



Dix années de lutte contre la cécité

Dossier de presse

25/11/2019



Sommaire

L'Institut de la Vision, de la recherche au soin des patients	.3
Biographie du professeur José-Alain Sahel	.4
Dix années de lutte contre la cécité... en dix histoires	.6
#1. Nouvelles technologies pour suivre le développement des circuits de la vision en 3D en couleur	.6
#2. La « transparisation » : un nouvel outil pour mieux comprendre l'origine des maladies rétiniennes	.7
#3. Briser le cercle vicieux de la DMLA	.8
#4. Nourrir les cônes pour préserver la vision centrale : la thérapie RdCVF avance	.9
#5. Thérapie génique et neuropathie optique héréditaire de Leber : où en est-on ?	.10
#6. La douleur oculaire et le rôle des conservateurs des collyres	.11
#7. Prothèses rétiniennes	.12
#8. Thérapie optogénique pour une restauration visuelle à haute acuité	.13
#9. Médecine régénérative : des cellules souches pour le traitement des dégénérescences de la rétine	.14
#10. Observer la rétine vivante pour mieux détecter les cellules malades	.15
L'IHU FOrESIGHT : l'innovation scientifique et médicale pour l'ophtalmologie de demain	.16

L'Institut de la Vision, de la recherche au soin des patients

L'Institut de la Vision (IDV) a été inauguré le 11 décembre 2008. Fondé et dirigé par **le professeur José-Alain Sahel** et sous tutelle de Sorbonne Université, de l'Inserm et du CNRS, ce **centre de recherche scientifique est entièrement dédié à la recherche sur les maladies de l'œil**. Dans un rapport de 2018, le Haut comité d'évaluation de la recherche et de l'enseignement scientifique (HCERES) l'a décrit comme « **le premier centre de recherche sur la vision au monde** ». L'Institut de la Vision fait partie du laboratoire d'excellence (Labex) « Lifesenses », concentré sur les sens de la vision et l'audition.

L'institut jouit d'une organisation innovante, réunissant **chercheurs et médecins** autour des patients du Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze Vingts. **Une vingtaine d'équipes académiques issues de Sorbonne Université, de l'Inserm et du CNRS** travaillent sur les maladies de la vision et les moyens de les traiter : DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), glaucome, rétinopathies pigmentaires et diabétiques, rétine artificielle, optogénique, thérapies cellulaires et génétiques, imagerie rétinienne, criblage à haut débit... Des collaborations importantes se sont développées, notamment avec des équipes de l'Observatoire de Paris, de l'Institut Pasteur, du Centre hospitalier intercommunal de Créteil, de l'Institut Langevin et de l'Institut européen des neurosciences théoriques.

Le Centre hHospitalier national d'ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts est la plus ancienne institution pour la prise en charge des patients aveugles et malvoyants. Cet hôpital accueille actuellement plus de 300 000 patients par an pour des soins en ophtalmologie. Il s'agit du plus grand centre d'ophtalmologie d'Europe sur un site unique, intégré dans le réseau des hôpitaux de recherche en ophtalmologie de la Région Île-de-France (Département hospitalo-universitaire « Vision Handicap »). Il dispose d'un Centre d'investigation clinique en ophtalmologie, dirigé par le Pr José-Alain Sahel, pour la réalisation d'essais cliniques de phases I à II, et d'un Centre de référence des maladies rares orienté vers les dystrophies rétinienne.

Par ailleurs, l'Institut de la Vision est également labellisé Institut Carnot¹ pour ses **nombreux partenariats industriels** dans le domaine de l'ophtalmologie. Des travaux menés sont à l'origine d'essais cliniques, conduits par des start-ups créées et hébergées dans l'incubateur/pépinière « Voir & Entendre », pour amener ces thérapies directement aux patients : découverte de nouveaux médicaments, imagerie, chirurgie, nouvelles technologies, etc.

¹ Label attribué par le ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation à des laboratoires de recherche publique s'engageant dans la recherche partenariale avec les entreprises.

José-Alain Sahel



José-Alain Sahel © Institut de la Vision

Né en Algérie le 12 juillet 1955, José-Alain Sahel, professeur à la faculté de Médecine Sorbonne Université, est un clinicien-chercheur dans le domaine de la vision, qui a focalisé ses activités de recherche sur des **maladies de la rétine encore incurables**. La recherche sur les mécanismes physiologiques et pharmacologiques de survie des cellules de la rétine s'adresse à plusieurs pathologies au premier rang des causes de cécité, qu'elles soient d'origine ischémique (occlusions vasculaires, diabète), génétiques (dystrophies rétinienne) ou liées au vieillissement. José-Alain Sahel enseigne à la faculté de Médecine de Sorbonne Université.

Il fonde à Strasbourg, en 1992, le laboratoire de physiopathologie cellulaire et moléculaire de la rétine, un site de **recherche translationnelle sur les mécanismes de la dégénérescence des cellules de la rétine**. Celui-ci est resté au cœur de l'Institut de la Vision que José-Alain Sahel a conçu et qui a été créé en 2008 sur le site de l'hôpital des Quinze-Vingts à Paris.

L'enjeu majeur des recherches conduites par José-Alain Sahel et ses collaborateurs est la compréhension et la prévention de la **perte de vision centrale lors des rétinopathies pigmentaires**, c'est-à-dire lors de la dégénérescence des cellules photoréceptrices à cônes. La préservation de la fonction des cônes représente, en soi, un enjeu majeur, dont la portée pourrait englober la principale cause de cécité de l'adulte : la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Une des découvertes majeures réalisées par José-Alain Sahel et ses collaborateurs est que les photorécepteurs en bâtonnets produisent un facteur trophique (appelé facteur de viabilité des cônes ou RdCVF pour *Rod-derived Cone Viability Factor*), qui aide les photorécepteurs en cônes à survivre. Ce **facteur peut préserver la vision dans certaines pathologies humaines cécitantes**. Cette découverte a fourni les bases biologiques pour des interactions paracrines entre cônes et bâtonnets, montrant que ces interactions jouent un rôle clé dans le maintien de la viabilité des cellules photoréceptrices.

La recherche de José-Alain Sahel est résolument tournée vers les **stratégies thérapeutiques permettant aux personnes malvoyantes et aveugles de retrouver la vue**. Il est un des pionniers, avec le groupe d'étude sur l'implant rétinien Argus II, de la recherche sur les **prothèses visuelles** qui peuvent faire gagner de la vision utile à des patients très handicapés, et leur permettre de recouvrer une certaine autonomie avec la reconnaissance d'objets ou de mots, l'orientation et la mobilité. Ces recherches permettent aussi de repousser les limites technologiques des prothèses visuelles et de proposer de nouvelles solutions en termes d'interface rétine-implant, codage des informations et caméras innovantes.

Avec l'équipe de chercheurs du Dr Botond Roska au Friedrich Miescher Institute (Bâle, Suisse), le groupe de recherche de José-Alain Sahel a été parmi les premiers à transformer par optogénétique des cellules de la rétine en photorécepteurs artificiels connectés au circuit rétinien et à utiliser la **thérapie génique pour restaurer la vision**. Il a également réussi à démontrer que les patients auxquels cette thérapie est applicable peuvent être identifiés et sélectionnés par des méthodes non invasives d'imagerie rétinienne en haute résolution, permettant de faire bénéficier plus vite ces patients des découvertes du laboratoire.

De nouveaux outils d'imagerie sont également développés par José-Alain Sahel et ses collaborateurs (optique adaptative, tomographie par cohérence optique...), afin d'affiner la caractérisation des déficits fonctionnels et de disposer de marqueurs d'efficacité thérapeutique précis et reproductibles. Parmi les recherches cliniques conduites, citons celles portant sur les occlusions veineuses de la rétine et celles sur les prothèses visuelles, également en expérimentation clinique, ainsi que le lancement de plusieurs essais de thérapie génique.

Dix années de lutte contre la cécité... en dix histoires

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

par Jean Livet, chercheur de l'Inserm et chef d'équipe "neurogenèse et développement des circuits neuronaux"

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

Un deuxième défi était de visualiser efficacement les marqueurs multicolores dans le tissu nerveux, aucune méthode disponible ne procurant des images 3D couleur avec une résolution et sur des volumes suffisants. En partenariat avec l'équipe d'Emmanuel Beaurepaire, chercheur du CNRS au Laboratoire d'optique et biosciences (CNRS/Inserm/Ecole polytechnique), une approche de microscopie capable de relever ce challenge a été mise en place. Cette nouvelle technique, décrite dans un article publié en début d'année, combine les faisceaux de lasers pulsés pour exciter de manière optimale les protéines fluorescentes jusqu'à 1/2 mm sous la surface du tissu. De plus, un système de découpe enlève de fines épaisseurs de tissu après chaque prise d'image, permettant d'imager en 3D des volumes virtuellement illimités avec une résolution micrométrique. Cette approche révèle les colorants fluorescents dans des volumes jusqu'ici inaccessibles avec une précision inégalée.

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

#2. La « transparisation » : un nouvel outil pour mieux comprendre l'origine des maladies rétiniennes

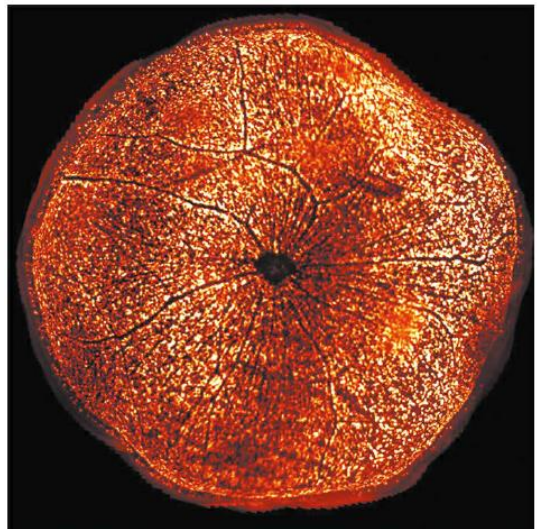
par Alain Chédotal, chercheur de l'Inserm et chef d'équipe "développement, évolution et fonction des connexions neuronales"

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

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

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

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

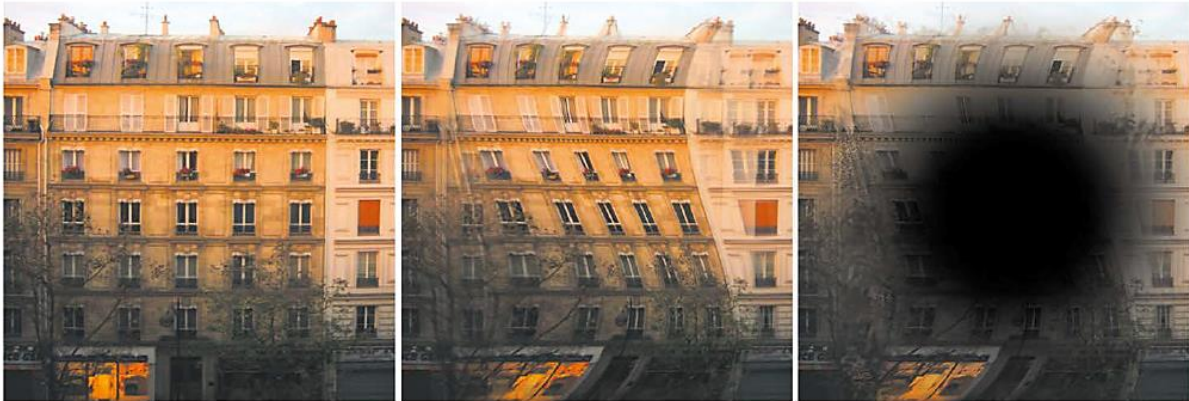


© Institut de la Vision : Image 3D d'un œil de souris transpiré. Les cellules ganglionnaires sont les petits points orange tapissant la surface de la rétine. Le disque noir au milieu est l'entrée du nerf optique.

#3. Briser le cercle vicieux de la DMLA

par Florian Sennlaub, chercheur de l'Inserm et chef d'équipe "inflammation, dégénérescence et remodelage vasculaire dans les pathologies rétinienne"

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



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

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

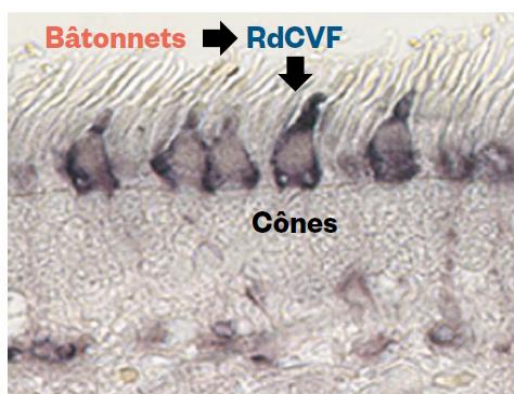
Leurs travaux ont ainsi permis d'explicitier l'implication de facteurs de risque génétique, le variant du CFH et l'isoforme APOE2, sur la physiopathologie de la DMLA, mais aussi de mettre en évidence un nouveau rôle de ces facteurs dans la réponse inflammatoire d'une manière générale. Ces découvertes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

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

par Thierry Lévillard, chercheur de l'Inserm et chef d'équipe "signalisation métabolique pour le traitement des dégénérescences rétiniennes héréditaires"

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

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



© Institut de la Vision : RdCVF : Rod-derived cone viability factor

Bien que les bâtonnets ne nous soient pas indispensables, ils le sont pour les cônes de la fovéa. Les bâtonnets fabriquent une molécule, la RdCVF dont les cônes ne peuvent se passer. En fait, la lumière est perçue par des protéines, les opsines, qui se trouvent dans un segment des photorécepteurs, lequel est quotidiennement renouvelé. C'est la forme du segment qui permet de distinguer les bâtonnets et les cônes. Chaque matin, une partie de ce segment endommagé est éliminé et doit donc être reconstruit durant la journée pour éviter qu'il ne disparaisse entièrement. Les bâtonnets exécutent cette tâche, tandis que les cônes ne le font qu'après que RdCVF les y a aidés en leur fournissant l'énergie nécessaire. On imagine bien que la disparition des bâtonnets conduit à la raréfaction de RdCVF et donc au raccourcissement du segment des

cônes, la réduction des opsines et ainsi la perte de la vision centrale. Un traitement par RdCVF pourrait, selon notre hypothèse, stopper la progression de la maladie, ce que nous avons démontré chez l'animal.

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

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

par Catherine Vignal Clermont

- service urgence et neuro ophtalmologie fondation ophtalmologique A. de Rothschild, Paris
- centre d'investigation clinique, service du professeur José-Alain Sahel, centre hospitalier national d'ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts, Paris

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

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

Le premier essai mené au CHNO des Quinze-Vingts a permis de prouver la sécurité et la tolérabilité du produit chez l'homme et de déterminer la dose thérapeutique. Il a débuté en 2014 et 15 patients atteints de NOHL chronique avec une acuité inférieure à 1/10 à chaque œil ont été traités. Des réactions à type d'inflammations oculaires et de montée de la tension, modérées pour la plupart, et rapidement réversibles sous traitement, ont été observées, définissant un bon profil de sécurité. Le suivi de ces patients a duré 5 ans et est en train de s'achever.

Trois études ont cherché à déterminer l'efficacité du produit sont au nombre de trois. Elles concernaient des patients Leber avec la mutation 11778, avec une baisse visuelle inférieure 6 mois (l'étude RESCUE sur 39 patients), de 6 mois à un an (l'étude REVERSE sur 37 patients), et de moins d'un an (l'étude REFLECT sur 90 patients). Les deux premières études ont démarré fin 2015. Les résultats de REVERSE après 96 semaines ont montré une amélioration moyenne d'acuité visuelle par rapport à l'acuité initiale de 15 lettres sur l'œil injecté et 13 sur l'autre œil. Une amélioration de la qualité de vie des patients inclus dans cette étude a également été observée.

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

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

En conclusion, la thérapie génique est un espoir pour les patients atteints de neuropathie de Leber et leur suivi va permettre de définir le résultat de ce traitement à long terme. Parallèlement aux essais de thérapie génique chez l'homme, et afin de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie, un registre dans lequel est rapporté le devenir visuel sans traitement des patients est en cours. L'imagerie très haute définition devrait également nous permettre de mieux appréhender les modifications du nerf optique.

#6. La douleur oculaire et le rôle des conservateurs des collyres

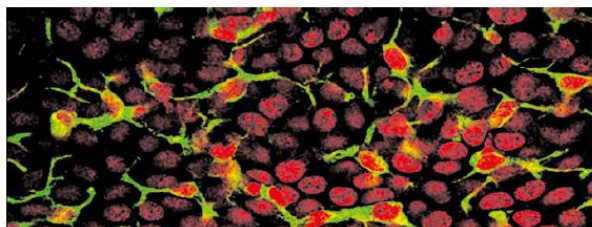
par Christophe Baudouin, codirecteur de l'équipe S12 de l'Institut de la Vision, président de la commission médicale d'établissement du centre national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts

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

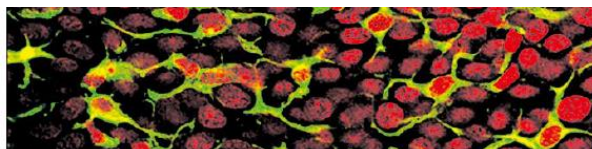
à des thérapies locales ou générales souvent inadaptées. Le dessèchement de la surface oculaire en est l'origine la plus fréquente puisqu'elle touche de manière permanente ou intermittente 20 à 30 % de la population générale. Il peut être généré par des maladies auto-immunes, des infections virales, un travail prolongé sur ordinateur ou dans un environnement hostile, ou encore l'effet d'interventions chirurgicales ou médicales, comme le port de lentilles de contact ou l'utilisation de médicaments oculaires au long cours.

Le rôle des cliniciens et chercheurs a été de découvrir les mécanismes de la sécheresse oculaire, en particulier une inflammation chronique, destructrice pour les systèmes de protection de la surface oculaire et responsable d'une stimulation répétée voire permanente des nerfs cornéens. Les événements marquants des travaux réalisés par les équipes cliniques et scientifiques ont conduit à la découverte du rôle de l'inflammation chronique dans le dessèchement oculaire. De nouvelles stratégies thérapeutiques ont ainsi pu être développées, des marqueurs d'inflammation ont pu être découverts et peuvent servir d'autant d'indices pour mieux comprendre la maladie et en évaluer les mécanismes et la sévérité. Un événement essentiel a été de découvrir et d'accumuler des données cliniques et scientifiques sur le rôle néfaste des conservateurs des collyres. En particulier le chlorure de benzalkonium présent dans la plupart des médicaments oculaires locaux est responsable de réactions inflammatoires, toxiques, parfois allergiques qui touchent plus de la moitié des patients traités au long cours, notamment dans le cas du glaucome, maladie cécitante qui nécessite un traitement à vie. Ces découvertes ainsi que leur diffusion au niveau international, associées à des collaborations étroites avec les principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique ont permis le développement de nouvelles formulations de produits sans conservateur qui tendent à devenir la référence pour les traitements oculaires chroniques. **Ces nouveaux collyres devraient améliorer l'observance des traitements dont celui du glaucome pour une meilleure prévention de la maladie.**

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



© Institut de la Vision : réseau de cellules inflammatoires à la surface conjonctive

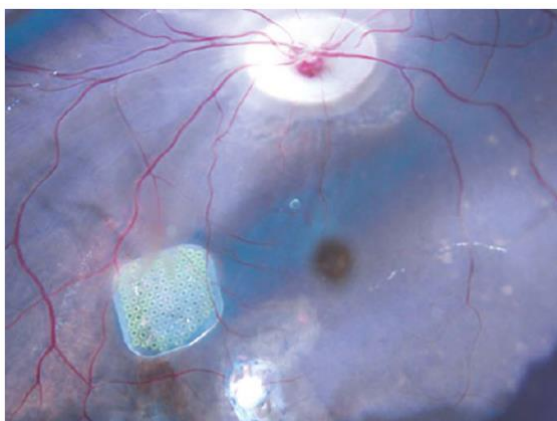


#7. Prothèses rétinienne

par Serge Picaud, chercheur de l'Inserm et chef d'équipe "traitement de l'information visuelle - codage naturel et restauration visuelle"

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

Pourtant, malgré le retard et la différence de moyens, le projet est amorcé par Serge Picaud et José-Alain Sahel en s'appuyant notamment sur des dons apportés par l'association Alsacienne de Gérard Muller (Yvoir). Avec de simples tests sur l'œil de rat, des résultats novateurs sont publiés sur l'utilisation de structure tridimensionnelle, puis sur des matériaux innovants comme le diamant. Le groupe s'agrandit avec l'arrivée du mathématicien Ryad Benosman, enseignant-chercheur à Sorbonne Université, et du physicien Christoph Posch. Ce dernier vient de concevoir une caméra unique mimant le fonctionnement de la rétine. L'intégration de cette caméra et d'un ordinateur permet de reconstituer le fonctionnement des cellules de la rétine avec une précision à la milliseconde.



© Institut de la Vision : prothèse sous-rétinienne PRIMA au fond d'œil

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

Vision, produit ces prothèses rétinienne dans un format adapté aux essais cliniques en France.

Dans la foulée, l'Institut de la Vision valide leur fonctionnement sur l'animal pour permettre le passage en essais cliniques grâce à un financement de la Banque publique d'investissement. Les tests sont concluants : les chercheurs montrent même qu'un primate non-humain peut percevoir l'activation infrarouge de la prothèse. Les essais cliniques en cours dans les services cliniques du professeur Sahel attestent que des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge peuvent relire des mots avec ces prothèses rétinienne.

Le rêve de redonner une certaine vision au patient aveugle pour qu'il relise, retrouve de l'autonomie en locomotion, reconnaisse les visages semble se matérialiser. Des progrès techniques seront encore nécessaires mais le défi a été relevé avec ces nouveaux implants qui offrent actuellement la meilleure acuité visuelle rapportée avec une prothèse rétinienne. En 10 ans, les chercheurs de l'Institut de la Vision ont donc joué un rôle primordial dans le développement des nouvelles prothèses rétinienne actuellement en essai clinique.

#8. Thérapie optogénétique pour une restauration visuelle à haute acuité

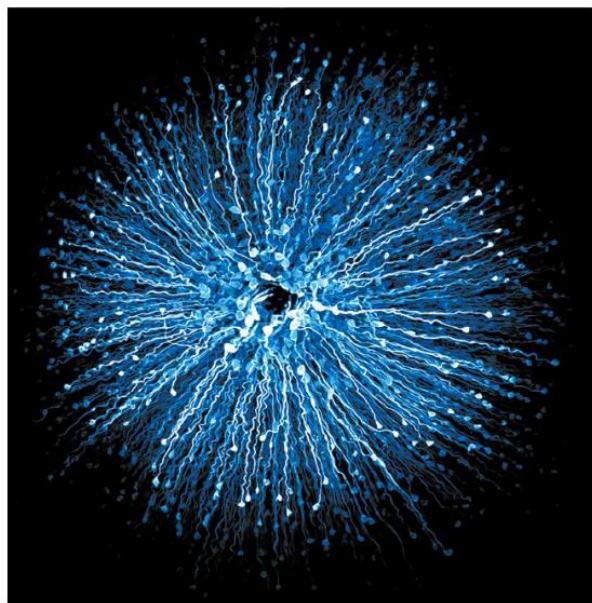
par Deniz Dalkara, chef d'équipe "thérapie géniques et modèles animaux de maladies neurodégénératives"

La thérapie génique consiste à introduire un gène « médicament » dans des cellules cibles à l'aide d'un vecteur, le plus souvent un virus modifié de type « virus adéno-associé » (AAV). Cette approche a déjà été testée en clinique avec succès dans quelques cécités rares d'origine génétique et a donné lieu à un premier gène médicament mis sur le marché. Son extension à d'autres pathologies rétiniennes reste néanmoins limitée par la diversité des gènes mutés, dont certains restent encore inconnus. C'est notamment le cas dans les rétinopathies pigmentaires, un groupe de maladies évolutives caractérisées par la perte progressive de la vision – d'abord nocturne, puis diurne - liée à la mort des photorécepteurs à bâtonnets, puis de ceux à cônes.

La thérapie dite « optogénétique » représente une approche alternative aux prothèses rétiniennes avec la promesse d'une meilleure résolution. Il s'agit de transformer une cellule résiduelle de la rétine en un « pseudophotorécepteur », quand les photorécepteurs sont devenus inactifs ou ont totalement disparu. La thérapie génique est alors utilisée pour introduire dans ces cellules un gène d'algue, lequel code pour une opsine (protéine) et les rend sensibles à la lumière. C'est au travers d'un partenariat avec le Dr Botond Roska de Bâle (Suisse) que cette technologie a été développée à l'Institut de la Vision. La start-up Gensight Biologics a été créée en 2012, suite à la publication des premiers résultats dans la revue *Science* deux ans auparavant. À cette même période, l'Institut de la Vision a recruté la Dr Deniz Dalkara en provenance de l'université américaine de Berkeley en Californie, où elle a créé de nouveaux vecteurs très performants pour la thérapie génique dans l'œil, ainsi que le chercheur allemand Jens Duebel, spécialiste de l'optogénétique.

Ces deux jeunes chercheurs travaillent avec Gensight Biologics pour choisir la meilleure opsine d'algue et le meilleur vecteur viral. Pour aboutir aux résultats, ils travaillent sur des tissus humains (rétines post-mortem et rétines issues de cellules IPS² (médecine régénérative) ainsi que des rongeurs et des primates non-humains. Ils montrent qu'une cellule humaine ou de primate peut exprimer une protéine d'algue et se transformer en « pseudophotorécepteur ». L'acuité mesurée dans ces conditions opérationnelles serait compatible avec la détection de barre en mouvement ou la reconnaissance de lettres.

Ces résultats expérimentaux ont permis à l'entreprise Gensight Biologics de lancer un essai clinique pour évaluer cette nouvelle approche de restauration visuelle sur des patients atteints de rétinopathie pigmentaire. Le service du professeur Sahel fait partie de cet essai clinique international. L'opsine d'algue étant bien moins sensible à la lumière que nos photorécepteurs, les patients devront porter des lunettes spéciales, dotées de caméra pour augmenter l'intensité lumineuse des images qui seront uniquement en noir et blanc. L'évaluation fonctionnelle des patients permettra de définir l'acuité visuelle procurée par cette nouvelle stratégie de restauration visuelle.



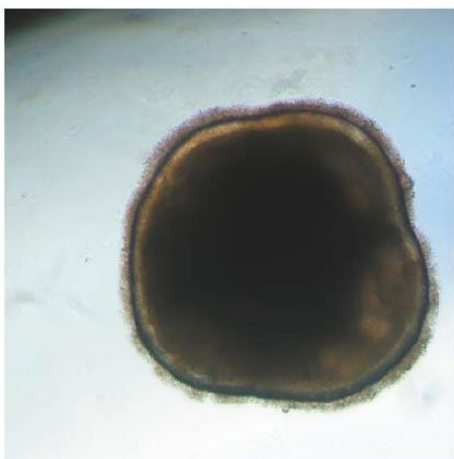
© Institut de la Vision : visualisation au microscope d'une fovéa, la partie centrale de la rétine. La fovéa est la région de l'œil responsable de l'acuité visuelle, nous permettant de lire, conduire ou encore reconnaître des visages.

² Cellules pluripotentes induites

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

par Olivier Goureau, chercheur de l'Inserm et chef d'équipe "développement et régénération de la rétine"

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



© Institut de la Vision : organoïde de rétine obtenu à partir de cellules souches humaines

Grâce à nos connaissances du développement de la rétine, la stratégie développée a consisté à reproduire dans une boîte de culture les étapes clés du développement normal de la rétine tel qu'il est observé chez l'animal ou chez l'homme. L'équipe « développement et régénération de la rétine » a ainsi élaboré différents protocoles permettant la génération de cellules rétiniennes à partir de cellules souches pluripotentes humaines, et plus particulièrement, de structures tridimensionnelles de rétines (appelées « organoïdes rétiniens ») s'apparentant à l'organe en version miniature (cf. photo). Les études se poursuivent aujourd'hui pour évaluer les bénéfices d'une greffe de cellules rétiniennes dans différents modèles animaux aveugles.

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

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

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

par Michel Pâques, enseignant-chercheur à Sorbonne Université au sein de l'équipe PARIS, centre d'investigation cliniques 1423, hôpital des Quinze-Vingts

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

Le groupe PARIS (*Paris Adaptive Optics Retinal Imaging and Surgery*) s'est constitué autour de cet objectif. Il comprend des médecins de l'hôpital des Quinze-Vingts et de l'Institut de la Vision, des physiciens de l'Ecole supérieure de physique et chimie de la ville de Paris (ESPCI) et de l'Office national d'études et de recherche aérospatiales (ONERA), mais aussi des informaticiens de l'Institut supérieur d'électronique de Paris (ISEP). Leur collaboration a permis de mettre sur pied, une unité d'imagerie oculaire de hautes performances unique au monde.

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

Les maladies concernées sont aussi bien des maladies fréquentes telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), que les maladies rares. Les recherches ne se limitent pas aux maladies oculaires car la mine d'informations récoltées permet aussi de mieux comprendre des maladies générales comme l'hypertension artérielle.

L'IHU FOReSIGHT : l'innovation scientifique et médicale pour l'ophtalmologie de demain

En septembre 2018, le projet FOReSIGHT*, porté par le professeur José-Alain Sahel et soutenu par l'Institut de la Vision, le Centre hospitalier national d'ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts, Sorbonne Université, l'Inserm et l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), a été sélectionné par un jury international et labellisé **Institut Hospitalo-Universitaire (IHU)** par le gouvernement français.

*FOReSIGHT peut avoir plusieurs significations en français : **pour la vue, prévoyance**, ou encore **vision d'avenir**. Le "e" de FOReSIGHT évoque la médecine connectée de demain !

Grâce à une approche très complète, FOReSIGHT a pour objectif d'accélérer le transfert des innovations thérapeutiques aux patients, réduisant ainsi l'impact délétère des pathologies de la vision dans notre pays et dans le monde. Il est le seul, parmi les 17 projets IHU alors présentés, à avoir été labellisé Institut Hospitalo-Universitaire (IHU), en répondant dans tous ses aspects aux critères d'excellence attendus.

Coordonné par la Fondation Voir & Entendre, **le nouvel IHU FOReSIGHT a reçu un financement de 50M€ sur une période de dix ans** pour développer les infrastructures nécessaires à la réalisation d'objectifs ambitieux :

- **Développer l'innovation thérapeutique et diagnostique en ophtalmologie**

Les ambitions scientifiques de l'IHU porteront sur les points suivants :

- Comprendre comment la rétine et notre cerveau génèrent une représentation du monde si précise.
- Étudier la plasticité du cerveau, avec un intérêt particulier pour ce phénomène au cours de la **restauration visuelle**.
- Modéliser les maladies, en particulier en utilisant des cellules souches produites à partir de prélèvement de peau des patients. La possibilité de produire une mini-rétine avec ces cellules souches permet de générer des modèles de pathologies, notamment héréditaires.
- Comprendre les mécanismes qui conduisent à la perte des cellules rétinienne dans les maladies de la vision en utilisant les modèles mentionnés ci-dessus.
- Développer des thérapies innovantes pour prévenir ou ralentir l'évolution des maladies vers la cécité.
- Produire de **nouveaux outils diagnostiques** pour suivre précisément l'évolution des pathologies et pouvoir ainsi valider plus rapidement les approches thérapeutiques adaptées.
- **Développer un logiciel d'intelligence artificielle** capable de détecter automatiquement une pathologie de la vision en analysant des images de fond d'œil de manière aussi fiable que les meilleurs experts du domaine.

- **Accélérer le transfert de ces innovations dans le domaine clinique**

L'accélération du transfert en clinique repose sur un **partenariat étroit entre les cliniciens / chercheurs et les industriels**. En effet, les premiers ne peuvent en aucun cas assurer le travail réglementaire nécessaire pour contrôler l'absence de risque d'un traitement ou d'un outil

diagnostic. Ce travail implique aussi de valider la fiabilité du mode de fabrication pour que chaque dispositif, chaque médicament et chaque dose de vecteur viral soit exactement identique à celle ou celui utilisé(e) au cours des essais cliniques. **Les industriels sont donc des partenaires essentiels et incontournables pour prendre en charge les essais cliniques et en assumer le coût très important.**

- **Évaluer la pertinence des innovations thérapeutiques pour le patient, mais aussi pour la société**

Acteur de l'innovation, nous nous devons de mettre en place **une veille technologique sur les nouveaux traitements développés à l'étranger**, afin de sélectionner au plus vite ceux qui doivent être introduits dans notre pratique clinique quotidienne. Il devient également crucial **d'évaluer l'acceptation des traitements par les patients** afin d'améliorer leur observance. Enfin, il nous faut évaluer le coût de la prise en charge des patients pour la société et démontrer l'économie induite par les traitements innovants.

- **Faciliter l'accès aux soins pour tous les patients**

Pour faciliter l'accès aux soins du plus grand nombre, FOReSIGHT souhaite structurer la prise en charge des patients en s'appuyant sur **de nouveaux moyens technologiques, comme la télé-médecine** par exemple. Suivant la gravité et la complexité de la maladie, le patient doit avoir accès à des spécialistes qui lui proposeront un traitement adapté. Les équipes de FOReSIGHT ont donc décidé de **créer un centre de coordination pour l'ophtalmologie connectée, pour guider et suivre les patients tout au long de leur parcours de soins**. Celui-ci pourra les mener jusqu'à un centre d'excellence si nécessaire. Un tel réseau permettra également de faciliter l'accès aux soins pour les patients difficilement mobiles, comme les personnes âgées vivant en Ehpad.

- **Construire une éducation pour tous en ophtalmologie**

Les révolutions technologiques impliquent la formation de nouveaux acteurs du domaine pour irriguer l'ensemble du territoire national, et au-delà. Il faut donc éduquer de nouveaux soignants et personnels techniques mais aussi former les personnels déjà en activité. C'est pourquoi les équipes de FOReSIGHT souhaitent développer **un parcours de formation unique au monde, continuellement enrichi des dernières avancées scientifiques, médicales et technologiques**. Ce programme inclura également **un enseignement dédié aux patients** pour qu'ils puissent mieux comprendre leurs pathologies, les actions de prévention et l'importance de l'observance des traitements.

Le service ophtalmologique de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière est associé en tant que satellite de l'IHU FOReSIGHT. Par ailleurs, une équipe CEA – Institut de la Vision, co-dirigée par Stanislas Dehaene, professeur au Collège de France, spécialiste en neurosciences cognitives, sera créée pour apporter son expertise mondiale reconnue sur la plasticité cérébrale des voies visuelles et sur l'apprentissage de la lecture.

À propos de Sorbonne Université:

Sorbonne Université, née de la fusion des universités Paris-Sorbonne et Pierre et Marie Curie, est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Sorbonne Université couvre tout l'éventail disciplinaire des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au cœur de Paris, présente en région, elle est engagée pour la réussite de ses étudiants et s'attache à répondre aux enjeux scientifiques du 21^e siècle et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche à la société toute entière. Grâce à ses près de 55 000 étudiants, 6 700 enseignants-chercheurs et chercheurs et 4 900 personnels administratifs et techniques qui la font vivre au quotidien, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Museum National d'Histoire Naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne Billancourt et le CIEP, elle forme l'Alliance Sorbonne Université. La diversité des membres de l'Alliance Sorbonne Université favorise une approche globale de l'enseignement et de la recherche. Elle promeut l'accès de tous au savoir et développe de nombreux programmes et projets communs en formation initiale, continue et tout au long de la vie dans toutes les disciplines. www.sorbonne-universite.fr

Retrouvez-nous sur :



À propos du CNRS:

Le Centre national de la recherche scientifique est le principal organisme public de recherche en France et en Europe. Il produit du savoir pour le mettre au service de la société, innove et crée des entreprises. Avec près de 32 000 personnes, un budget de 3,4 milliards d'euros et une implantation sur l'ensemble du territoire national, le CNRS exerce son activité dans tous les champs de la connaissance, en s'appuyant sur plus de 1 100 laboratoires. Avec 22 lauréats du prix Nobel et 12 de la Médaille Fields, le CNRS a une longue tradition d'excellence. Le CNRS mène des recherches dans l'ensemble des domaines scientifiques, technologiques et sociétaux : mathématiques, physique, sciences et technologies de l'information et de la communication, physique nucléaire et des hautes énergies, sciences de la planète et de l'Univers, chimie, sciences du vivant, sciences humaines et sociales, environnement et ingénierie.

CONTACTS

Presse

Claire de Thoisy-Méchin 01 44 27 23 34 – 06 74 03 40 19 claire.de_thoisy-mechin@sorbonne-universite.fr

