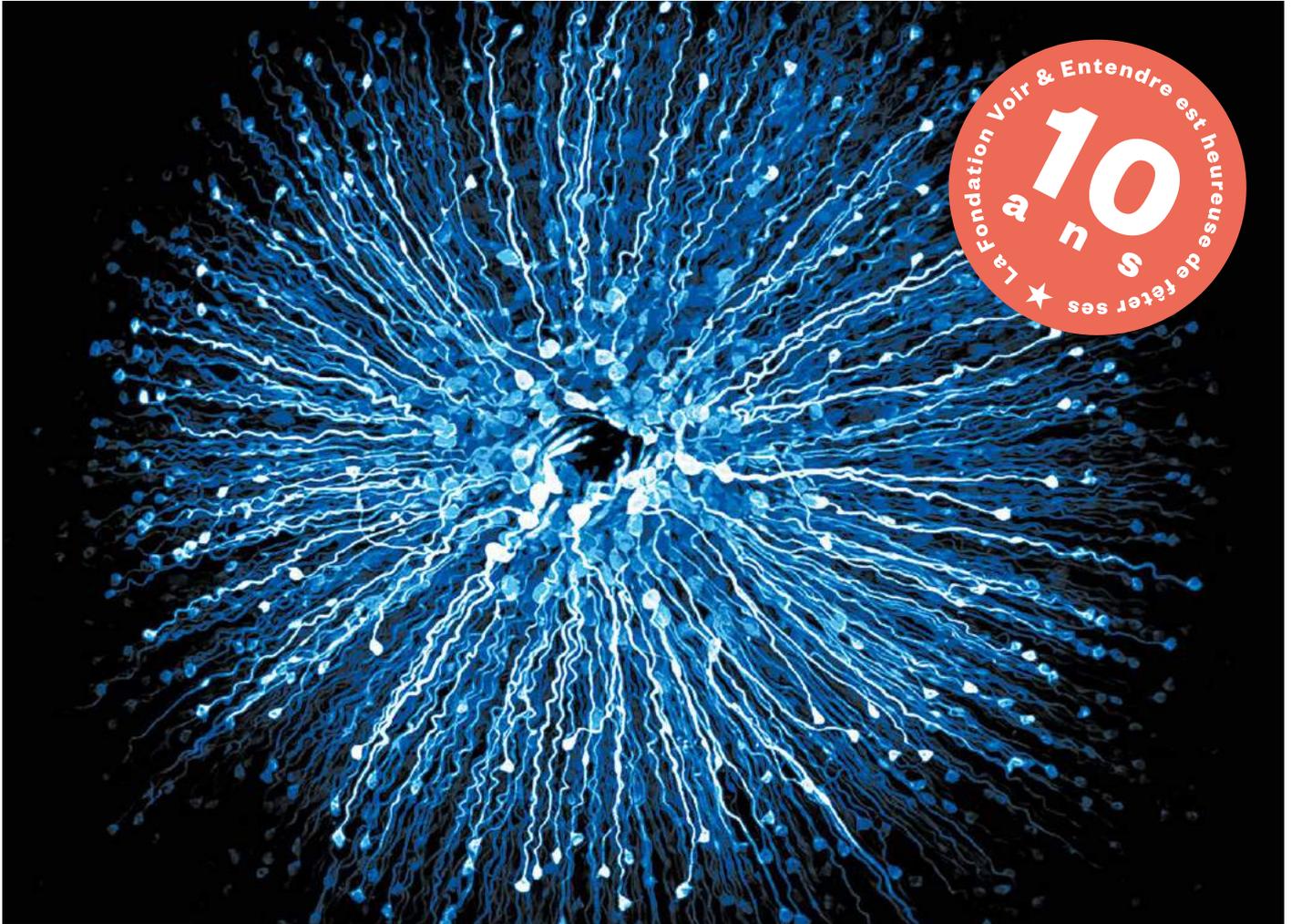


NEWSLETTER #12

AVRIL 18



ZOOM LA THÉRAPIE OPTOGÉNÉTIQUE :

P3/7

la restauration visuelle grâce à une protéine d'algue



GÉNÉROSITÉ !

P8

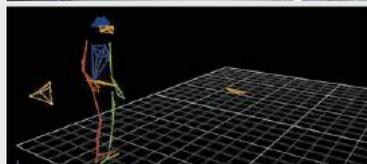
Découvrez les personnes et les entreprises qui nous soutiennent jour après jour pour faire reculer les handicaps sensoriels de la vision et de l'audition. Ce mois-ci :

- Dimitri Delannoy, participant au semi-marathon 2018 de Paris au profit de la Fondation Voir & Entendre
- www.entrefleuristes.com, partenaire de l'Institut de la Vision

Retentissement du glaucome sur la vie quotidienne

En 2016, le **projet Handi-Glaucome**, conduit par l'Institut de la Vision et le service d'ophtalmologie du Pr Baudouin au CHNO des Quinze-Vingts, a reçu un financement de la Fondation Visio et de l'action sociale de KLESIA afin d'évaluer le retentissement du handicap visuel lié à la neuropathie optique glaucomateuse sur la qualité de vie. Ce projet ambitieux dirigé par le Pr Labbé a pour but de développer des tests standardisés reproduisant des activités de la vie quotidienne et permettant de mettre en évidence les stratégies de compensation motrice des patients glaucomateux. Ces stratégies ont été évaluées au cours d'exercices de saisie d'objets, de locomotion, d'évitement d'obstacle et de conduite automobile sur simulateur au sein des plateformes de Streetlab à l'Institut de la Vision, à l'aide d'outils de capture du mouvement.

Une 1^{ère} étude a montré les limites des tests d'évaluation aujourd'hui utilisés en pratique clinique, mais aussi l'importance de la luminosité pour la réalisation de ces tâches. La 2^{nde} étude, actuellement en cours, permettra de mieux comprendre les adaptations motrices permettant aux patients glaucomateux de conserver une bonne autonomie malgré une perte du champ visuel, et d'améliorer ce type de stratégies pour les patients glaucomateux ainsi que pour tous les patients déficients visuels.



Journée Usher info

La 2^{ème} Journée Usher Info a eu lieu le 24 février dernier à l'Hôpital des Quinze-Vingts. Organisée par la Fondation Agir pour l'Audition et la Fondation Voir & Entendre dans le cadre du projet Light4deaf, cette journée a permis de faire un point sur la recherche sur le Syndrome de Usher, forme la plus fréquente de surditocécité héréditaire. Chercheurs, médecins et associations étaient présents pour présenter et répondre aux questions du public.

→ En savoir + : www.usherinfo.fr



Un semi-marathon solidaire

Pour la 1^{ère} fois cette année, la Fondation Voir & Entendre et l'Institut de la Vision ont été représentés au Semi-Marathon de Paris ! Cinq personnes se sont engagées dans la course, sous nos couleurs, le 4 mars dernier. Ensemble, ils ont réuni 4 447 € pour la recherche sur les maladies de la vision. Un grand merci !

→ Lire le témoignage page 8

Fin 2017 et début 2018 ont été riches en distinctions pour les chercheurs de l'Institut de la vision !

Isabelle Audo, nommée présidente de la Société de Génétique Ophtalmologique Francophone (nov. 2017)

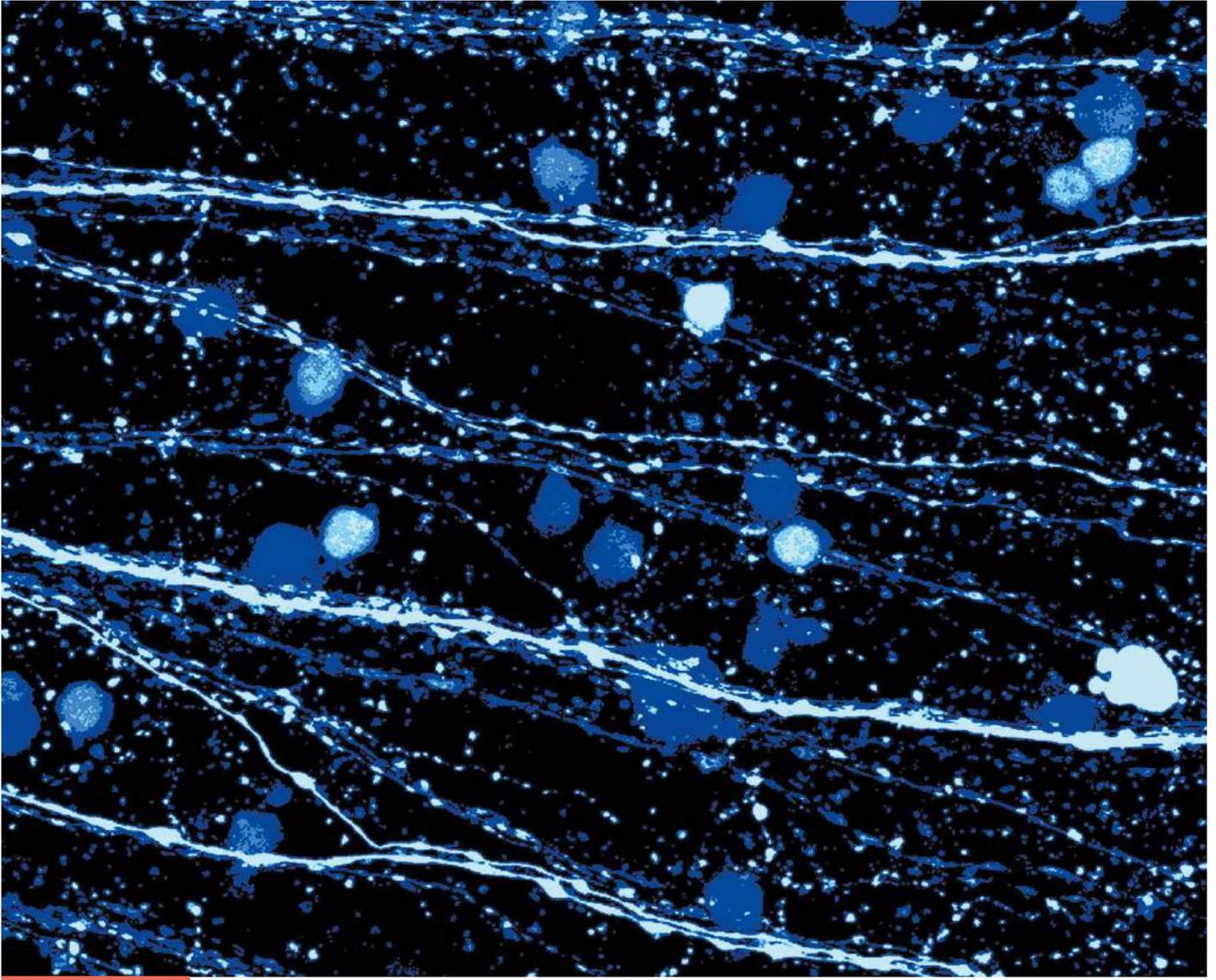
Romain Brette, Prix Émergence Scientifique 2017 de la Fondation Pour l'Audition (sep. 2017)

Alain Chédotal, Prix de la Recherche Inserm (nov. 2017), élu à l'Académie des Sciences (déc. 2017)

Hanan Khabou, 1^{er} prix du concours photo de l'European Vision Institute (août 2017)

José-Alain Sahel, élu à l'Académie nationale de Chirurgie (déc. 2017), promu Officier de l'Ordre de la Légion d'Honneur (jan. 2018)

LA THÉRAPIE OPTOGÉNÉTIQUE : la restauration visuelle grâce à une protéine d'algue



Cellules ganglionnaires de la rétine de souris © Hanen Khabou, Institut de la Vision.
Cette photo a obtenu le 2^{ème} prix du concours Arts et Sciences (Doc'Up, UPMC).

Depuis une dizaine d'années, le développement de l'optogénétique bouscule le monde des neurosciences. Cette technique, qui consiste à modifier génétiquement des neurones afin de les rendre sensibles à la lumière, permet d'étudier le fonctionnement du système nerveux central dans des conditions physiologiques mais aussi pathologiques, notamment au cours de maladies neurologiques comme celle de Parkinson. A l'Institut de la Vision, l'optogénétique est l'une des stratégies de restauration visuelle à l'étude, et l'une des plus originale : elle fait en effet appel à une protéine d'algue sensible à la lumière !



La rétine : un véritable petit cerveau

Les chercheurs considèrent la rétine comme un véritable petit cerveau : elle est en effet composée d'une multitude de neurones en charge de transformer l'information visuelle en messages nerveux envoyés au cerveau via le nerf optique.

Parmi ces neurones, les photorécepteurs, cônes et bâtonnets, perçoivent la lumière et la transforment en un signal électrique. Les cônes, très concentrés au centre de la rétine dans la zone appelée macula, réagissent à une importante variété de luminances et sont responsables de notre grande acuité visuelle centrale (lecture, reconnaissance des visages, vision des couleurs, etc.). Les bâtonnets, exclus de cette zone centrale, fonctionnent uniquement en condition d'obscurité.

Le système de perception de la lumière par les photorécepteurs est très complexe : le photorécepteur transforme la lumière perçue en courant électrique au niveau de sa membrane grâce à un ensemble des réactions biochimiques appelé « cascade de transduction », qui implique

l'action de plusieurs protéines. Cette cascade permet d'amplifier le signal pour nous rendre sensible à un photon de lumière. Les informations visuelles sont ensuite transmises via les neurones

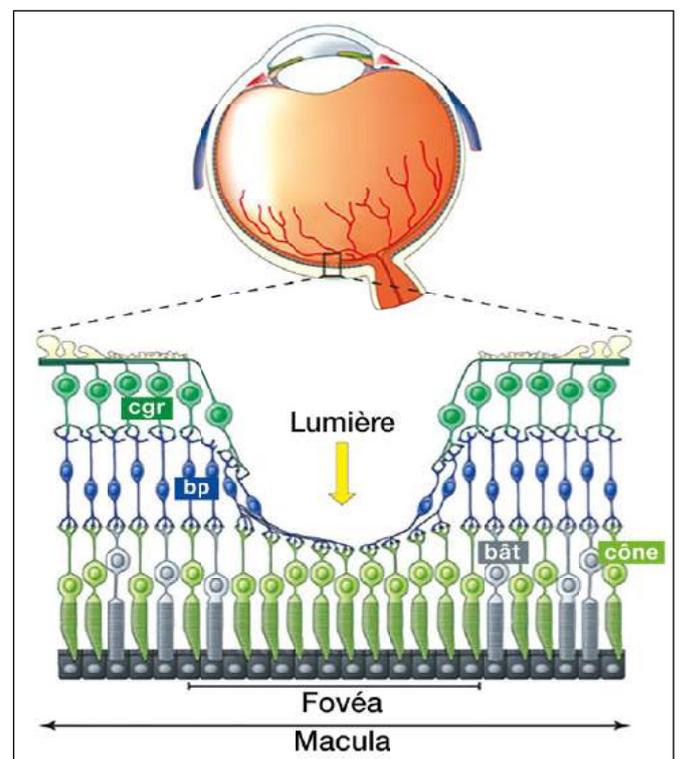


Schéma de la rétine © Arthur Planul

intermédiaires (cellules bipolaires, amacrines et horizontales) aux cellules ganglionnaires. Les axones de ces dernières forment le nerf optique, qui transmet les informations visuelles au cerveau. Cette complexité de la rétine permet de réaliser un traitement des informations visuelles avant même qu'elles ne soient transmises au cerveau.

Malheureusement, certaines maladies de la vision, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou la rétinopathie pigmentaire, entraînent la dégénérescence des photorécepteurs, qui ne sont alors plus en mesure de jouer leur rôle de « récepteur / transformateur » de l'information visuelle. Le processus de transmission de l'information visuelle et donc la vision des patients sont alors altérés.

Plusieurs approches thérapeutiques ou réparatrices innovantes sont en cours de développement à l'Institut de la Vision pour lutter contre de telles pathologies : rétine artificielle, thérapies génique et cellulaire, neuroprotection, etc. L'une d'entre elles est la thérapie optogénétique, une technique révolutionnaire qui consiste à modifier génétiquement des neurones afin qu'ils deviennent sensibles à la lumière grâce à l'expression d'une protéine d'algue unicellulaire photosensible. Il devient ainsi possible de transformer tout neurone en un « pseudo-photorécepteur » archaïque.

Appliqué au système visuel, cela pourrait permettre de remplacer les photorécepteurs naturels en rendant d'autres cellules de la rétine photosensibles et de rendre ainsi une certaine perception visuelle aux patients.

Comment ça marche ?

Des chercheurs ont découvert il y a une dizaine d'années qu'en présence de lumière, les algues unicellulaires produisent un courant électrique qui les propulse vers la source lumineuse. Ce processus est infiniment plus simple que celui

de la cascade de transduction qui se déroule dans les photorécepteurs, car il ne fait intervenir qu'une seule protéine au lieu d'une vingtaine. Les chercheurs ont donc eu l'idée d'utiliser cette protéine d'algue pour restaurer le système visuel. En effet, même quand les photorécepteurs de l'œil dégénèrent, il reste des neurones de la rétine qui pourraient capter le signal visuel et à nouveau le transmettre au cerveau.

Pour rendre un neurone photosensible et pouvoir le contrôler grâce à la lumière, les chercheurs commencent par extraire le code génétique de la protéine de l'algue unicellulaire pour l'introduire dans un vecteur viral de thérapie génique de type Virus Adéno-Associés (AAV). Ce vecteur viral est ensuite injecté dans l'œil du patient afin que le code génétique de la protéine pénètre puis s'exprime dans les neurones résiduels. L'expression de la protéine d'algue rendra les neurones photosensibles : ils pourront être activés ou désactivés par la lumière comme de véritables photorécepteurs !

Le chercheur Zhao Pan (Détroit, Etats-Unis) est le premier, en 2006, à avoir réussi à faire exprimer une protéine photosensible dans les cellules ganglionnaires d'une rétine de souris aveugle. Ses recherches ont confirmé que les cellules ganglionnaires génétiquement modifiées étaient devenues photosensibles et donc à priori en mesure d'envoyer des signaux électriques au cerveau en réponse à une stimulation lumineuse !

A l'Institut de la Vision

A l'Institut de la Vision, les équipes de José-Alain Sahel, Serge Picaud, Deniz Dalka, Jens Duebel et Valentina Emiliani travaillent ensemble au développement de la thérapie optogénétique appliquée à la rétine. L'objectif final n'est pas de restaurer une vision complète, mais de redonner aux patients aveugles une certaine autonomie,

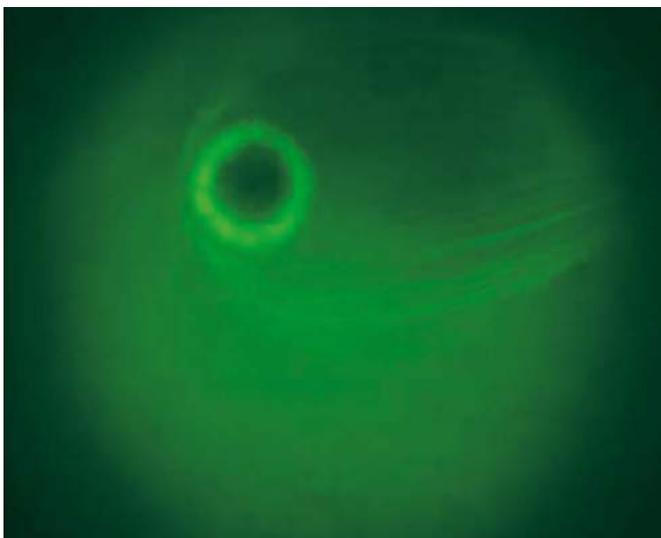
par exemple en leur permettant de lire sur un écran. Plusieurs pistes sont en cours d'évaluation :

→ **L'optogénétique appliquée aux cellules ganglionnaires de la rétine :**

Après avoir démontré l'efficacité de la thérapie optogénétique chez des modèles rongeurs aveugles, les chercheurs de l'Institut de la Vision ont posé la question du transfert de cette approche en clinique humaine. Les rongeurs étant relativement différents de l'homme tant dans la structure de la rétine que d'un point de vue immunitaire, les chercheurs ont choisi d'évaluer l'effet de la thérapie optogénétique sur l'œil de primates non-humains. En effet, la rétine de ces animaux est très proche de celle de l'homme avec en particulier une macula.

Cela a permis trois observations importantes :

- Les chercheurs ont étudié la localisation de l'expression de la protéine d'algue dans la rétine. Chez le primate non-humain, la protéine photosensible s'exprime uniquement dans les cellules ganglionnaires situées dans une zone périmaculaire (à la périphérie de la macula) alors que chez la souris, l'expression était répartie sur toute la rétine. Cette localisation est particulièrement intéressante puisque



Anneau maculaire © Céline Nouvel-Jaillard, Institut de la Vision

cette zone est la plus importante pour notre perception visuelle !

- Les chercheurs ont ensuite mesuré l'activité électrique des cellules ganglionnaires exprimant la protéine d'algue. Ils ont montré que ces cellules ganglionnaires répondent à la lumière uniquement lorsque son intensité est très forte, correspondant à la lumière au soleil en été. Ce type d'intensité n'étant pas présente dans la vie quotidienne, les patients devront porter des lunettes spécifiques projetant de telles intensités sur la rétine.
- Enfin, les chercheurs ont analysé si l'expression de la protéine d'algue à la surface des cellules induit une réaction inflammatoire conduisant à l'élimination des cellules considérées comme étrangères. Les résultats ne montrent aucune réaction inflammatoire majeure : la protéine d'algue n'est pas rejetée par l'organisme du mammifère.

Ces résultats ont contribué à la demande d'autorisation d'essais cliniques par la société Gensight Biologics. Si les essais cliniques dans le service du Pr Sahel au centre National d'Ophtalmologie des XV-XX ne sont pas encore autorisés par les autorités françaises, les autorités réglementaires au Royaume Uni ont déjà donné leur accord. Ces essais cliniques concernent les patients ayant perdu la vue suite à une rétinopathie pigmentaire. Ils devraient permettre d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie optogénétique pour la restauration visuelle.

→ **Réactiver les photorécepteurs dormants**

En 2010, le Dr Roska (Bâle, Suisse) et les chercheurs de l'Institut de la Vision, notamment le Dr Picaud et le Pr Sahel, avaient constaté que des patients atteints de rétinopathie pigmentaire pouvaient être aveugles bien qu'ils leur restent des photorécepteurs. Ces photorécepteurs dits « dormants » ont perdu leur capacité de répondre à la lumière. Leur réactivation par

thérapie optogénétique pourrait procurer une bien meilleure vision que l'activation des cellules ganglionnaires. Les premiers résultats de ces recherches sur des souris aveugles ont été publiés dans le prestigieux journal Science : les photorécepteurs ainsi réactivés permettent de retrouver des performances aussi complexes que la sensibilité directionnelle au mouvement !

A l'Institut de la Vision, les chercheurs et principalement Deniz Dalkara ont poursuivi ces recherches pour permettre le transfert de cette approche en clinique humaine. Ils ont ainsi trouvé les conditions pour exprimer l'une de ces protéines photosensibles dans les photorécepteurs de la rétine de primate non-humains. Ces résultats très récents ouvrent la voie pour une translation à l'homme dans un futur proche.

→ Voir sans la rétine en activant les neurones du cortex visuel

Le tout récent projet CorticalSight, coordonné par le Pr José-Alain Sahel et Serge Picaud, réunit un consortium de partenaires académiques (Université de Stanford, Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, CEA - Leti) et industriels (GenSight Biologics, Chronocam et Inscopix) autour des chercheurs de l'Institut de la Vision. Son objectif est ambitieux : il s'agit

de développer un système capable de restaurer la vision par stimulation optogénétique du cortex visuel. Cette stratégie s'adresse à des personnes ayant perdu tout lien œil - cerveau suite à la perte des cellules ganglionnaires de la rétine. Cette dégénérescence peut être la conséquence d'un glaucome, d'une rétinopathie diabétique, d'une neuropathie optique ou d'un accident ayant endommagé le nerf optique. L'activation des neurones du cerveau serait obtenue optiquement après l'introduction par thérapie génique dans ces neurones d'une protéine d'algue photosensible. Cette stratégie thérapeutique implique également un dispositif en deux parties comportant d'une part une caméra sur des lunettes filmant l'environnement direct du patient en haute résolution et d'autre part un système implanté au niveau du cerveau qui transforme les informations visuelles en signaux lumineux activant les neurones qui expriment l'opsine d'algue. Ce projet d'ampleur internationale a retenu l'intérêt de la prestigieuse Defense Advanced Research Projects Agency américaine (la DARPA) qui lui a accordé un soutien financier sans précédent ! L'objectif des chercheurs est de pouvoir débiter les essais cliniques chez l'homme à la fin de ce projet préclinique expérimental.

Ouverture d'un nouveau département à l'Institut

Début 2018, Valentina Emiliani (Université Paris Descartes, CNRS), chercheuse de renommée internationale, a rejoint l'Institut de la Vision pour y créer le Département de Photonique. Elle propose d'étudier les circuits visuels en combinant l'optogénétique avec l'illumination holographique : cette méthode développée par son équipe permet de concentrer la lumière non plus sur un type de neurones dans son ensemble, mais sur un seul neurone, ou un groupe choisi par l'expérimentateur. A l'Institut de la Vision, cette approche sera utilisée pour l'étude de deux circuits visuels : la rétine et le cortex visuel. Dans les deux cas, l'illumination holographique permettra de cartographier la connectivité fonctionnelle des deux circuits avec une précision sans précédent ! L'équipe de Gilles Tessier, principalement dédiée au développement de nouvelles techniques de microscopie et à leurs applications en biologie, chimie, physique et ophtalmologie, a également intégré le Département de Photonique en 2018.

ILS NOUS SOUTIENNENT et nous expliquent pourquoi



Dimitri Delannoy,
Participant
au semi-marathon
de Paris au profit
de la Fondation
Voir & Entendre

« Coureur occasionnel, j'ai voulu pour la première fois participer à une grande course le 4 mars dernier : le semi-marathon de Paris.

Et à cette occasion, j'ai décidé d'associer l'utile à l'agréable en m'improvisant collecteur de fonds pour la Fondation Voir & Entendre, via une plateforme de dons en ligne. Les recherches menées à l'Institut de la Vision me tiennent à cœur, car dans ma famille plusieurs personnes sont atteintes d'une maladie rare et cécitante appelée rétinite pigmentaire. Un double défi donc !

Et l'aventure a été très belle : cette quête a été un grand succès grâce à la générosité de proches et de moins proches, touchés de près ou de loin par des pathologies pour lesquelles la recherche a besoin de soutien. Et passer la ligne d'arrivée après 21 km de course en plein Paris m'a apporté une grande fierté !

Je suis reconnaissant à celles et ceux qui se sont investis dans le projet et ont permis de faire rayonner un peu plus l'image de l'Institut de la Vision. »



Le site Internet **www.entrefleuristes.com** souhaite faciliter la relation entre les fleuristes et le grand public. Par amour de la fleur et de l'artisanat, nous n'y proposons que des produits de qualité et favorisons un service irréprochable. Entrefleuristes veut également sensibiliser le public à l'importance du respect des saisons : acheter des fleurs de saison permet, en plus de bénéficier d'un prix intéressant, d'accomplir un acte écologique (réduction du chauffage des serres et du transport).

Notre partenariat avec la Fondation Voir & Entendre est fondé sur de vraies valeurs : l'amour du métier, la qualité, le respect de la profession, la générosité via un produit partage, le développement durable et l'amitié. Nous sommes admiratifs de l'engagement et des moyens que la Fondation Voir & Entendre se donne pour soutenir la recherche sur les maladies de la vision et de l'audition.

C'est pour cela que la Fondation Voir & Entendre fait partie de nos trois associations partenaires : en la choisissant lors de vos achats, 50 cts lui seront reversés par bouquet livré !

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
(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
Tel : 01 53 46 26 07