant de la lumière, **les travaux de l'équipe de Serge Picaud** sont parmi les premiers à démontrer les effets néfastes de la lumière bleue sur la vision.

En 2013, les chercheurs ont en effet établi que certaines longueurs d'onde de la lumière bleue sont toxiques pour les cellules épithéliales de la rétine et pourraient favoriser la DMLA. Plus spécifiquement, dans un modèle in vitro de DMLA, ils ont démontré que la longueur d'onde la plus toxique pour les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) est située entre 415 et 455 nanomètres. Il s'agit de la partie du spectre lumineux qui correspond à la couleur bleu-violet. Cette lumière émise naturellement par le soleil peut constituer un facteur de risque, en déclenchant ou en

aggravant les symptômes de la maladie par la libération de produits oxydants⁽¹²⁾. Avec le vieillissement de la population, la proportion de personnes susceptibles d'être sensibles à la toxicité de la lumière bleue augmente.

Cette étude a permis de conclure à la nécessité de filtrer ces longueurs d'ondes particulières chez les patients DMLA. La lumière pourrait aussi induire la DMLA par un effet toxique direct sur les photorécepteurs.

L'équipe de Serge Picaud a étudié la toxicité induite par la lumière spécifiquement sur des photorécepteurs isolés de rétine de porc⁽¹³⁾. Les chercheurs ont trouvé que la lumière bleu-violet est aussi toxique pour les photorécepteurs mais à des intensités moindres que pour les cellules épithéliales. La lumière à Paris en été est déjà dans la gamme de toxicité pour nos photorécepteurs d'où l'importance du port de lunettes de soleil.

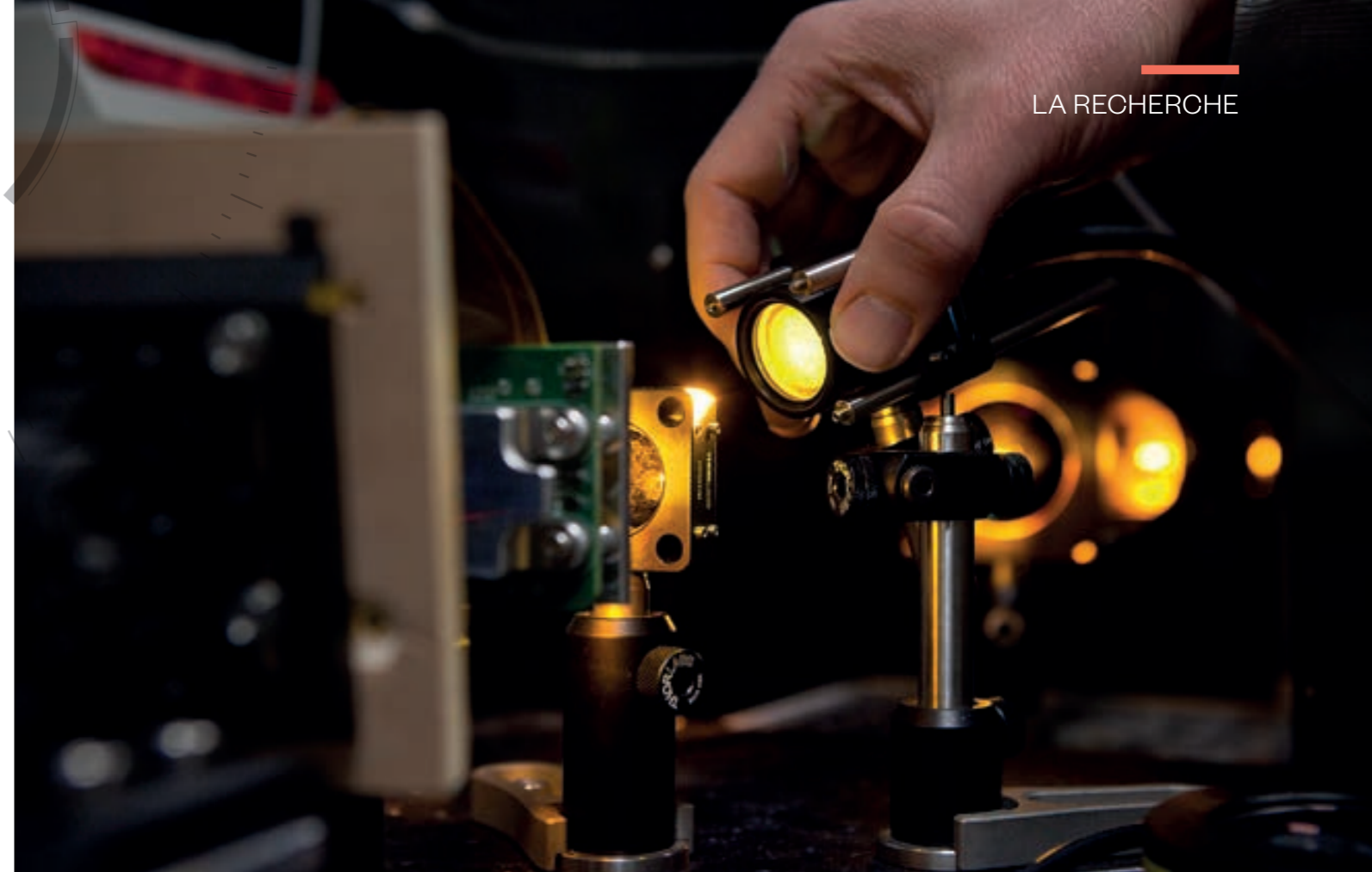
Les avancées technologiques pour observer la rétine vivante et comprendre le fonctionnement du cerveau

L'imagerie en ophtalmologie a connu une véritable révolution ces dix dernières années, tant pour l'acquisition des images que pour leur interprétation.

Le Pr José-Alain Sahel a obtenu un financement ERC Synergy très compétitif avec Mathias Fink, Fondateur de l'Institut Langevin, pour développer ces technologies d'imagerie car elles conditionnent les capacités de suivi de l'évolution des maladies dans les essais cliniques. Réduire le temps nécessaire pour visualiser l'évolution de la maladie peut faciliter le développement des essais cliniques en réduisant leurs coûts et ainsi favoriser la découverte de nouveaux traitements thérapeutiques. Au Centre d'Investigation Clinique Inserm 1423 à l'Hôpital des Quinze-Vingts, le Pr Michel Paques, directeur clinique, a réuni le groupe multidisciplinaire PARIS (Paris Adaptive Optics Retinal Imaging and Surgery). Sous la direction scientifique de Kate Grieve, il rassemble des ophtalmologistes de l'Hôpital des Quinze-Vingts, des biologistes de l'Institut de la Vision, des physiciens de l'École Supérieure de Physique et Chimie de la Ville de Paris (ESPCI) et de l'Office National d'Études et de Recherche Aérospatiales (ONERA), et des informaticiens de l'Institut Supérieur d'Électronique de Paris (ISEP).

Les nouvelles techniques d'imagerie haute résolution sont décisives pour l'évaluation et le suivi non seulement de la DMLA mais aussi du glaucome et de la rétinopathie diabétique qui sont parmi les causes majeures de cécité à travers le monde. Les retombées de ces technologies ne se limitent pas aux maladies oculaires, mais elles concernent aussi des maladies systémiques et complexes comme l'hypertension artérielle⁽¹⁴⁾ ou la maladie de Fabry⁽¹⁵⁾.

Cette plate-forme expérimentale produit des images des photorécepteurs par optique adaptative, illumination structurée ou imagerie multi-angle, des cellules de l'épithélium pigmentaire par autofluorescence et par optique adaptative, des vaisseaux rétiniens et choroïdiens par laser Doppler holographique, la visualisation 3D des axones des cellules ganglionnaires dans le nerf optique.



Travaux de recherche sur la rétine artificielle.

L'optique adaptative pour suivre l'évolution de la DMLA en temps réel

Basée sur des technologies initialement développées pour observer les étoiles, l'optique adaptative permet de compenser les aberrations oculaires entraînées par les changements de milieu. Cette technologie a permis dès ses débuts de compter individuellement les photorécepteurs au fond de l'œil^(16, 17). Cependant, depuis quelques années, son utilisation devient de plus en plus courante dans le suivi de cellules individuelles de la rétine ou des vaisseaux sanguins.

Ainsi, les travaux du Pr Paques permettent désormais de suivre l'évolution de la DMLA en temps réel. Dans sa forme sèche (atrophique), la DMLA est caractérisée par une progression centrifuge des plages d'atrophie. Par cette nouvelle technique d'imagerie, des patients atteints de DMLA sèche ont été suivis de

façon hebdomadaire avec acquisition des images du fond d'œil par optique adaptative.

Cette approche originale a mis en évidence une corrélation entre la progression de l'atrophie et la migration de cellules pigmentées en périphérie de la zone atrophique. La migration de ces cellules pigmentées, et pas seulement la mort des photorécepteurs, apparaît comme un phénomène très précoce, révélant un processus dynamique qui précède et accompagne la survenue de l'atrophie. La présence de mottes pigmentées en marge de l'atrophie pourrait être un biomarqueur des lésions de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Ces découvertes ouvrent la voie vers des traitements au stade précoce de la maladie. Il est en effet possible d'évaluer l'effet d'un traitement par un suivi en temps réel de la lésion.

Tomographie par cohérence optique

La tomographie par cohérence optique (OCT) constitue un examen de référence de la rétine car il permet de mesurer l'épaisseur rétinienne sur une coupe optique du tissu à différents niveaux. Les chercheurs et cliniciens ont démontré qu'il est possible de documenter non seulement la perte d'un seul type de cellules rétiniennes, voire d'un seul type de structures cellulaires comme les segments externes des photorécepteurs, mais aussi d'estimer la disposition spatiale de l'axe optique des photorécepteurs selon une approche appelée OCT directionnel^(18,19).

Ils ont également découvert que l'épaisseur de la choroïde peut être un nouveau biomarqueur dans la DMLA. L'OCT réalisé ainsi par coupes a fait l'objet de développements au sein de l'équipe pour produire un OCT dit plein champ qui permet d'obtenir des plans horizontaux au lieu des coupes verticales. La cornée en surface est particulièrement accessible à cette nouvelle technologie. **Kate Grieve** a récemment obtenu un financement ERC pour l'appliquer à la rétine et visualiser les modifications induites par la lumière dans ce tissu. Cette technologie OCT plein champ s'est avérée particulièrement efficace pour étudier le développement des mini-rétines à partir de cellules souches pluripotentes induites. Les images couleur d'activité cellulaire sont générées par un contraste endogène lié à la motilité des organites mesurée avec une résolution spatiale de l'ordre du micromètre



Kate Grieve utilise l'imagerie à haute résolution pour étudier le développement d'une pathologie rétinienne.

et une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde. Cette approche permet d'identifier les types de cellules spécifiques dans les tissus vivants suivant leur fonction et d'évaluer leur état (prolifération, mort,...). Cette technologie est bien sûr utile pour les organoïdes rétiniens mais également pour tous les organoïdes produits à partir de cellules IPS (cœur, rein, cerveau...)⁽²⁰⁾.

L'imagerie ultrasonore pour résoudre le fonctionnement du cortex visuel

L'imagerie ultrasonore ultrarapide a récemment été proposée pour suivre l'activité cérébrale dans la profondeur du cerveau.

Cette nouvelle technologie permet de visualiser des structures fonctionnelles aussi fines que les colonnes corticales du cortex visuel, d'une taille trop petite pour une détection plus traditionnelle par imagerie par résonance magnétique (IRM). Telles sont les conclusions d'une étude dirigée par

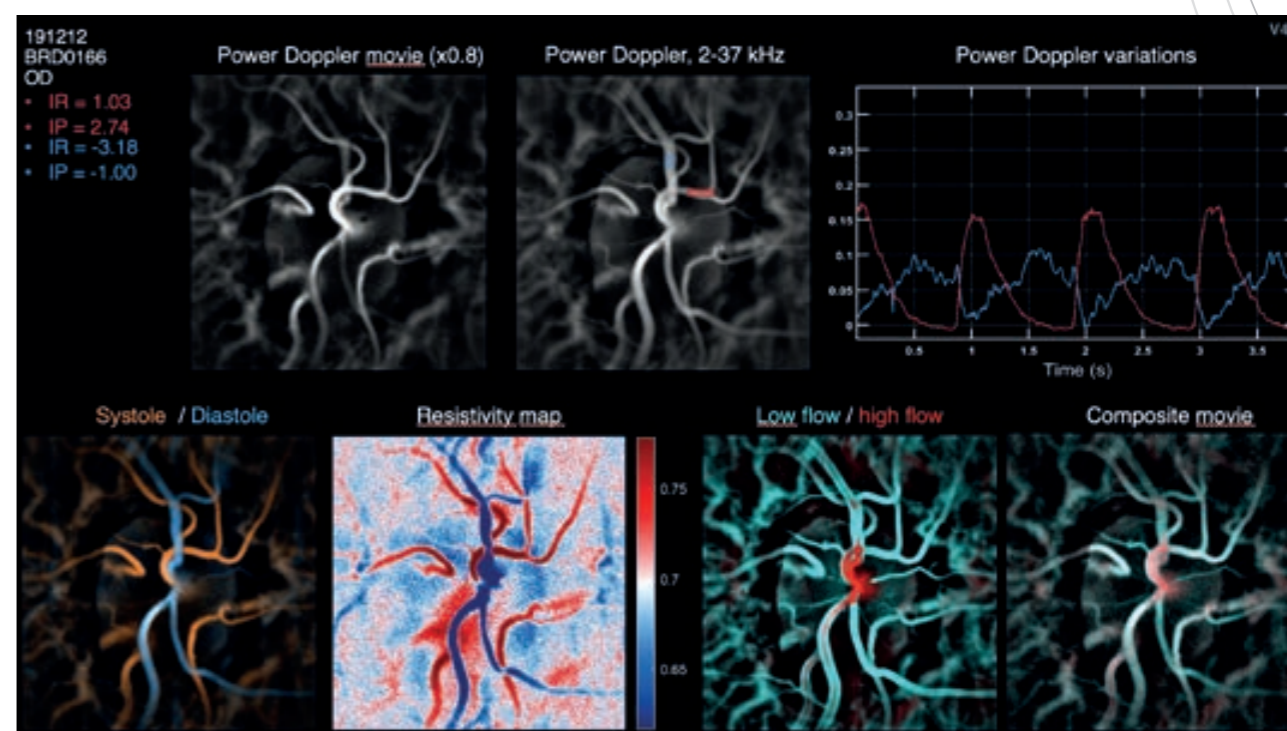
Serge Picaud, à l'Institut de la vision et Mickael Tanter, physicien au laboratoire Physique pour la médecine (ESPCI Paris - PSL / Inserm / CNRS) et directeur de l'ART « Ultrasons biomédicaux ».

Les répercussions de leurs travaux, parus le 8 juin 2020 dans la revue PNAS, s'étendent bien au-delà de la compréhension du système visuel.

Holographie Doppler pour visualiser le débit sanguin dans la rétine

Cette nouvelle technologie, l'holographie Doppler, développée par Mickael Atlan (chercheur CNRS/Institut Langevin) est une imagerie dynamique multi échelle de grande sensibilité. Elle permet de détecter des fluctuations très fines du débit sanguin dans les veines et artères de la rétine sans aucun contact avec l'œil^(21, 22). La mesure du débit sanguin local est un paramètre majeur pour la compréhension et le suivi de pathologies

oculaires comme les occlusions veineuses mais aussi la rétinopathie diabétique ou le glaucome. Le débit sanguin peut être mesuré dans la rétine mais aussi derrière l'épithélium pigmentaire au niveau de la choroïde. La formation de vaisseaux sanguins anormaux dans la forme humide de DMLA pourrait bénéficier de cet examen pour les localiser finement en vue de leur ablation.



L'examen laser Doppler de la rétine avec analyse multimodale permet d'observer le débit sanguin des veines et artères de la rétine sans contact avec l'œil.

Un nouvel interrupteur génétique pour l'ingénierie des cellules souches

L'équipe de Jean Livet a développé une nouvelle technologie pour suivre le lignage cellulaire. Cette approche est particulièrement intéressante pour suivre le développement neuronal et le devenir des cellules souches dans le cerveau. En effet, les applications du système iOn sont très nombreuses tant *ex vivo* que *in vivo*. *In vitro*, cette technologie permet de dériver aisément des lignées cellulaires

stables exprimant un transgène d'intérêt sans faire appel à l'habituelle sélection par des agents chimiques. *In vivo*, il est idéal pour marquer de manière permanente les cellules souches et suivre leur migration, leur lignage ou descendance, voire pour moduler expérimentalement l'expression de certains gènes dans le but de comprendre leur fonction^(23, 24).



Grâce au système iOn, Takuma Kumamoto et Jean Livet marquent efficacement des cellules souches et suivent leur développement.

Références bibliographiques : Cf. page 49

PUBLICATIONS RAPPORT D'ACTIVITÉ 2020

Les maladies oculaires rares : la recherche et le développement de nouvelles thérapies

Pages 32 à 39

1. Varin J, et al. Restoration of mGluR6 Localization Following AAV-Mediated Delivery in a Mouse Model of Congenital Stationary Night Blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Mar 1;62(3):24.
2. Solaguren-Beascoa M, et al. WDR34, a candidate gene for non-syndromic rod-cone dystrophy. *Clin Genet.* 2021 Feb;99(2):298-302.
3. Wohlschlegel J, et al. Generation of human induced pluripotent stem cell lines from a patient with ITM2B-related retinal dystrophy and a non mutated brother. *Stem Cell Res.* 2019 Dec;41:101625.
4. Clérin E, et al. Metabolic and Redox Signaling of the Nucleoredoxin-Like-1 Gene for the Treatment of Genetic Retinal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 27;21(5):1625.
NATURE MEDICINE PAPER: Sahel JA, et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med.* 2021 May 24.
5. Khabou H, et al. Noninvasive gene delivery to foveal cones for vision restoration. *JCI Insight.* 2018 Jan 25;3(2):e96029.
6. Garita-Hernandez M, et al. Restoration of visual function by transplantation of optogenetically engineered photoreceptors. *Nat Commun.* 2019 Oct 4;10(1):4524.
7. Newman NJ, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated within 6 Months of Disease Onset. *Ophthalmology.* 2021 May;128(5):649-660.
8. Yu-Wai-Man P, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci Transl Med.* 2020 Dec 9;12(573):eaaz7423.

Les avancées de la recherche sur la DMLA

Pages 40 à 43

9. Calippe B, et al. Complement Factor H Inhibits CD47-Mediated Resolution of Inflammation. *Immunity.* 2017 Feb 21;46(2):261-272.
10. Beguier F, et al. The 10q26 Risk Haplotype of Age-Related Macular Degeneration Aggravates Subretinal Inflammation by Impairing Monocyte Elimination. *Immunity.* 2020 Aug 18;53(2):429-441.e8.
11. Lavalette S, et al. CD36 Deficiency Inhibits Retinal Inflammation and Retinal Degeneration in Cx3cr1 Knockout Mice. *Front Immunol.* 2020 Jan 8;10:3032.
12. Marie M, et al. Light action spectrum on oxidative stress and mitochondrial damage in A2E-loaded retinal pigment epithelium cells. *Cell Death Dis.* 2018 Feb 19;9(3):287.
13. Marie M, et al. Phototoxic damage to cone photoreceptors can be independent of the visual pigment: the porphyrin hypothesis. *Cell Death Dis.* 2020 Aug 29;11(8):711.

Les avancées technologiques pour observer la rétine vivante et comprendre le fonctionnement du cerveau

Pages 44 à 48

14. de Nattes T, et al. Retinal Arteriolar Occlusions and Exudative Retinal Detachments in Malignant Hypertension: More Than Meets the Eye. *Am J Hypertens.* 2021 Feb 18;34(1):30-33.
15. Sodi A, et al. IN VIVO OBSERVATION OF RETINAL VASCULAR DEPOSITS USING ADAPTIVE OPTICS IMAGING IN FABRY DISEASE. *Retina.* 2020 Aug;40(8):1623-1629.
16. Gocho K, et al. Adaptive optics imaging of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 May 1;54(5):3673-80.
17. Paques M, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: Application to age-related macular degeneration and vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Sep;66:1-16.
18. Paques M, et al. ATTENUATION OUTER RETINAL BANDS ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FOLLOWING MACULAR EDEMA: A Possible Manifestation of Photoreceptor Misalignment. *Retina.* 2020 Nov;40(11):2232-2239.
19. Rossant F, et al. Highlighting Directional Reflectance Properties of Retinal Substructures From D-OCT Images. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019 Nov;66(11):3105-3118.
20. Scholler, J., Groux, K., Goureau, O. et al. Dynamic full-field optical coherence tomography: 3D live-imaging of retinal organoids. *Light Sci Appl* 9, 140 (2020).
21. Puyo L, et al. Choroidal vasculature imaging with laser Doppler holography. *Biomed Opt Express.* 2019 Jan 31;10(2):995-1012.
22. Puyo L, et al. In vivo laser Doppler holography of the human retina. *Biomed Opt Express.* 2018 Aug 6;9(9):4113-4129.
23. Kumamoto T, et al. Direct Readout of Neural Stem Cell Transgenesis with an Integration-Coupled Gene Expression Switch. *Neuron.* 2020 Aug 19;107(4):617-630.e6.
24. Blaize K, et al. Functional ultrasound imaging of deep visual cortex in awake nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jun 23;117(25):14453-14463.

Nos talents

ÉQUIPES RECHERCHE

Directeur :
José-Alain SAHEL
Directeur Adjoint :
Serge PICAUD

5 départements,
18 équipes de recherche,
1 équipe exploratoire Carnot,
14 plateformes technologiques

Département DÉVELOPPEMENT

- **Alain CHEDOTAL**
Développement, évolution et fonction des systèmes commissuraux
- **Olivier GOUREAU**
Développement et régénération de la rétine : apport des cellules souches pluripotentes
- **Filippo DEL BENE**
Développement et fonctionnement du système visuel des vertébrés
- **Jean LIVET**
Neurogenèse et développement des circuits neuronaux
- **Xavier NICOL**
Développement des cartes sensorielles

Département GÉNÉTIQUE

- **Isabelle AUDDO** et **Christina ZEITZ**
Identification des défauts de gènes entraînant des maladies oculaires progressives ou non progressives
- **Thierry LÉVEILLARD**
Signalisation métabolique et redox du gène nucleoredoxin-like, application aux rétinopathies pigmentaires



Département TRAITEMENT DE L'INFORMATION VISUELLE

- **Serge PICAUD**
Transmission de l'information visuelle : codage neuronal et restauration visuelle
- **Ryad BENOSMAN**
Vision et calcul naturel
- **Serge CHARPAK**
Imagerie du traitement de l'information sensorielle et du couplage neurovasculaire
- **Romain BRETTE**
Neurosciences computationnelles des systèmes sensoriels
- **Angelo ARLEO**
Vieillesse visuelle et action

Département PHOTONIQUE

- **Valentina EMILIANI**
Microscopie à modulation du front d'onde
- **Gilles TESSIER**
Microscopies 3D

Département THÉRAPEUTIQUE

- **Christophe BAUDOUIN** et **Stéphane MÉLIK-PARSADANIANTZ**
Pathophysiologie du segment antérieur de l'œil
- **Emeline NANDROT**
Physiologie de l'épithélium pigmentaire rétinien et pathologies associées
- **Florian SENNLAUB** et **Michel PAQUES**
Inflammation, dégénérescence et remodelage vasculaire dans les pathologies rétinienues
- **Deniz DALKARA**
Thérapies géniques et modèles animaux des maladies neurodégénératives

Laboratoire commun Neurospin/IDV

- **Stanislas DEHAENE** et **Serge PICAUD**

ÉQUIPE EXPLORATOIRE ET PLATEFORMES

- **Valérie FONTAINE**
Equipe exploratoire Carnot
- **Isabelle AUDDO**
Centre de ressources biologiques (certifié NFS-96-900)
- **Dominique SANTIARD-BARON**
Plateformes technologiques
Modèles animaux, Phénotypage, Histologie et Imagerie, Vectorologie, Culture cellulaire, Cellules IPS, Biochimie, Cytométrie, Phénotypage cellulaire et tissulaire, Photobiologie, Séquençage, criblage à haut contenu et à haut débit
- **Emmanuel GUTMAN**
Plateformes handicap - Homelab et Streetlab
- **Christelle DAVRINCHE**
Assurance qualité



SERVICES CLINIQUES et RECHERCHE CLINIQUE

Services CHNO des Quinze-Vingts

- Service d'Ophtalmologie
Christophe BAUDOUIN et **Antoine LABBÉ**
- Service d'Ophtalmologie
Vincent BORDERIE
- Service d'Ophtalmologie
José-Alain SAHEL et **Michel PAQUES**
- Laboratoire de biologie médicale et d'ophtalmo-biologie
Françoise BAUDOUIN
- Service de neuro-imagerie et radiologie
Christophe HABAS

Services AP-HP

- DHU Vision et handicaps (Pitié Salpêtrière)
Bahram BODAGHI
- Pharmaco-épidémiologie (Pitié Salpêtrière)
Françoise TUBACH, **Agnès DECHARTRES**
- URC ECO (Hôtel-Dieu)
Isabelle DURAND-ZALESKI

Centre d'Investigation Clinique (CIC 1423 - Inserm-CHNO)

Médecin Coordonnateur
José-Alain SAHEL

MODULE PLURITHÉMATIQUE

Coordinateur :
Saddek MOHAND-SAID

- **Saddek MOHAND-SAID**
Rétine
- **Isabelle AUDDO**
Cohortes
- **Christophe BAUDOUIN** et **Antoine LABBÉ**
Pathologies de la surface oculaire - Glaucome
- **Catherine VIGNAL**
Neuro-Ophtalmologie
- **Vincent BORDERIE**
Cornée - Chirurgie réfractive

MODULE INNOVATION TECHNOLOGIQUE

Coordinateur :
Michel PAQUES

- **Kate GRIEVE**
Imagerie
- **Avinoam SAFRAN** et **Saddek MOHAND-SAID**
Handicap - Réhabilitation
- **Isabelle AUDDO** et **Stéphane BERTIN**
Biothérapie

ÉQUIPES ACCOMPAGNEMENT DE LA RECHERCHE

Directeur :
Emmanuel GUTMAN
Secrétaire Générale :
Dominique SANTIARD-BARON

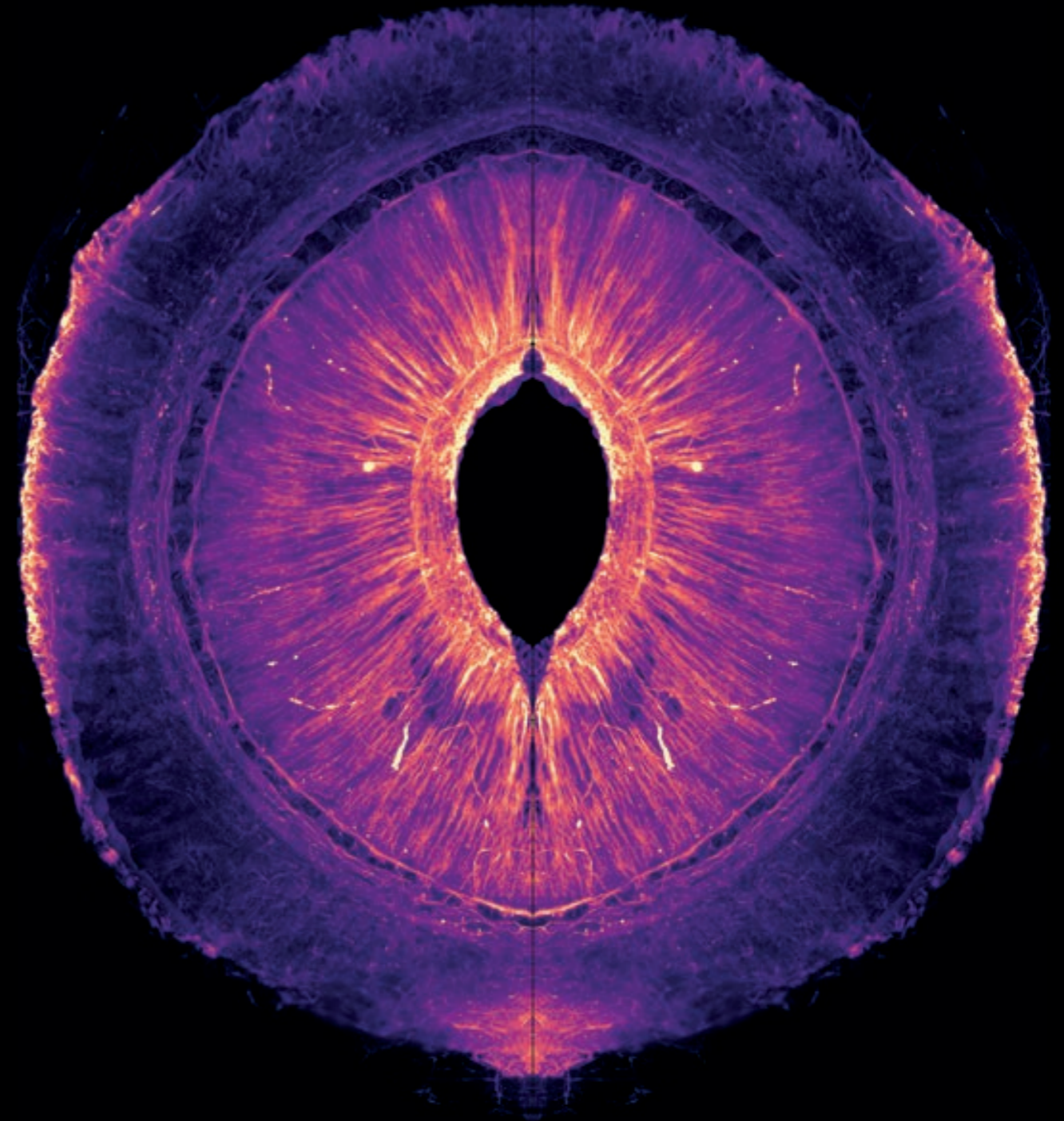
Les équipes d'appui à la Recherche coordonnent les activités de l'Institut de la Vision et accompagnent le développement et le financement des projets scientifiques :

- **PROGRAMMES ET PARTENARIATS :**
Montage et la gestion des programmes de recherche, veille ciblée des appels à projet nationaux, européens et internationaux, aide au transfert de technologies
- **MÉCÉNAT :**
Relations donateurs et mécénat d'entreprises
- **COMMUNICATION MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE :**
Gestion du site internet et des réseaux sociaux, information médicale et scientifique sur les maladies
- **FINANCES ET GESTION :**
Commandes, missions, mise en place et suivi des budgets, comptabilité, appels d'offre
- **RESSOURCES HUMAINES :**
Gestion administrative des recrutements en lien avec nos tutelles, suivi des personnels ; formation
- **SERVICES GÉNÉRAUX :**
Lien entre les équipes et le mainteneur du bâtiment, coordination des travaux, gestion des accès
- **SYSTÈMES D'INFORMATION :**
Assistance aux utilisateurs, sécurité informatique, système de sauvegarde des données



MÉCÉNAT, DONS ET LEGS

Représentation des nerfs de la partie antérieure d'un œil, rendue transparente à la lumière avec une technique nommée transparisation.



La générosité, un accélérateur de réussite à tous les niveaux

En dépit de la crise sanitaire qui a touché beaucoup d'entre nous, l'année 2020 a été l'occasion pour notre équipe de développer une approche plus digitale dans notre levée de fonds et d'initier de nouvelles campagnes. **Elle a surtout été marquée par le soutien infailible de nos donateurs.**

Dès le premier confinement, nous avons mené de nouveaux projets comme la création de l'application **#marchepourvoir**. Il s'agit d'un challenge connecté qui permet de mobiliser les collaborateurs des entreprises et collectivités dans leur démarche de responsabilité sociale. Nous espérons collecter des fonds grâce à ce projet fédérateur dès 2021.

Nous avons également **renforcé notre communication sur les réseaux sociaux et sur le site de l'Institut de la Vision** sur nos actualités, projets, avancées et espoirs pour les patients. Dorénavant, notre Newsletter est consultable en ligne.

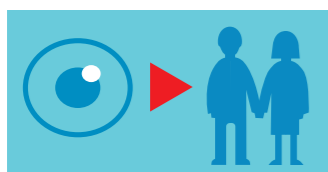
Dans ce contexte exceptionnel, nous avons sollicité nos mécènes, fondations et associations, lesquels ont répondu favorablement pour renforcer leur soutien financier, ainsi que les donateurs particuliers qui n'ont pas hésité à multiplier leurs dons.

L'un de nos financeurs, la **Fondation de France**, a subventionné 4 thèses de jeunes chercheurs et récompensé du Prix Jean Valade la Cheffe d'équipe **Deniz Dalkara** pour ses travaux novateurs sur la thérapie génique.



Fanny Herpin (à droite) et Nathalie Seol (à gauche) de la Fondation de France encadrent les lauréats (de gauche à droite) : Johann Bécret, Sandy Gozlan, Alice Louail et Juliette Wohlschlegel.

Amorcer de nouveaux projets



La vue devant toi

Cette année, deux organisations de patients, la **Fondation Candle in the Dark** et l'**association Pour les beaux yeux d'Emma**, ont permis l'amorçage d'une recherche ambitieuse contre l'amaurose congénitale de Leber, une maladie génétique qui touche les enfants. Pour cela, nous avons créé une campagne spécifique de collecte de fonds **La vue devant toi** avec l'implication de **Jean-Pierre Foucault** auprès du grand public.

DÉCOUVREZ le message de Jean-Pierre Foucault, parrain de la campagne www.institut-vision.org | [Rubrique Soutenez-nous](#) | [La vue devant toi](#)

“ Nous lançons le Cercle des Mécènes, amis de l'Institut de la Vision. L'objectif est de créer une dynamique collective de philanthropes, particuliers et dirigeants d'entreprises pour soutenir la Recherche et développer le rayonnement de l'Institut et de ses partenaires dans l'IHU FOReSIGHT. ”

Philippe Tillous-Borde, administrateur de la Fondation Voir & Entendre, Président du Streetlab et membre du comité stratégique de l'Institut-Hospitalo-Universitaire.

Cette année, le niveau des ressources issues des dons est identique à 2019. Le changement de règlement fiscal supprimant l'ISF en 2018 impacte encore le total des ressources collectées mais notre investissement dans de nouveaux outils digitaux est prometteur. La générosité des donateurs représente **1 037 K€ au total, 857 K€ issus des dons et du mécénat, 180 K€ des legs.**

Tout cela a été rendu possible grâce au renforcement de notre équipe avec une chargée de mécénat senior arrivée en octobre 2019 et la forte implication dès le début du confinement d'un stagiaire dans la préparation de nos projets de collecte. Merci à l'équipe pour son investissement particulier cette année.

L'avenir dépend de la générosité de nos donateurs. Nous renouvelons nos remerciements aux entreprises, organisations, fondations et particuliers pour leur fidélité et leur soutien financier sans faille.

MERCI à nos mécènes

Association pour les beaux yeux d'Emma |
Projet RDH12 La vue devant toi

Association Horizon lumière |
Travaux sur les rétinopathies pigmentaires menés par I. Audo

Bouygues SA | Projet Vision'ARe un casque à réalité augmentée pour les déplacements

Coty SAS | Recherche sur les rétinopathies pigmentaires

Fondation Candle in the Dark |
Projet RDH12 La vue devant toi

Fondation Dalloz | Travaux sur les cellules souches dans le glaucome

Fondation de France |
Jeunes chercheurs et prix

Fonds Handicap & Société |
Projet Vision'ARe un casque à réalité augmentée pour les déplacements

Fondation Obélisque |
Projet d'analyse des stratégies visuelles pour les rétinopathies pigmentaires

Fondation Optic 2000 | Nombreux projets menés par les équipes

Novartis | Projet handicap

#marche pour voir

Un challenge 100% clé en main pour (re) connecter les collabor-acteurs, grâce à notre partenaire OuiLive.

5 thématiques autour de la Vision, des pas à transformer en point, des défis photos et vidéos pour apprendre en s'amusant et soutenir la Recherche.

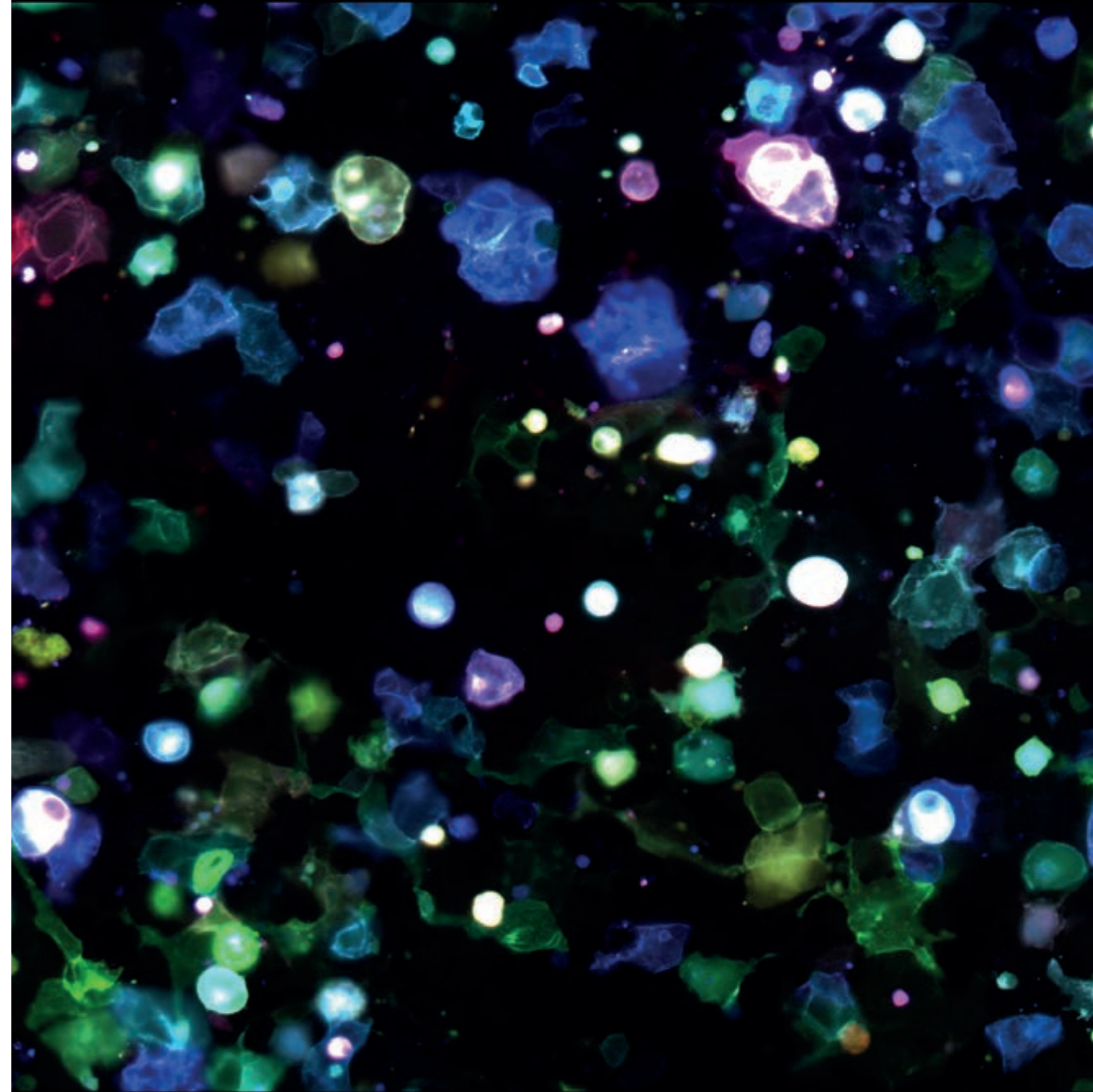


POUR EN SAVOIR PLUS :
www.institut-vision.org |
[Rubrique Soutenez-nous](#) |
[Marche pour voir](#)



NOS FINANCES

Représentation des membranes de lignées cellulaires marquées grâce à des protéines fluorescentes.



© Mickaël Le

Une fondation au service de la recherche biomédicale

La Fondation Voir et entendre (FVE) héberge et promeut les activités de recherche de l'Institut de la Vision (IDV), en partenariat avec le monde académique : Sorbonne Université, le CNRS et l'INSERM. Son champ d'action s'étend de la recherche fondamentale à la recherche clinique afin de faciliter :

- L'installation et l'hébergement d'équipes académiques** de recherche fondamentale et de plateformes technologiques
- La gestion de programmes de recherche ambitieux** autour de la déficience visuelle, de la médecine préventive, prédictive, personnalisée et participative
- Le développement de partenariats de recherches transdisciplinaires** intégrés et multicentriques visant à l'approfondissement des connaissances en biologie de la vision
- La contractualisation d'alliances stratégiques** visant à promouvoir les innovations en recherche biomédicale

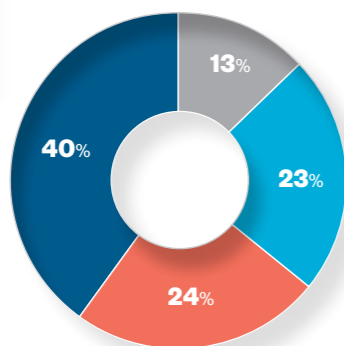
Une activité 2020 en légère baisse qui a impliqué des changements

L'année 2020, marquée par la crise sanitaire, a maintenu sensiblement le même niveau d'activité qu'en 2019. Les deux périodes de confinement ont eu pour conséquence de décaler les projets scientifiques d'environ 6 mois et d'engendrer une répercussion sur les recettes de la Fondation.

En effet la FVE s'est développée pendant 10 ans concomitamment à la croissance de l'IDV en absorbant les augmentations de charges fixes : hausse des surfaces d'accueil de nouvelles équipes, installation et gestion de nombreuses plateformes technologiques, augmentation des financements des projets à gérer. Cette stratégie de croissance a porté ses fruits en favorisant l'émergence des grands projets innovants et de très nombreuses subventions de recherche. L'augmentation du personnel de recherche et l'investissement de plus en plus important dans des équipements technologiques ont poussé la Fondation à développer son équipe de fundraising en doublant les effectifs pour l'année 2021.

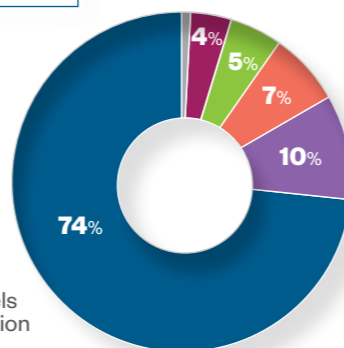
Synthèse des ressources perçues par type de produit

- Mécénat
- Dons IDV
- Legs et donations en instance
- Legs réalisés



Détail des fonds collectés par type de fond

- Subventions de recherche
- Prestations et refacturations
- Dons & Legs et mécénat
- Autres produits
- Produits exceptionnels sur opération de gestion
- Produits financiers



Un Compte de Résultat par Objectif et Destination (CROD) pour la première fois

Les nouvelles normes comptables ont imposé un nouveau tableau le CROD, qui reprend le compte de résultat en identifiant la partie issue des libéralités et de la générosité du public.

A - PRODUITS ET CHARGES PAR ORIGINE ET DESTINATION (en K€)	EXERCICE 2020	
	TOTAL	Dont générosité du public
PRODUITS PAR ORIGINE		
1. PRODUITS LIÉS À LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC		
1.1 Cotisations sans contrepartie		
1.2 Dons, legs et mécénat		
- Dons manuels	324	324
- Legs, donations et assurance-vie	488	488
- Mécénat	533	533
1.3 Autres produits liés à la générosité du public		
2. PRODUITS NON LIÉS À LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC		
2.1 Cotisations avec contrepartie		
2.2 Parrainage des entreprises	5	
2.3 Contributions financières sans contrepartie		
2.4 Autres produits non liés à la générosité du public	1 882	
3. SUBVENTIONS ET AUTRES CONCOURS PUBLICS	11 315	
4. REPRISES SUR PROVISIONS ET DÉPRÉCIATIONS	60	
5. UTILISATIONS DES FONDS DÉDIÉS ANTÉRIEURS	7 526	1 264
TOTAL	22 133	2 609
CHARGES PAR DESTINATION		
1. MISSIONS SOCIALES		
1.1 Réalisées en France		
- Actions réalisées par l'organisme	4 300	1 756
- Versements à d'autres organismes agissant en France	4 104	417
1.2 Réalisées à l'étranger		
- Actions réalisées par l'organisme		
- Versements à d'autres organismes agissant en France		
2. FRAIS DE RECHERCHE DE FONDS		
2.1 Frais d'appel à la générosité du public	225	134
2.2 Frais de recherche d'autres ressources		
3. FRAIS DE FONCTIONNEMENT	1 774	67
4. DOTATIONS AUX PROVISIONS ET DÉPRÉCIATIONS	60	
5. IMPÔT SUR LES BÉNÉFICES		
6. REPORTS EN FONDS DÉDIÉS DE L'EXERCICE	12 667	1 068
TOTAL	23 129	3 442
EXCÉDENT OU DÉFICIT	- 996	- 834

Les produits : la FVE a continué à soutenir l'Institut de la Vision et sa communauté de chercheurs dans la continuité des années antérieures : maintien de la gestion des grands programmes scientifiques d'excellence (*PIA Investissement d'avenir*), de nouveaux programmes européens (*3 ERC*) et internationaux (*NIH*), de la gestion de tous les financements de la recherche obtenus par les équipes labellisées et gérés par les tutelles, soutien à la recherche via nos mécènes habituels, principalement Optic 2000, Fondation de France, COAH, Fondation DALLOZ, ESSILOR et des donations et legs du grand public stables par rapport à 2019.

Les charges : les emplois en missions sociales issues de la générosité du public sont en baisse de 20% à 1 339 K€ en 2020 (1 674 M€ en 2019) plus forte baisse encore sur les missions sociales globales à 8 395 K€ - 28% (versus 2019). Les ressources issues de la générosité du public proviennent des ressources de l'année pour 1 345 K€ en dons, mécénats et legs réalisés dans l'année (1 038 K€ soit 4% de moins que l'année dernière) mais aussi les legs acceptés non réalisés (estimés à un montant de 307 K€ pour 2020).

Les frais de collecte sont entièrement liés à la recherche de fonds auprès du public et des entreprises et à la gestion des legs. Les frais de recherche de fonds sont plafonnés à 10% des ressources collectées et ceux de fonctionnement du service à 5%. En 2020 4 personnes (2.0 ETP) travaillaient au service collecte-mécénat.

Les frais de fonctionnement correspondent à l'ensemble des dépenses d'exploitations (frais de personnel, achats, sous-traitance, maintenances, déplacement...) des services supports de la fondation qui ne sont pas imputables à un projet : une partie du service programme et contrats (6 ETP), du service achat-gestion des projets (7 ETP), du service comptabilité (3 ETP), du service communication (2 ETP), de la RH (1.8 ETP), de la Direction Générale. En 2020 ils se sont élevés à 1 774 K€ soit 15% de baisse (2,1 M€ en 2019) et 20 % des emplois réalisés dans les missions sociales.

Un Bilan à 67,8 M€ (73,9 M€ en 2019)

Le bilan de l'année 2020 pour la FVE apparait en baisse. Ceci s'explique par la diminution des produits à recevoir au fur et à mesure du versement annuel de 5 M€ de l'IHU FOReSIGHT. Les disponibilités restent très bonnes à 13,4 M€.

Les fonds propres sont en diminution due à la perte de l'année (-996 K€). Les fonds dédiés sont en hausse étant donné le ralentissement des travaux de recherche dû à la pandémie. Les dettes liées aux produits constitués d'avance (44 648 K€) correspondent à des subventions qui n'ont pas encore été versées sur des projets contractualisés.

ACTIF net (K€)	2020	2019
Actif immobilisé	5 112	4 705
Actif circulant	62 688	69 171
TOTAL	67 800	73 876

PASSIF (K€)	2020	2019
Fonds associatifs et réserves	3 293	3 933
Résultat de l'exercice	-996	-431
Fonds dédiés et reportés	17 733	12 592
Dettes	47 770	57 782
TOTAL	67 800	73 876

FONDATION VOIR & ENTENDRE

CADRE LÉGAL


Statuts et périmètre : la Fondation Voir et Entendre a été créée en 2007 sous les statuts -modifiés en 2019- de Fondation de coopération Scientifique. Elle est administrée par un conseil d'administration comprenant ses membres fondateurs initiaux (CHNO, Institut PASTEUR, INSERM, Sorbonne Université, Fédération des Aveugles de France (FAF), puis de nouveaux fondateurs : le CNRS, La Fondation pour l'Audition, et l'APHP) ainsi que 2 membres représentants des collectivités locales, du monde économique et des personnes qualifiées, les représentants des chercheurs, enseignants-chercheurs et autres personnels. Elle est habilitée à bénéficier de mécénat conformément à l'article 20 de la loi n° 87-571 du 23 juillet 1987 modifiée et des Dons et Legs. Elle a son siège sis dans les locaux de l'Institut de la Vision (IDV) sur le campus du Centre hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-vingts (CHNO).

Cadre légal comptable : La Fondation a arrêté ses comptes de l'exercice 2020 en respectant les prescriptions du règlement ANC n°2014-03 du Plan Comptable Général et les prescriptions du règlement ANC n°2018-06 relatif aux comptes annuels des personnes morales de droit privé à but non lucratif. Ce dernier règlement, obligatoire à compter du 1er janvier 2020, est relatif aux règles comptables applicables aux associations et fondations. En application de la loi n°91-772 du 7 Août 1991 et de l'arrêté du 22 Mai 2019, portant sur les organismes faisant appel à la générosité publique, l'association a établi un Compte d'Emploi Annuel des Ressources et un Compte de Résultat par Origine et Destination qui fait partie intégrante de l'Annexe aux comptes annuels.

Imposition : de par ses statuts d'utilité publique la Fondation FVE n'est pas soumise à l'impôt sur les sociétés.

Dotations consommables : la Fondation a pour fonds propres une dotation consommable et une dotation non consommable. La dotation consommable initiale a été modifiée par la révision des statuts de 2019 à 5.815 M€ dont 1 M€ non consommable. Elle a obtenu en 2020 un apport du CNRS (5 K€), de la FOR (15 K€).

Principes généraux : les comptes sont établis dans le respect des principes de continuité d'exploitation, d'indépendance des exercices, de prudence, de permanence des méthodes comptable (règlement 99-01) et ont pour objet de fournir une image fidèle.



RETROUVEZ TOUTES NOS ACTUALITÉS ET ÉVÉNEMENTS
EN NOUS SUIVANT SUR NOTRE SITE :

www.institut-vision.org

ET SUR NOS RÉSEAUX SOCIAUX :



www.facebook.com/institut.vision.paris



fr.linkedin.com/company/institut-de-la-vision



twitter.com/instvisionparis

Conception et réalisation : EQUINOXE - Crédits photos : Shutterstock ; ©CNRS (p. 2, 24, 25, 45, 48) ; ©Alfieri-Cannes (p. 6) ; ©Institut de la Vision (p. 6, 22, 24, 26, 42, 46, 54) ; ©Fondation L'Oréal (p. 22) ; ©Damien Chicot-Chiffaas Production (p. 23) ; ©Nature Medicine (p. 36) ; Shutterstock (p. 38) ; ©Mickael Atlan (p. 47)





F O N D A T I O N
VOIR & ENTENDRE

Fondation de l'Institut de la Vision
17, rue Moreau 75012 Paris

www.institut-vision.org • contact@institut-vision.org