

# NEWSLETTER #17

MARS.20

Equipe médicale dédiée aux activités  
du Centre d'Investigation Clinique (CIC)



## **ZOOM**

P4/7

### **LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE**

Le Centre d'Investigation Clinique (CIC) valide les thérapies innovantes de demain



## **GÉNÉROSITÉ**

P8

Ce mois-ci :

- Sans fleur ni couronne, témoignage de Jean-Luc Sabau, l'un de nos donateurs.
- Optic 2000 un mécène fidèle depuis 10 ans !



**Dans le contexte dramatique de la crise sanitaire, nous sommes tous impactés dans notre quotidien par le confinement pour éviter la propagation du COVID-19 et j'ai une pensée particulière pour les patients déficients visuels. Malgré ces difficultés, nous avons souhaité maintenir ce lien qui nous unit. Les équipes de recherche poursuivent leur travaux, majoritairement à distance, pour préparer l'avenir.**

Ces dix dernières années, l'Institut de la Vision a développé différentes approches thérapeutiques qui font actuellement l'objet d'essais cliniques. C'est la preuve du fonctionnement de notre modèle intégrant sur un seul site la recherche fondamentale et la recherche appliquée pour développer des thérapies innovantes en ophtalmologie. Pour faciliter le transfert clinique de nos approches thérapeutiques, un centre d'investigation clinique dédié aux essais cliniques en ophtalmologie a été créé. Nous avons également ouvert un Centre des Maladies rares pour accueillir les patients atteints des dystrophies rétiniennes héréditaires. Ces structures permettent de construire des cohortes de patients bien caractérisés tant du point de vue de leur vision que sur l'aspect génétique

de leur maladie. La qualité du travail accompli dans ces structures, au sein du Centre National d'Ophtalmologie des XV-XX, amène de nombreux partenaires à nous solliciter pour conduire des essais cliniques sur leurs thérapies innovantes.

Ce nouveau numéro est consacré à la présentation de ces structures de recherche clinique. Le premier article présentera les tests réalisés pour diagnostiquer la pathologie et caractériser son avancement, ainsi que les technologies développées pour identifier les gènes prédisposant à ou causant la pathologie. Le deuxième article montrera comment ces cohortes permettent d'organiser les essais cliniques. Nous prendrons l'exemple des dystrophies rétiniennes héréditaires pour lesquelles de nombreux essais cliniques sont cours ou en préparation : thérapie génique, thérapie optogénétique, thérapie cellulaire, prothèses rétiniennes. Cet exemple illustrera combien la composition d'une cohorte importante autorise une sélection très précise des patients selon les critères d'inclusion dans un essai clinique par rapport au stade d'évolution de la pathologie. La participation des patients dans les essais cliniques est une étape indispensable pour valider ces traitements thérapeutiques innovants et leur mise à disposition au profit de tous les patients. En soutenant la Fondation Voir et Entendre, vous participez également à cet effort pour la validation clinique des thérapies innovantes. C'est pourquoi je tiens à vous remercier très chaleureusement car vos dons permettent d'accélérer l'innovation thérapeutique.

Prenez soin de vous et de vos proches.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José-Alain Sahel'.

**José-Alain Sahel**  
Directeur scientifique Fondation Voir & Entendre



©Inserm/Mehrak

## 10 ans d'avancées pour les patients (2009-2019)

A l'occasion de la Célébration du dixième anniversaire de l'Institut de la Vision, plusieurs personnalités du monde académique, politique et économique se sont rassemblées dans l'amphithéâtre Richelieu de la Sorbonne. Ce fut l'occasion pour chacun d'entre eux de rendre hommage à ce centre de recherche de premier plan. Ainsi Valérie Péresse, présidente de la région Ile-de-France, a tenu à souligner la singularité de l'Institut et son excellence scientifique, reconnue à l'échelle mondiale : **«Cela nous a tous touchés que l'Institut de la Vision puisse grandir en France, puisse devenir plus beau et attirer les talents du monde entier. Chaque fois qu'on le visite, on y retrouve des talents exceptionnels du monde entier.»** Puis Jean Chambaz, Président de Sorbonne Université, exprima **«l'immense fierté de Sorbonne Université d'avoir en son sein le premier centre mondial dans le domaine !»** D'autant plus que selon Claire Giry, Directrice générale déléguée de l'Inserm, plus de 1,5 million de personnes en France souffrent aujourd'hui de maladies oculaires. **«Nous avons donc extrêmement besoin d'un institut tel que l'Institut de la Vision !»** Antoine Petit, PDG du CNRS, a ainsi synthétisé **«la force»**

de cet Institut : **«avoir su catalyser toutes nos forces et faire un objet dont je crois que la France peut être très fière aujourd'hui.»** A l'occasion de cette célébration, la Ministre de la Santé, Mme Buzyn avait elle aussi souligné la reconnaissance internationale du complexe de recherche translationnelle (Institut de la Vision/ Centre Hospitalier National d'ophtalmologie des XV-XX) par la labellisation de l'ensemble en un Institut Hospitalo-Universitaire FOReSIGHT.

## Une avancée majeure pour les patients atteints de DMLA

Les prothèses rétiennes redonnent la vue aux patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Ce résultat de l'essai clinique produit par les services cliniques du Pr Sahel (CHNO XV-XX et la Fondation Rothschild) a été publié sur le site de la revue **Ophthalmology** en février 2020. Cette publication fait suite à celle des chercheurs de l'Institut de la vision dans la prestigieuse revue **Nature Biomedical Engineering** publiée en décembre 2019. Cette autre publication rapportait la validation des prothèses rétiniennes sur les rétines de primates non-humains autorisant ainsi les essais cliniques.

### Sites Internet & réseaux sociaux !

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

-  [institut.vision.paris](https://www.institut.vision.paris)
-  [institut-de-la-vision](https://www.institut-de-la-vision.org)
-  [@InstVisionParis](https://twitter.com/InstVisionParis)
-  [www.institut-vision.org](https://www.institut-vision.org) / [www.fondave.org](https://www.fondave.org)

**1** De gauche à droite, Jean Chambaz, Président de Sorbonne Université, Valérie Péresse, Présidente de la région Ile de France, José-Alain Sahel, Directeur de l'Institut de la Vision.

## LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Dans ce numéro consacré à la Recherche translationnelle, vous découvrirez un nouveau mode de recherche clinique qui part du patient afin de décrypter les mécanismes notamment génétiques à l'œuvre dans la maladie, définir l'histoire naturelle de la maladie et à terme déterminer les stades d'intervention adaptées à chacune des différentes stratégies thérapeutiques. Ces études permettent d'une part de mieux définir les défis médicaux à résoudre pour les chercheurs/médecins sur des modèles cellulaires ou animaux. D'autre part, la classification précise des patients permet de préparer leur entrée dans les essais cliniques de thérapies innovantes qui résultent de la recherche fondamentale. Le patient devient l'acteur central de cette recherche dite « translationnelle » au cœur d'une boucle vertueuse patient-médecin-chercheur-médecin-patient.



©Cyril Bruneau

### Du phénotype au génotype, importance des cohortes de patients bien caractérisées pour la préparation des essais thérapeutiques

Par Isabelle Audo (professeur des universités-praticien hospitalier) et Christina Zeitz (directeur de recherche)

Le centre d'investigation clinique de l'hôpital des Quinze-Vingts suit depuis près de 15 ans plusieurs cohortes de patients atteints de pathologies rétiniennes (essentiellement maladies d'origine génétique et dégénérescence maculaire liée

à l'âge). Pour illustrer leur importance dans la préparation d'essais thérapeutiques (Voir article p. 6), nous avons choisi de décrire ici le travail réalisé notamment sur les patients atteints de maladies génétique de la rétine.

**Les maladies rétiniennes** d'origine génétique constituent un groupe très complexe de pathologies rares touchant environ 1 personne sur 4000. Il existe plusieurs maladies, stationnaires ou dégénératives, qui impactent différemment la vision. **La rétinopathie pigmentaire** en est la forme la plus fréquente. Elle débute par des difficultés à voir dans la pénombre, avant d'affecter la vision périphérique, laquelle se réduit comme dans un tunnel, et aboutit, dans les formes les plus sévères, à la perte de cette vision centrale résiduelle. La deuxième pathologie la plus fréquente est la **maladie de Stargardt**, qui atteint la macula (centre de la rétine) et conduit à une perte progressive de la vision centrale. Pour la plupart de ces maladies, mis à part des conseils pour éviter des facteurs aggravants (protection solaire, éviction du tabac, alimentation équilibrée riche en légumes verts et poissons gras) et une rééducation visuelle, les traitements restent inexistantes. La recherche thérapeutique est cependant très prometteuse (voir article p. 6).

### Les causes génétiques des maladies héréditaires.

Les **gènes** sont composés d'un assemblage de *perles* dont il existe 4 types différents. La combinaison de ces *perles* forme le code génétique qui permettra de fabriquer les fameux constituants de notre corps, les *protéines*. Une **maladie génétique** se déclenche lorsque ce code génétique est modifié, créant une mutation (pour en savoir plus, <https://urlz.fr/bMzd>). Si l'on veut déterminer la cause précise d'une maladie, il faut identifier le gène muté. Ceci se fait à partir d'un échantillon de sang ou de salive de la personne atteinte, dont on lit le code génétique par la technique dite de « séquençage ». Le résultat de cette lecture (séquence) est ensuite comparé au code génétique normal pour identifier les changements et déterminer celui/ ceux qui a/ont conduit à la maladie. Dans les maladies rétiniennes, les dernières décennies ont vu l'identification de plusieurs centaines de gènes mutés <https://urlz.fr/c4Hx> et il en reste encore à découvrir. Ce bond en avant dans l'identification

de nouveaux gènes contribue à une meilleure connaissance des maladies mais la recherche sur les cas non élucidés se complexifie car la simple lecture du code génétique gène par gène ne suffit plus.

### L'identification des causes génétiques des maladies rétiniennes

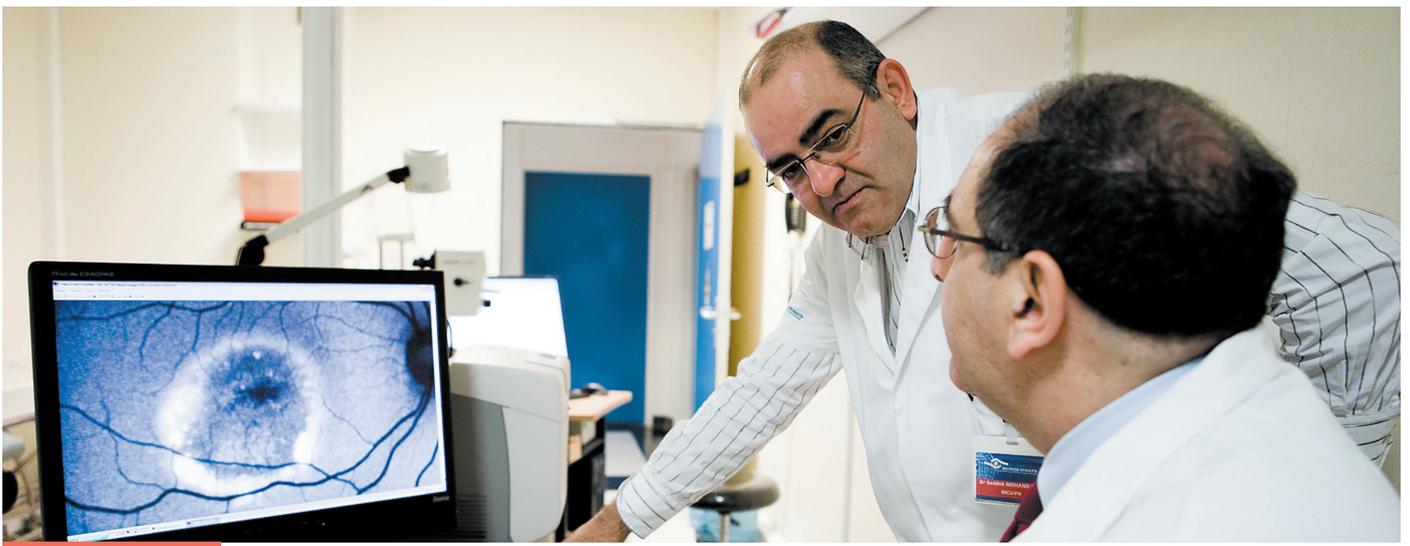
Depuis environ 10 ans, le séquençage haut débit de nouvelle génération a pris un essor considérable et est devenu la technique de référence dans la caractérisation génétique d'une maladie génétique. Cette technique consiste dans un même test à lire simultanément le code de plusieurs gènes. Notre équipe fut d'ailleurs la première en France à appliquer ces nouvelles technologies afin d'étudier simultanément plus de 250 gènes impliqués dans les maladies rétiniennes. Ces techniques peuvent s'étendre à l'ensemble des gènes exprimés dans le corps humain (environ 35.000), ce qu'on appelle l'*analyse de l'exome entier*, voire à l'ensemble du patrimoine génétique d'un individu, ou analyse du génome. Ces dernières techniques, beaucoup plus complexes et coûteuses, ont l'avantage de pouvoir identifier de nouveaux gènes impliqués dans ces maladies.

### Analyse phénotype/génotype

Nous sommes actuellement à une époque très enthousiasmante où convergent le développement des essais thérapeutiques et les performances des outils de la génétique. Dans ce contexte, et pour un accès plus rapide aux traitements, il apparaît essentiel d'obtenir la meilleure caractérisation possible de la maladie tant sur le plan ophtalmologique (appelée **phénotypage**), que sur le plan génétique (appelée **génotypage**). Depuis la labellisation du Centre de Maladies Rares, au milieu des années 2000, sous l'égide du Pr. Sahel, une large cohorte de plus de 10.000 patients atteints de formes variées de maladies rétiniennes héréditaires, a été assemblée et suivie régulièrement. Le centre est doté des outils d'examen ophtalmologiques les plus modernes afin d'évaluer précisément, d'une part la fonction visuelle des patients (mesure

de l'acuité visuelle, étude du champ visuel, de la vision des couleurs, enregistrement de l'activité électrique de la rétine en réponse aux flashes par l'électrorétinogramme), d'autre part l'anatomie précise de leur rétine (analyse des couches fines de la rétine par la tomographie en cohérence optique image de l'autofluorescence, analyse des cellules de la rétine par optique adaptative). Le suivi précis de chaque maladie a pour objectif de produire une modélisation presque mathématique de sa progression. En complément de ce suivi ophtalmologique précis, chaque patient est invité à participer à notre programme de recherche génétique, afin d'identifier la modification génétique en cause. Ceci est déterminant pour participer à certains essais ciblés sur une cause génétique précise. Nous avons ainsi appliqué le séquençage haut débit analysant tous les gènes de maladies héréditaires à près de 4000 individus. Ceci nous fournit des informations pertinentes sur la fréquence de chaque défaut génétique

(données épidémiologiques) et sur des marqueurs génétiques associés à la sévérité ou de la variabilité de la maladie (corrélation génotype-phénotype) utiles pour la thérapie. Ces corrélations sont ensuite essentielles pour sélectionner les meilleurs candidats pour participer aux essais thérapeutiques (voir article ci-dessous). Lorsque la mutation n'est pas identifiée sur un gène déjà associé à la maladie, notre équipe conduit des analyses de l'exome ou du génome entier. Nous avons ainsi identifié 6 nouveaux gènes associés aux maladies rétinienne héréditaires. La découverte d'un nouveau gène associé à une maladie se poursuit à l'Institut de la Vision par l'étude de sa fonction et la modélisation de la maladie à partir de cellules souches dérivées de biopsie de peau de patients. L'objectif de ces recherches est, outre la compréhension de la maladie, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour le développement de traitements innovants.



©CNRS Photothèque/Céline Anaya Gautier

## Le Centre d'Investigation Clinique (CIC)

Par le Dr Saddek Mohand-Said

Un des axes majeurs de recherche de notre équipe cible les dystrophies rétinienne héréditaires. Grâce à l'expertise dans la prise en charge de ces affections, nous avons été

labellisés Centre de Référence Maladies Rares (CMR) en 2006. Les activités menées conjointement avec le Centre d'Investigation Clinique (CIC), coordonné par le Pr SAHEL, ont

permis de constituer la plus grande cohorte européenne de patients (10.000) atteints de dystrophies rétiniennes d'origine génétique, soit plus de 4500 familles. D'autres cohortes intégrant des patients atteints de maladies plus complexes comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), les neuropathies optiques, les pathologies vasculaires rétiniennes sont également suivies dans notre Centre.

Les études des corrélations phénotype-génotype (Voir article p. 4) permettent d'étudier l'histoire naturelle de la maladie chez différents groupes de patients en fonction du gène concerné et de la mutation en cause. Ces études sont indispensables pour sélectionner des patients éligibles pour des essais cliniques, en fonction du traitement testé ou du stade d'évolution visé. L'étude ProgStar a par exemple permis de suivre l'évolution de la maladie de Stargardt chez les patients, dont certains ont pu ensuite être intégrés dans l'essai clinique StarGen initié par Sanofi. De même, le suivi de la cohorte de patients atteints du syndrome de Usher a permis de définir des critères de jugement optimisés pour l'essai de thérapie génique UshStat ciblant les patients Usher de type 1b (gène Myosine7A). Par cette expertise en thérapie génique, le CIC/CMR a été le premier Centre en Europe à être certifié et autorisé à délivrer, dans le cadre de soins courants, un produit de thérapie génique, le Luxturna distribué par Novartis, pour les patients atteints d'amaurose congénitale de Leber, ou de rétinopathies pigmentaires liées à des mutations du gène RPE65. Les 2 premiers patients ont été traités dès fin 2018 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), puis 12 autres patients ont été pris en charge hors ATU, avec des résultats très encourageants en terme de récupération fonctionnelle. L'adossement de la plateforme Streetlab au CIC et sa collaboration dans le cadre de ce programme ont permis de déterminer, sur la base de tests de performance de tâches quotidiennes de vie, le bénéfice majeur apporté

par ce traitement, notamment sur les capacités à s'orienter et à se déplacer en condition de luminosité réduite. Sur une autre maladie rare, nous avons pu collaborer avec GenSight Biologics, start-up créée au sein de l'Institut de la Vision, pour évaluer l'efficacité de sa thérapie génique pour une forme de Neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). Notre contribution a porté sur l'élaboration des protocoles des différentes phases du développement clinique du produit et le recrutement de la majeure partie des patients ayant participé aux essais cliniques. Les résultats concluants ont conduit à l'obtention d'une ATU.

Le CIC a également joué un rôle important dans de nombreux programmes de développement de prothèses rétiniennes. Un grand nombre de patients atteints de dystrophies rétiniennes sont en effet à des stades très évolués, stades auxquels l'arrêt de la progression de la maladie ne suffit pas. Une substitution ou suppléance sensorielles par des prothèses rétiniennes, ou autres dispositifs médicaux, représentent la seule alternative dans ces cas. Nous avons été pionniers en Europe, en collaboration avec une équipe de Genève, à valider la première prothèse rétinienne ARGUS II (Second Sight, USA). Nous avons ensuite coordonné une étude internationale autour d'une nouvelle prothèse rétinienne (IRIS2) développée par Pixium Vision. Plus récemment encore, le CIC a mené la première étude démontrant la fonctionnalité et la sécurité des prothèses rétiniennes PRIMA de Pixium Vision sur des patients atteints de DMLA (Voir actualités p. 3). Une collaboration étroite avec le promoteur de cette prothèse est en cours pour la préparation des phases suivantes menant à la commercialisation de cet implant.

La qualité des cohortes constituées au CIC a ainsi permis de porter notre recherche translationnelle au meilleur niveau international, avec des premières mondiales pour les approches thérapeutiques ou réhabilitatrices innovantes.

## ILS NOUS SOUTIENNENT et nous expliquent pourquoi

### Sans fleur ni couronne



Un de nos donateurs a initié une démarche originale pour soutenir les programmes de recherche menés par la Fondation Voir & Entendre :

« De son vivant, notre mère nous répétait souvent qu'elle ne souhaitait pas recevoir de couronnes ni de fleurs lors

de ses funérailles, préférant que ses proches versent un don au profit d'une cause choisie par la famille du défunt. » témoigne Jean-Luc Sabau l'un de ses enfants et donateur.

Notre père a souhaité répéter le geste de son épouse en remplaçant les fleurs par des dons au profit de la lutte contre le glaucome qui affecte un de ses enfants.

Ce bel exemple, qui nous touche par sa générosité et sa simplicité, est une possibilité qui est offerte à chacun d'entre nous de contribuer au financement des projets de recherche d'intérêt général menés par l'Institut de la Vision : substituer par un don l'achat de fleurs lors des obsèques d'une personne. Et, si le don n'est pas anonyme, il ouvrira droit à une réduction d'impôt. Renseignements au 01.53.46.26.07.



### s'engage à nos côtés !

Parce qu'investir dans la recherche c'est améliorer la santé de toute la société, Optic 2000 est mécène de l'Institut de la Vision depuis 2009. Un soutien pérenne qui répond pleinement aux engagements de l'enseigne.

La coopérative Optic 2000 a choisi de soutenir un lieu qui favorise le partage entre chercheurs, médecins et industriels, au sein duquel elle a pu trouver sa place. Les projets développés par les équipes de l'Institut de la Vision, notamment sur les déficiences sensorielles et les pathologies oculaires, rejoignent l'objectif poursuivi par l'enseigne. Chaque jour, Optic 2000 s'engage à apporter des solutions visuelles adaptées à chacun et à accompagner les personnes malvoyantes. Depuis plus de 10 ans, Optic 2000 a ainsi créé des centres d'orientation gratuits pour les personnes en situation d'handicap visuel, les CECOM. Il en existe trois en France : à Paris, Lille et Besançon.

**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. **75%** de votre don est déductible de votre **IFI** dans la limite de 50 000€!

**POUR PLUS D'INFORMATION :**

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