

# NEWSLETTER #11

NOV.17



**ZOOM** **MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE :** des cellules  
P3/7 souches pour traiter les dégénérescences de la rétine



**GÉNÉROSITÉ !**  
P8

Découvrez les personnes et les entreprises qui nous soutiennent jour après jour pour faire reculer les handicaps sensoriels de la vision et de l'audition. Ce mois-ci :

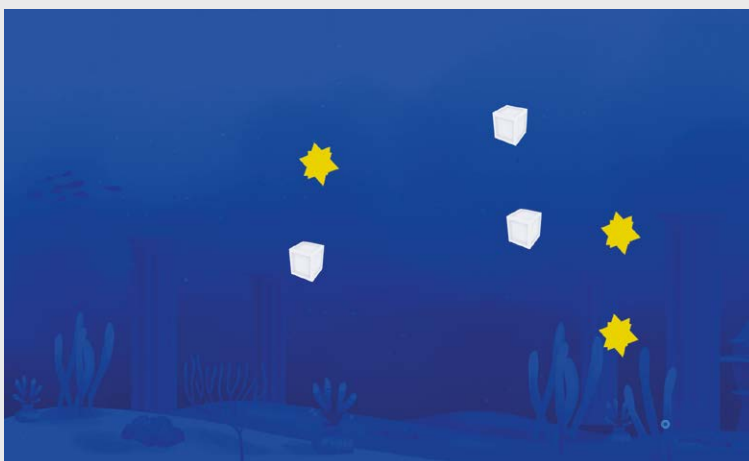
- Alvaro Rendon, chercheur émérite à l'Institut de la Vision
- Optic 2000, mécène de l'Institut de la Vision depuis 2009



**La rééducation orthoptique à la maison !**

Développé par Streetlab en partenariat avec Genious, la nouvelle plateforme Visionum permet de prolonger la rééducation orthoptique à la maison. Cet outil a été pensé pour compléter la séance habituelle de rééducation, en proposant des exercices et un jeu sur tablette adaptés aux capacités du patient, qui peut jouer de chez lui en travaillant ses stratégies visuelles. Le thérapeute, lui, a la possibilité de paramétrer les exercices en fonction de la progression de son patient et de valider la bonne conduite des exercices à distance grâce à une plateforme d'analyse et de suivi. Le caractère ludique et stimulant du « jeu sérieux » permet d'améliorer l'observance et la réalisation des exercices à domicile. L'intégration de périphériques innovants (interfaces tactiles, eye-tracking, dispositifs de capture du mouvement) permet en plus de proposer de multiples interactions, de récupérer des mesures objectives et d'analyser de manière plus fine les stratégies de regard. Visionum est actuellement en cours d'évaluation clinique auprès d'orthoptistes libéraux et de trois centres hospitaliers (l'Hôpital des Quinze-Vingts, la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild et l'USSIF) jusqu'au mois d'avril 2018.

**Exercice de discrimination proposé au patient, qui doit fixer les cibles de mêmes formes.**



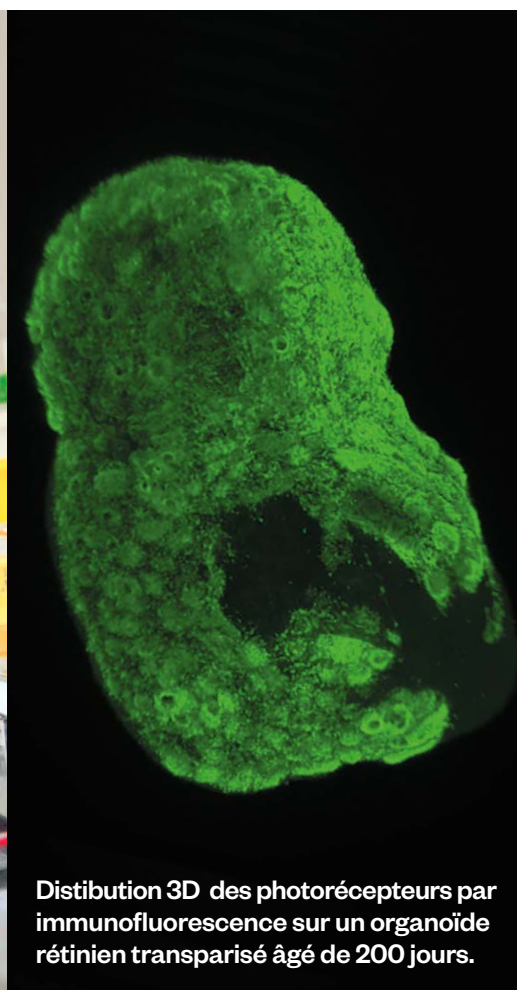
**La Marche pour la Vue 2017**

Le 14 octobre 2017 a eu lieu la 2<sup>ème</sup> édition nationale de la Marche pour la Vue. Cet événement, organisé par l'IRRP (Information Recherche Rétinite Pigmentaire), a pour objectif de récolter des fonds pour la recherche sur les maladies de la vue. Cette année, plus de 2000 marcheurs se sont réunis dans 50 villes en France.

L'Institut de la Vision était parmi eux ! Nos chercheurs se sont joints aux randonneurs de Paris, dans le but de sensibiliser le grand public aux déficiences visuelles.

A l'issue du parcours de 8 kilomètres, l'IRRP a remis à l'équipe de Serge Picaud, directeur de recherche à l'Institut de la Vision, un chèque de près de 10 000 € ! Ce généreux don participera à l'achat de matériel pour faire de l'électrophysiologie et de l'optogénétique. Il s'agit d'un équipement servant à tester des molécules permettant de réactiver la rétine de patients aveugles.

## MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE : des cellules souches pour traiter les dégénérescences de la rétine.



Distibution 3D des photorécepteurs par immunofluorescence sur un organoïde rétinien transpirisé âgé de 200 jours.

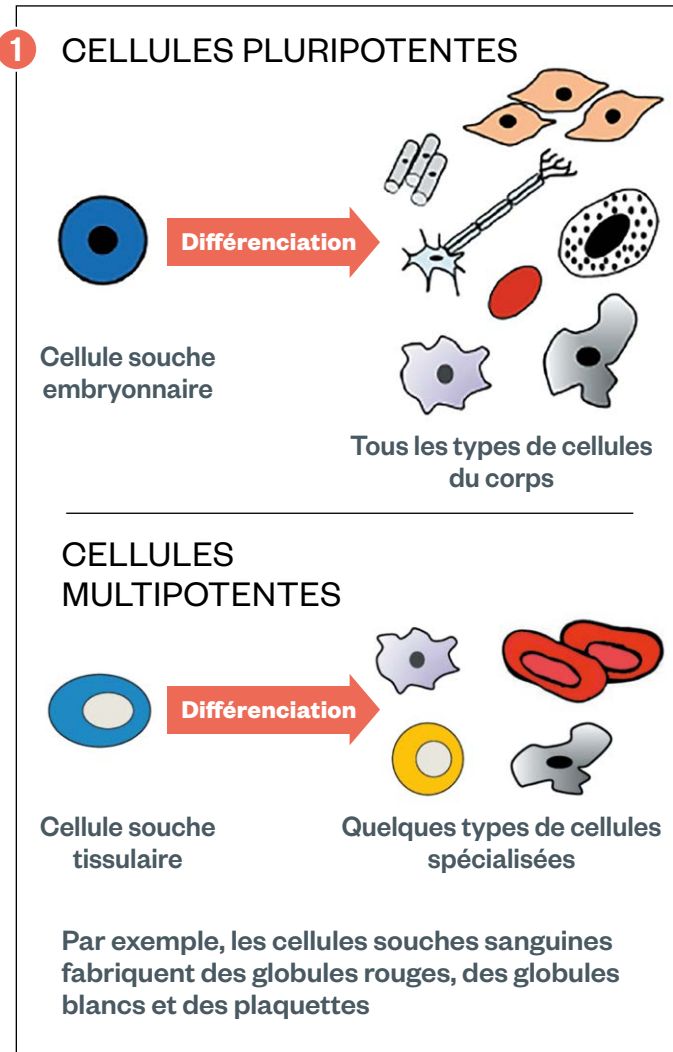
Dans les pays développés, les maladies de la vision ont une forte incidence : en France plus de 1,5 million de personnes souffrent de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), plus de 800 000 sont atteintes de glaucome, 500 000 de rétinopathie diabétique et 35 000 de maladies génétiques rétinienne. Ces affections entraînent des lésions graves et irréversibles ainsi qu'une perte des neurones rétiniens. Or, malgré les progrès extraordinaires accomplis en pharmacologie et en chirurgie ophtalmologique, les cliniciens sont toujours dans l'attente de traitements curatifs pour ces pathologies qui

constituent aujourd'hui encore les premières causes de cécité en Europe et dans les pays développés. De nouvelles alternatives aux stratégies thérapeutiques actuelles sont en cours de développement : thérapie génique, prothèses rétiniennes et plus récemment thérapie cellulaire. La réparation de la rétine par thérapie cellulaire repose sur un principe théorique simple : produire des cellules rétiniennes à partir de cellules souches humaines et les greffer dans l'œil en remplacement des cellules qui ont disparues, afin de restaurer la vision ou de ralentir la progression de la maladie.

## Plusieurs types de cellules souches

Souvent qualifiées de Graal de la médecine régénérative, les cellules souches promettent des avancées médicales importantes. Mais de quoi parle-t-on quand on parle de cellules souches ? Les cellules souches se définissent par leur propriété d'auto-renouvellement : elles peuvent se diviser indéfiniment et produire des copies identiques d'elles-mêmes. Elles peuvent également produire des cellules plus spécialisées par un processus dit de différenciation.

**Les cellules souches adultes** sont issues de tissus adultes et ne peuvent se différencier qu'en



un petit nombre de types cellulaires ; on les dit **multipotentes**. C'est le cas par exemple des cellules souches neurales dans le système nerveux central ou des cellules souches hématopoïétiques qui génèrent les différentes cellules sanguines. Ce type de cellules souches, présent dans les rétines de poissons ou d'oiseaux, n'a jamais été clairement mis en évidence dans la rétine humaine.

**Les cellules souches embryonnaires (cellules ES)** dérivées de l'embryon peu de temps après la fécondation, au stade appelé blastocyste, sont dites **pluripotentes**, ce qui signifie qu'elles peuvent se différencier en n'importe quel type cellulaire.

En 2007, la recherche sur les cellules souches a fait un grand pas en avant grâce à la découverte du Pr Shinya Yamanaka (Prix Nobel en 2012) : les cellules spécialisées adultes peuvent être "reprogrammées" en cellules dont le comportement est semblable à celui des cellules ES.

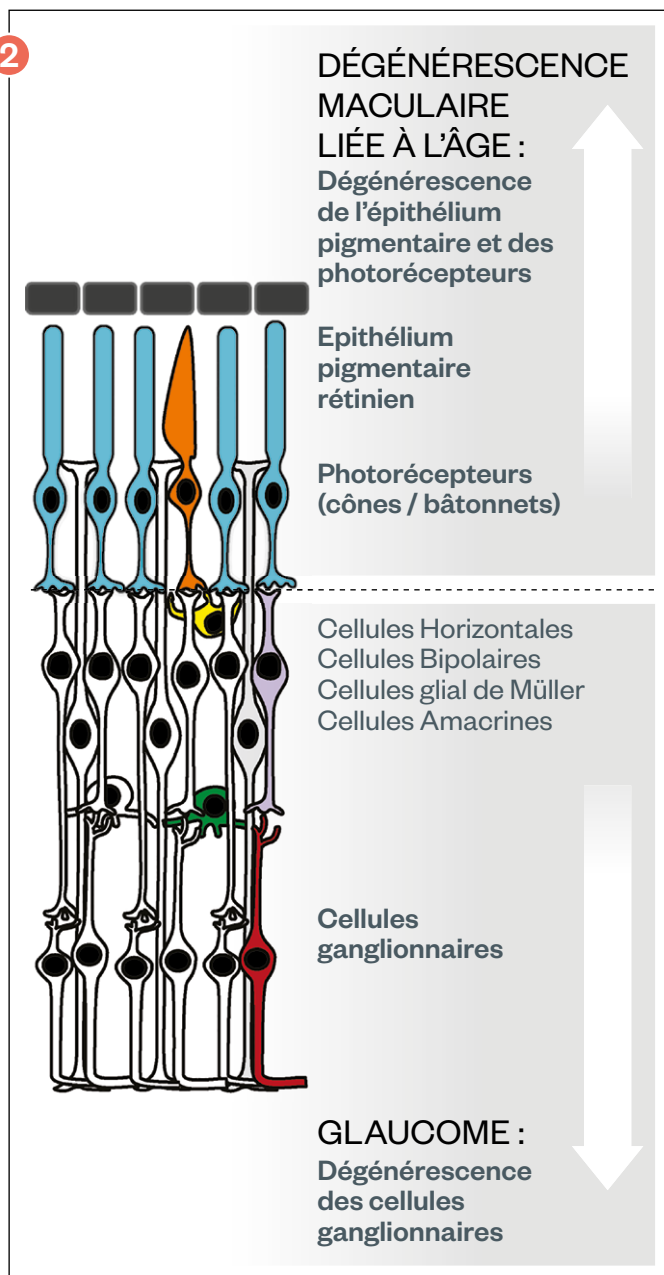
La découverte de ces **cellules souches induites à la pluripotence (nommées cellules iPS)** et les nombreux travaux réalisés à travers le monde ces dix dernières années suscitent l'espoir de produire des cellules iPS à partir de la peau ou des cellules sanguines des patients pour traiter leur maladie en évitant le risque de rejet immunitaire.

Encore plus intéressant, la création de banques de cellules iPS offre un énorme espoir pour la médecine régénérative : un donneur pourrait être compatible avec plusieurs patients. En effet, les cellules iPS peuvent, par certains aspects, représenter un champ de recherche au potentiel plus important que celui des cellules souches embryonnaires : en effet, elles ne se heurtent pas aux barrières éthiques auxquelles sont confrontées ces dernières.

## Quelles cellules rétinienne pourrait-on remplacer ?

Les cellules souches pluripotentes pourraient être la clé du remplacement des cellules manquantes

dans les dégénérescences rétiniennes : le challenge est de réussir à les inciter à se différencier en des types cellulaires de rétine spécialisés. Nous pourrions par exemple, en cas de glaucome, générer des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique et qui sont détruites



au cours de la maladie. Ou encore produire les photorécepteurs qui dégènèrent dans les maladies génétiques rétiniennes et la DMLA.

Enfin, la différenciation guidée des cellules souches pluripotentes humaines en cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine serait importante pour pouvoir remplacer ces cellules très affectées dans la DMLA et pourtant indispensables au bon fonctionnement de la rétine.

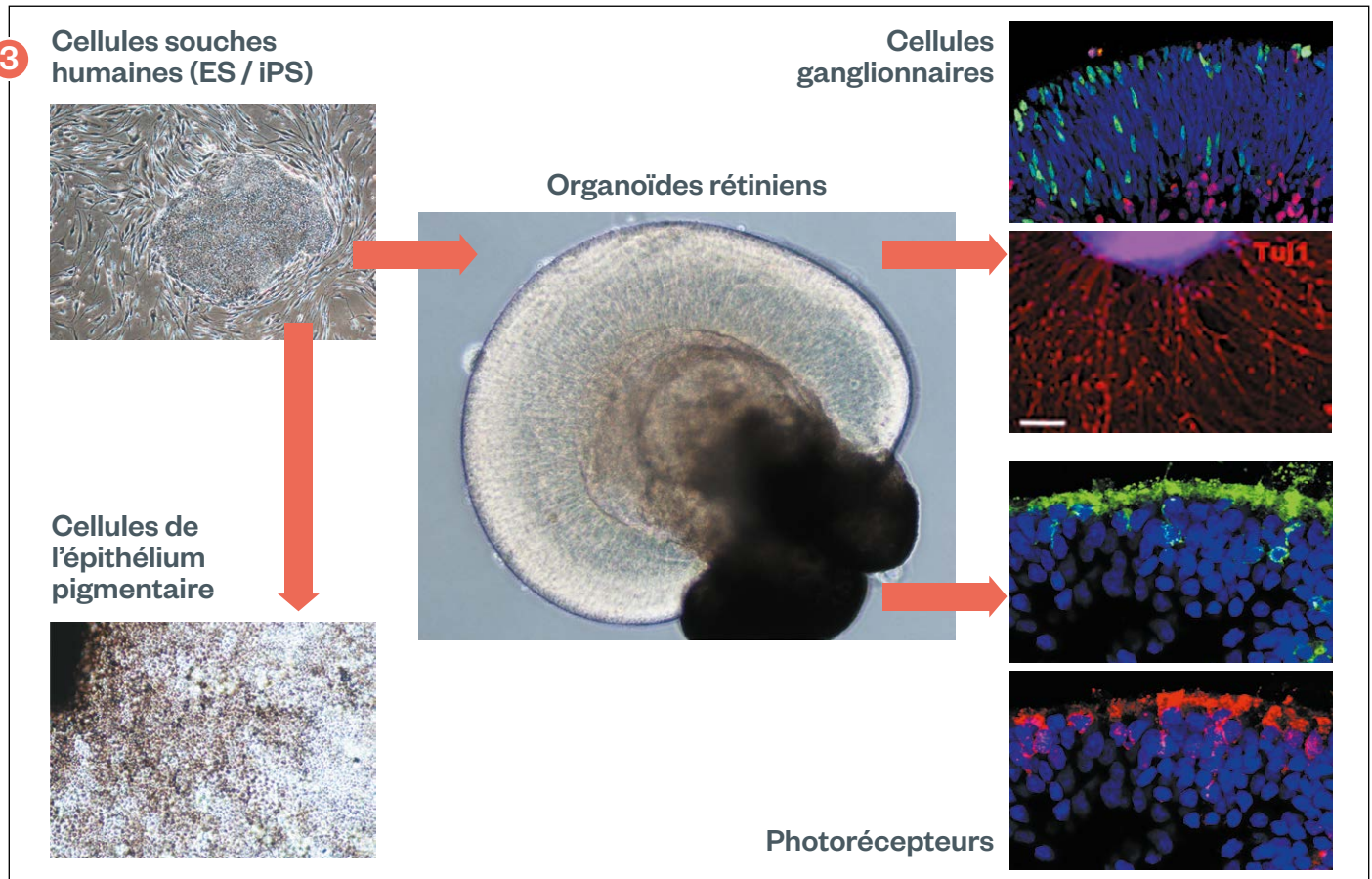
## Comment fabriquer des cellules de rétines à partir de cellules souches ?

Ces cinq dernières années, plusieurs laboratoires de recherche à travers le monde ont développé des protocoles permettant la production de cellules rétiniennes à partir de cellules souches pluripotentes humaines (cellules ES ou iPS). Fondée sur la connaissance du développement de la rétine chez différents animaux (rat, poulet, poisson, etc.), la stratégie développée a consisté à se rapprocher le plus possible de la situation physiologique, à savoir tenter de reproduire in vitro (dans une boîte de culture), les étapes clés du développement de la rétine. Une avancée majeure a été faite en 2011 grâce à l'équipe japonaise du Pr. Y. Sasai qui a réussi à générer des rétines en 3D à partir de cellules ES de souris.

L'équipe d'Olivier Goureau à l'Institut de la Vision a réussi à reproduire de telles rétine 3D, qui s'apparentent à l'organe miniature, à partir de cellules ES et iPS humaines. Les chercheurs ont pu produire les différentes cellules rétiniennes potentiellement utilisables en thérapie cellulaire en développant un procédé de production fiable, reproductible, et compatible avec une future utilisation clinique.

**1** Différenciation des cellules souches pluripotentes et multipotentes

**2** Structure de la rétine. Au cours de maladies comme la DMLA et le glaucome, certaines cellules rétiniennes viennent à dégénérer. L'enjeu de la thérapie cellulaire est de générer des cellules de remplacement.



Ce procédé breveté est basé sur la culture adhérente de cellules iPS « à confluence », c'est à dire en contact les unes avec les autres : grâce à ces contacts, les cellules s'organisent naturellement les unes par rapport aux autres et secrètent elles-mêmes les facteurs nécessaires à leur différenciation. Le simple fait d'utiliser un milieu nutritif adapté à la culture de neurones favorise l'orientation neurale à l'origine de la formation des cellules rétinienne et la formation de ces organoïdes de rétine.

### Déjà des essais cliniques

Les études de sécurité et de tolérabilité que nous menons aujourd'hui à l'Institut de la Vision consistent à évaluer les effets d'une greffe de cellules rétinienne issues de cellules ES ou iPS humaines dans des modèles animaux, afin de démontrer que ces cellules ne sont pas rejetées

et ne se mettent pas à proliférer. L'utilisation de modèles de rongeurs présentant une cécité est également nécessaire pour la démonstration d'un effet bénéfique tel que le ralentissement de la dégénérescence des neurones rétinienne voir même une restauration partielle de la vision.

Dans l'objectif de remplacer les cellules de l'épithélium rétinien, certaines recherches évaluent l'intérêt d'une injection d'une suspension de cellules épithéliales pigmentées. L'équipe de l'Institut de la Vision, en collaboration avec le laboratoire I-Stem d'Evry, a préféré utiliser une membrane amniotique humaine, prélevée sur du placenta, pour offrir un support adéquat aux cellules avant transplantation. Une fois posées sur la membrane, les cellules épithéliales pigmentées dérivées de cellules souches pluripotentes humaines s'organisent pour reconstituer un épithélium dans des conditions physiologiques proches de celles

de la rétine. Après son implantation sous la rétine de souris modèles de DMLA, les chercheurs ont pu observer une amélioration de la fonction visuelle. La faisabilité d'une telle transplantation est actuellement testée sur le macaque, dont la rétine est proche de celle de l'homme, en attendant le lancement en 2018 en France d'un premier essai clinique sur des patients atteints de dégénérescence de l'épithélium pigmentaire.

Aujourd'hui, au moins 5 essais cliniques en cours sont enregistrés à la plateforme internationale du registre des essais cliniques de l'OMS pour tester les thérapies de remplacement par les cellules souches pluripotentes pour le traitement des dystrophies rétiniennes. L'ensemble de ces essais vise à remplacer l'épithélium pigmentaire rétinien. Comme les cellules iPS peuvent être obtenues directement auprès du patient elles sont donc moins rejetées après la greffe. Dans ce contexte, le groupe du Pr Masayo Takahashi au RIKEN (Kobe, Japon) a publié les résultats d'un essai clinique sur une patiente atteinte de la forme humide de DMLA (New England Journal of Medicine, mars 2017). Le but de cette opération n'était pas de rendre la vue à cette patiente, déjà quasiment aveugle à cause de la maladie, mais de prouver que cette technique ne présentait pas un danger immédiat pour la santé. Ainsi, le fait que la pathologie ne se soit pas aggravée un an après la greffe, constitue le succès de cette opération.

La compatibilité donneur-receveur, à la base des rejets de greffe en absence de traitement immunosuppresseur, représente un défi important pour ces nouvelles approches de thérapie cellulaire. Il serait en effet beaucoup trop coûteux de procéder uniquement à des greffes autologues : (c'est à dire des greffes pour lesquelles le donneur et le receveur sont le même individu). Actuellement les chercheurs anticipent ce problème avec la création de banques de cellules iPS identifiées selon leur profil immunitaire, de manière à pouvoir choisir des cellules thérapeutiques compatibles avec les patients receveurs. Cette année, une première mondiale a

été rapportée par le groupe du Pr Takahashi : des cellules épithéliales pigmentées ont été obtenues à partir de cellules iPS d'un donneur puis greffées dans la rétine d'un patient atteint de DMLA.

## Quelles autres applications pour les cellules souches pluripotentes ?

La production de cellules rétinienne à partir de cellules iPS humaines est un formidable outil de recherche pour étudier le développement de la rétine humaine ainsi que certaines pathologies rétinienne dégénératives. En dérivant des cellules iPS à partir de cellules de peau provenant d'individus présentant une maladie génétique rétinienne, il est possible d'obtenir des cellules rétinienne porteuses de mutation. Cela est très enrichissant car malgré l'existence de nombreux modèles animaux, notamment chez le rongeur, la transposition à l'homme reste incomplète : par exemple, la rétine de rongeur ne possède pas toutes les caractéristiques de la rétine humaine. Elle ne présente notamment pas de fovéa, zone où tous les photorécepteurs de type cône sont concentrés. La différenciation des cellules iPS en cellules rétinienne offre ainsi l'opportunité d'étudier dans un système humain in vitro les effets directs de mutations dans des gènes spécifiques à l'origine d'une pathologie et donc de comprendre plus facilement les mécanismes pathologiques en cause dans l'apparition de la maladie.

Les cellules iPS présentent également un intérêt majeur pour la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques telles que le criblage à haut-débit de molécules thérapeutiques ou la validation de nouveaux systèmes de thérapie génique basés sur l'optogénétique ou l'édition du génome (système CRISPR/Cas9).

## ILS NOUS SOUTIENNENT et nous expliquent pourquoi



**Alvaro Rendon,**  
chercheur émérite  
(CNRS) à  
l'Institut de la Vision,  
participant à la  
Marche pour la Vue

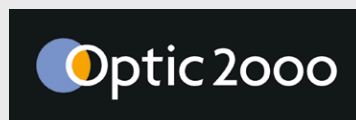
« J'ai travaillé près de 20 ans aux côtés du Pr Sahel, d'abord dans son laboratoire de Strasbourg puis à Paris à l'Institut de

la Vision. Tout au long de ma vie professionnelle de chercheur, j'ai compris l'importance du soutien de nos donateurs et mécènes, qui nous permet de travailler en toute sérénité pour mener à bien des projets ambitieux.

Aujourd'hui, je suis directeur de recherche émérite à l'Institut de la Vision et conseiller scientifique pour le département « Levée de fonds » de notre fondation Voir & Entendre. Cela a donc du sens pour moi de participer à des événements comme la Marche pour la Vue : en mobilisant le grand public, les patients et les accompagnants, les chercheurs et les médecins, nous pouvons sensibiliser le plus grand nombre aux déficiences visuelles et récolter des fonds pour la recherche sur la vision. Et cela fonctionne : cette année, l'équipe organisatrice a reversé près de 10 000 € à l'Institut de la Vision (lire page 2) !

En quelque sorte, je suis passé de l'autre côté de la barrière : de chercheur de solutions thérapeutiques, je suis devenu « chercheur de fonds » pour que les jeunes générations de chercheurs puissent effectuer

leurs travaux dans les meilleures conditions et pour offrir un avenir amélioré aux patients. »



**Optic 2000 est mécène de l'Institut de la Vision depuis sa création en 2009.**

Un soutien ancien et pérenne qui répond pleinement aux engagements de l'enseigne de soutenir la recherche sur la vision.

Notre choix a, d'abord et avant tout, été motivé par la rencontre avec un homme, le Pr José-Alain Sahel, et l'originalité du modèle qu'il proposait à travers la création de l'Institut.

Nous avons choisi, en effet, de soutenir un lieu qui favorise le partage entre chercheurs, médecins et industriels, au sein duquel une coopérative comme Optic 2000 a pu trouver sa place.

Ensuite, bien sûr, la nature des projets développés par les équipes de l'Institut, que ce soient les chercheurs, mais aussi la plateforme Streetlab ou encore l'incubateur d'entreprises. Les travaux développés par l'Institut, notamment sur les déficiences sensorielles et les pathologies oculaires, rejoignent complètement les objectifs poursuivis par l'enseigne : apporter des solutions visuelles adaptées à tous et accompagner les personnes malvoyantes.

Depuis plus de 10 ans maintenant, Optic 2000 a, ainsi, fait le choix d'accompagner les personnes en situation de handicap visuel, grâce notamment à la création de centres d'orientation (CECOM) accessibles gratuitement.

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



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

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

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

**IMPORTANT :**

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

**POUR PLUS D'INFORMATION :**

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