INSTITUT DE LA VISION PARIS

PLUS VITE LA VUE

DOSSIER DE PRESSE **AVRIL 2026**

Demain, verra-t-on avec les sons ?

L'Institut de la Vision explore deux stratégies pour restaurer la vision avec des ultrasons

Table des matières

1) Le défi de la restauration visuelle 2
La perte de vue : un enjeu mondial 2
Restaurer la vue, une utopie ? 2
Encadré : L'Institut de la Vision 3
2) D'une onde à l'autre, le pari de l'Institut de la Vision 3
INFOGRAPHIE : Le modèle translationnel de l'Institut de la Vision 4
3) La saga des implants rétiniens à l'Institut de la Vision 5
PRIMAvera, la réussite du modèle translationnel 5
Penser la nouvelle génération d'implants 7
La rupture photoacoustique 8
4) La restauration visuelle par des approches génétiques 9
La thérapie optogénétique : première mondiale 9
Contourner le nerf optique, l'équation impossible ? 10
Vers une interface sonogénétique cerveau-machine 12
Encadré : Un travail collectif, du fondamental à l'appliqué 12

1) Le défi de la restauration visuelle

La perte de vue : un enjeu mondial

En France, près de 1,7 million de personnes vivent avec une déficience visuelle, soit 2,9% de la population. Ce chiffre est appelé à grandir : d'ici 2050, la cécité et la malvoyance auront doublé à travers le monde. Cette augmentation est portée par le vieillissement de la population et les maladies associées, notamment la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA - 8 millions de patients atteints de cécité) et le glaucome (3,6 millions de patients atteints de cécité). D'autres pathologies, comme les rétinopathies diabétiques, pigmentaires, ou certaines maladies rares, s'ajoutent aux affections pour lesquelles il n'existe pas de solutions curatives. Les avancées scientifiques et médicales permettent d'envisager dans un avenir proche de ralentir la progression de la majorité des maladies de la vision, mais la restaurer après la perte de fonction, même partiellement, relève encore du domaine de la recherche. Partout dans le monde des équipes scientifiques et médicales font avancer la connaissance, mais l'espoir d'une restauration visuelle complète se heurte à des obstacles majeurs, qu'ils soient d'ordre technologiques ou liés à la complexité biologique de l'œil et du cerveau humain.

Restaurer la vue, une utopie ?

Habituellement comparé à une caméra numérique, l'œil humain est bien plus élaboré, notamment dans son traitement de l'information visuelle, comme s'il était doté d'un système de compression d'images très puissant. Si les photorécepteurs mesurent en continu les variations d'intensités lumineuses, les informations envoyées au cerveau sont décomposées en une trentaine de canaux d'informations différents sur les mouvements verticaux, horizontaux en zoom, la vitesse des mouvements, les couleurs, les contrastes au bord des objets… C'est ensuite dans notre cerveau, plus précisément dans le cortex visuel, que l'information visuelle est reconstituée en une image interprétable. Ce traitement de l'information est effectué par nos neurones biologiques avec une efficacité inégalée en termes de volume de donnée et de consommation d'énergie.

La complexité du système visuel est telle qu'à la question : « comment voit-on ? », la science ne permet pas encore d'apporter une réponse exhaustive. Néanmoins, notre connaissance du système visuel avance à pas de géant. Les chercheurs de l'Institut de la vision modélisent par exemple grâce à l'Intelligence Artificielle les circuits de neurones biologiques sous forme de réseaux de neurones numériques, pour comprendre comment ils opèrent ces calculs si complexes. Ils savent également comment stimuler les cellules de la rétine ou du cortex visuel pour questionner le fonctionnement du système visuel. Comprendre notre perception visuelle du monde est essentiel, car cette compréhension pourra nourrir le développement de systèmes de vision artificielle pour les malvoyants et aveugles.

La complexité du système visuel augmente encore lorsqu'on s'intéresse aux pathologies de la vision. Selon les cellules touchées par la dégénérescence neuronale, la manière d'intervenir sera différente, liée à la structure du tissu ciblé. A l'heure actuelle, aucune stratégie de restauration visuelle ne saurait répondre à toutes les situations individuelles, ni garantir la restauration d'une vision permettant de se déplacer, de reconnaître des visages ou de lire un livre de poche. Une vision artificielle ne pourra pas jamais correspondre à une vision naturelle, mais elle pourra redonner une perception du monde suffisante pour recouvrir une partie de son autonomie. C'est ainsi que l'Institut de la Vision, après avoir amené l'implant PRIMA et la thérapie optogénétique en clinique poursuit le développement de deux nouvelles stratégies de restaurations visuelles qui aboutissent aujourd'hui à l'implant photoacoustique et à la thérapie sonogénétique.

Encadré : L'Institut de la Vision

L'Institut de la Vision est un centre de recherche fondamentale et appliquée dédié au système visuel et à ses pathologies. Sur son campus parisien, 300 experts de renommée mondiale en sciences, médecine et ingénierie, explorent la vue sous toutes ses dimensions pour faire émerger des découvertes scientifiques de rupture, et accélérer le développement de solutions thérapeutiques pour les patients. Structuré selon le modèle de la recherche translationnelle, au cœur d'un écosystème hospitalier, l'Institut de la Vision favorise les passages de la science aux soins via le développement de partenariats industriels ou la création de start-ups innovantes.

À l'approche de son 20e anniversaire, l'Institut de la Vision atteint un cap symbolique. Vingt ans : le temps long de la recherche, souvent nécessaire pour transformer une intuition fondamentale en solution tangible pour les patients. De la promesse de restauration visuelle portée par l'institut, plusieurs succès ont émergé, dont l'implant PRIMA, la thérapie génique et l'optogénétique. Ces réussites translationnelles témoignent de l'aboutissement d'un modèle arrivé à maturité, capable de faire émerger des innovations de rupture débouchant sur des essais cliniques et des applications concrètes qui changent la vie des malvoyants.

https://www.institut-vision.org

L'ensemble des activités et des projets de l'Institut de la Vision sont coordonnés par la Fondation Institut de la Vision au sein de l'IHU FOReSIGHT, en lien avec ses trois organismes de tutelle : Sorbonne Université, l'INSERM et le CNRS.

2) D'une onde à l'autre, le pari de l'Institut de la Vision

Voir, c'est transformer la lumière en perception. Les ondes lumineuses de notre environnement sont focalisées par l'œil, puis captées par les photorécepteurs de la

rétine. Elles sont alors converties en signaux électriques et chimiques qui transmettent l'information de cellule en cellule, à travers le nerf optique, jusqu'au cerveau. Là, dans le cortex visuel, l'information visuelle est réassemblée, traitée, pour donner à voir une image complète avec toutes les émotions et possibilités qui lui sont associées.

Perdre la vue ou une partie de celle-ci est synonyme de perte d'autonomie, de qualité de vie et de handicap. De nombreuses avancées ont eu lieu dans l'accompagnement et la prise en charge des déficiences visuelles, mais perdre la vue reste une fatalité pour beaucoup de patients. Heureusement la recherche avance, en France et partout dans le monde. Grâce à l'expertise pionnière de l'Institut de la Vision, on sait désormais que restaurer une forme de vision fonctionnelle est possible. C'est ce qu'ont prouvés le succès des essais cliniques de l'implant rétinien PRIMA pour pallier la DMLA, ou encore de la thérapie optogénétique. L'espoir suscité par ces percées est immense, mais des progrès sont encore nécessaires pour apporter une solution à l'ensemble des patients ayant perdu leurs photorécepteurs. De plus, actuellement, aucune de ces stratégies ne permet de prendre en charge les patients qui perdent le lien œil-cerveau en cas d'atrophie du nerf optique, comme dans le glaucome ou la rétinopathie diabétique. D'autres ruptures thérapeutiques sont donc indispensables pour envisager des formes de restauration visuelle adaptées pour toutes les maladies de la vision.

Pour restaurer la capacité à transformer la lumière en perception, l'Institut de la Vision mise sur un nouvel intermédiaire, d'autres ondes dont les interactions avec le système visuel peuvent sembler contre-intuitives : les ultrasons. Ces derniers présentent plusieurs avantages. D'abord, ils traversent mieux les tissus biologiques que la lumière, permettant d'aller stimuler de nombreux types de cellules sans être invasif. L'échographie prénatale, qui repose sur les ultrasons, est un exemple parlant de la pénétration des ultrasons dans le corps humain. De plus, leur manipulation à haute fréquence permet d'atteindre une résolution spatiale et temporelle compatible avec la vision.

A l'Institut de la Vision, deux stratégies thérapeutiques fondées sur les ultrasons sont à l'étude. D'abord, un implant rétinien photoacoustique, qui transforme la lumière en ultrasons pour venir stimuler mécaniquement la rétine lorsque ses photorécepteurs ne sont plus fonctionnels. Ensuite la thérapie sonogénétique, ou la projection d'une image ultrasonore sur le cortex visuel après avoir rendus les neurones corticaux sensibles aux ultrasons. Ces stratégies innovantes reposent sur une recherche partenariale d'exception avec des collègues académiques comme Mickael Tanter, spécialiste mondial des ultrasons pour la médecine, ou des partenaires industriels de l'Institut de la Vision comme la start-up Axorus.

INFOGRAPHIE : Le modèle translationnel de l'Institut de la Vision

- Un cercle vertueux : ➔Identifier les besoins des patients ➔ Créer de nouvelles technologies ➔ Evaluer le bénéfice ➔
- Un écosystème qui accélère chaque étape : recherche fondamentale et clinique / partenaires académiques, industriels et hospitaliers / création de start-ups et valorisation des innovations

Face à l'enjeu grandissant de la perte de vue, l'Institut de la Vision fait le choix d'aller au-delà de ses réussites, de dépasser leurs limites et d'ouvrir de nouvelles voies. Passer d'une onde à l'autre est un défi scientifique et technique, que les chercheurs de l'Institut de la Vision relèveront grâce à leur expertise internationalement reconnue et à leur écosystème solide. La recherche avance, elle accélère, pour que perdre la vue ne soit plus une fatalité.

3) La saga des implants rétiniens à l'Institut de la Vision

PRIMAvera, la réussite du modèle translationnel

Dès la fin des années 90 avec la miniaturisation des appareils électroniques, chercheurs et industriels se sont inspirés du succès des implants cochléaires pour s'attaquer à la restauration visuelle, et créer des dispositifs électroniques implantés dans l'œil, visant à remplacer les photorécepteurs défaillants pour stimuler directement les neurones encore fonctionnels de la rétine. En dépit de beaux succès en Allemagne et aux Etats-Unis, avec la commercialisation de deux implants dans les années 2010, la production s'est arrêtée à l'aube des années 2020. Si ces implants rétiniens de première génération induisaient bien une perception visuelle, quoique limitée, chez des patients atteints de rétinopathies pigmentaires, les technologies employées impliquaient des chirurgies lourdes, des batteries et des fils extérieurs.

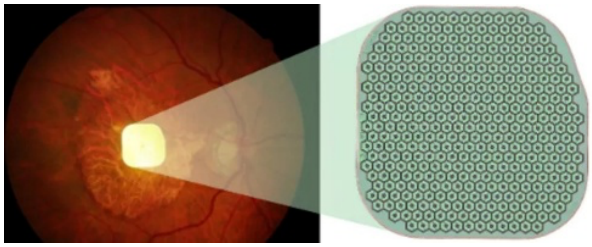
Ces contraintes rapidement identifiées ont poussé José-Alain Sahel, futur fondateur de l'Institut de la Vision, Serge Picaud et le Professeur Avinoam Safran de l'Université de Genève, à se lancer dans la conception de nouveaux types d'implants. Pour concrétiser le plus rapidement possible ce projet, José-Alain Sahel et Serge Picaud ont rassemblé autour d'eux tous les acteurs d'un nouvel écosystème : médecins, chercheurs, ingénieurs, investisseurs créant l'entreprise Pixium Vision. Le cap technique a été franchi en 2012 grâce au Pr Daniel Palenker, de l'Université de Stanford qui a produit un mini panneau solaire formé de capteurs photovoltaïques en nid d'abeille, stimulés à distance par lumière infrarouge. Contrairement à tout ce qui existait jusque-là, cet implant est autonome, sans fil puisque le faisceau infrarouge apporte à la fois l'image et l'énergie nécessaire au fonctionnement de l'implant. Serge Picaud et son équipe ont démontré la fonctionnalité in vivo de ces puces et leur non

toxicité[1], tandis que la société Pixium Vision a adapté cet implant dans un format compatible pour des essais cliniques.

Après des premiers résultats positifs sur 4 patients français, l'étude clinique PRIMAvera[2] lancée en 2020 marque un tournant décisif. Menée dans 17 hôpitaux en France et à l'international, elle a permis d'implanter 38 patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Son objectif : démontrer, en conditions réelles, la pertinence de l'implant PRIMA — et, au-delà, la possibilité du déploiement international de cette approche développée par une start-up de l'Institut de la Vision.

La technique de chirurgie mise au point par le Dr Yannick Le Mer, chirurgien à la Fondation Rothschild, s'est avérée plus simple que pour les implants précédents et plus rapide de plusieurs heures. Les risques opératoires ont ainsi été réduits, et aucun effet indésirable à long terme n'a été enregistré à ce jour. Mieux, les patients peuvent fusionner leur vision centrale artificielle avec la vision naturelle périphérique qui peut subsister avec la DMLA. Fin 2025, au moment de la publication de l'essai clinique, 80% des patients présentaient une amélioration de leur capacité de lecture, de deux à trois lignes à l'échelle ETDRS (le tableau à lettre des ophtalmologues). L'ajout d'un zoom digital dans le convertisseur d'images permettait d'atteindre un gain moyen de 5 lignes (ou 25 lettres) avec la possibilité pour certains patients de lire des textes.

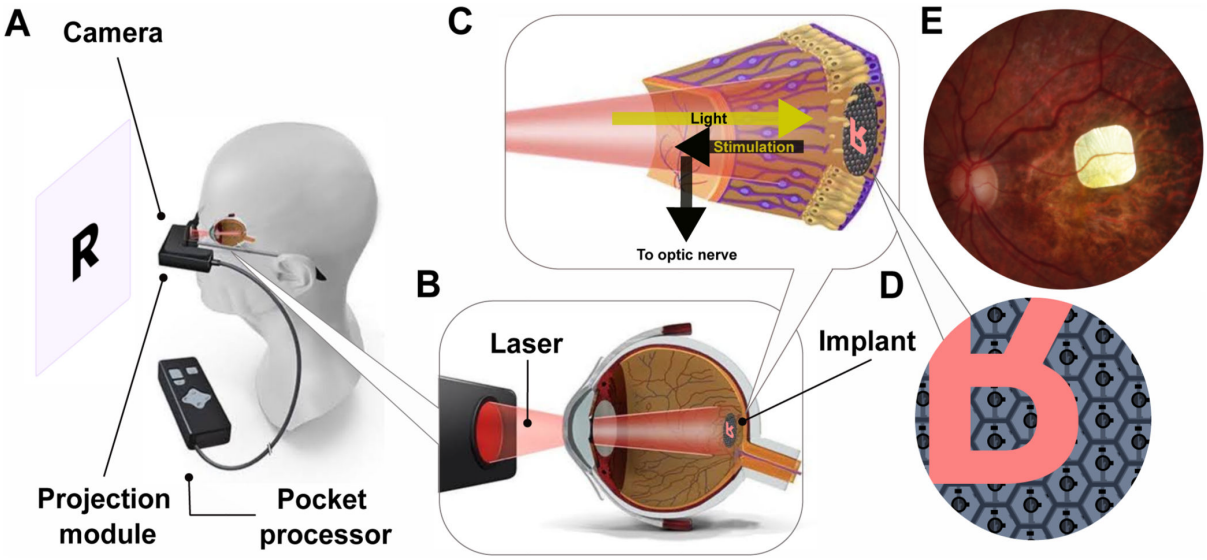
Ce succès repose sur une série de choix structurants : la technologie employée, la position de l'implant dans l'œil, ainsi que le profil des patients sélectionnés. Il s'appuie également sur un travail préclinique approfondi mené en amont à l'Institut de la Vision. Si les patients retrouvent une forme de perception visuelle, le bénéfice concret en termes de qualité de vie reste variable. Il dépend notamment de la rééducation, souvent longue et exigeante, de l'appropriation de l'outil par les patients. Reste une avancée majeure : la preuve qu'un signal électronique peut être interprété par le cerveau comme une information visuelle.



PRIMA implanté sous la rétine humaine (à gauche) et agrandissement de l'implant (à droite). L'implant PRIMA (partie illuminée au centre) mesure 4 mm²- environ la taille d'une tête d'épingle - et 30 µm d'épaisseur — soit la moitié de l'épaisseur d'un cheveu humain.

[1] Lien vers l'étude préclinique : https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02505613v1 ; https://doi.org/10.1038/s41551-019-0484-2

[2] Lien vers l'étude clinique PRIMAvera : https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2501396



A) Le dispositif PRIMA dans son ensemble ; B) Lumière infrarouge, issue de la traduction de la lettre observée en lumière, pénètre dans l'œil jusqu'à l'implant ; C) La lumière est convertie en impulsions électroniques par l'implant photovoltaïques. Les cellules ainsi stimulées amène l'information visuelle au cortex visuel via le nerf optique ; D) La lettre observée projetée sur l'implant photovoltaïque par illumination infrarouge ; E) Un fond d'œil avec le dispositif de restauration visuel implanté sous la rétine (carré lumineux).

Penser la nouvelle génération d'implants

Comme toutes les autres rétines artificielles utilisant des capteurs photovoltaïques, l'implant PRIMA se heurte à un problème de résolution spatiale et de nombre d'électrodes, qui forment les « pixels » du signal visuel. Chacune des 378 électrodes de l'implant a une taille de 0,1mm, couvrant au total environ 4 mm^2, là où une restauration précise de la vision humaine nécessiterait une résolution spatiale inférieure à 0,02 mm avec au moins un millier de « pixels ». En effet, l'idéal serait de couvrir une surface de 24 mm^2 ce qui correspondrait à la macula, la zone qui nous permet de lire, reconnaître les visages ou conduire, grâce à sa densité exceptionnelle de photorécepteurs. Cette augmentation de taille nécessiterait de rendre les implants photovoltaïques souples pour qu'ils s'adaptent à la courbure de l'œil, ce que les électrodes et capteurs de l'implant ne permettent actuellement pas. Si un nouveau cycle translationnel va s'engager, avec l'objectif d'améliorer la technologie de l'implant PRIMA et d'étendre son indication à d'autres pathologies rétiniennes comme les rétinopathies pigmentaires, une rupture technologique sera nécessaire pour espérer des gains visuels supplémentaires.

Technologique, cette rupture est aussi conceptuelle : comment passer au-delà des contraintes des électrodes et capteurs photovoltaïques individualisés, qui limite par leur taille la résolution possible ? Si la taille des unités peut être réduite, elles devront devenir tridimensionnelles avec un risque d'endommager le tissu à la chirurgie, rendant encore plus difficile l'extension de la surface photosensible. La rupture passera donc

par l'augmentation de la résolution spatiale d'un ordre de grandeur, sur un matériau souple pouvant couvrir une plus grande surface.

La rupture photoacoustique

En 2021, dans le cadre des essais préparatoires sur la sonogénétique (voir partie 4), l'équipe de Serge Picaud a testé la réactivité des neurones de la rétine à la stimulation ultrasonore. Contre toute attente, la rétine s'est avérée naturellement sensible aux ultrasons. C'est la preuve que certaines cellules de la rétine peuvent transformer une pression mécanique, en l'occurrence les ondes acoustiques, en une information électrique interprétable par le cerveau. Ce phénomène de mécanosensibilité naturelle, décrit en 2012 dans la littérature scientifique, était resté dans l'oubli. Il est pourtant connu de tous qu'il suffit de se frotter les yeux pour percevoir des phosphènes, des points lumineux dans notre champ visuel. A l'issue de ce travail, une question émerge au sein de l'équipe : la rétine aveugle suite à la perte des photorécepteurs pourrait-elle conserver une mécanosensibilité utile pour le développement d'une restauration visuelle par ultrasons ?

Cette question a lancé le projet d'un implant d'un nouveau genre, basé sur la conversion des ondes lumineuses en ondes mécaniques. Ce phénomène bien connu des physiciens porte le nom de photoacoustique : un matériau absorbe l'énergie lumineuse, chauffe et se dilate localement, générant ensuite des ondes acoustiques. Pour passer de cet effet photoacoustique à une perception visuelle, l'Institut de la Vision et la société Axorus, déjà partenaires pour la recherche sur les implants, se sont associés à des spécialistes en photoacoustique de l'Université de Boston.

Ces derniers ont produit un premier implant photoacoustique, composé de suie de bougie encadrée par deux couches de polymère de silicone élastique et transparent, épais de quelques centaines de microns. Lorsqu'un laser infrarouge pulsé frappe l'implant, l'énergie lumineuse est absorbée par la couche de suie, puis convertie en une expansion et contraction thermique du polymère. Cette dilatation cyclique très rapide génère des ultrasons, un pulse acoustique de très haute fréquence qui se propage de part et d'autre de l'implant et interagit avec les cellules rétiniennes.

Cette nouvelle stratégie a été validée à l'Institut de la Vision par Audrey Leong et Thijis Ruikes, respectivement doctorante et post-doctorant dans l'équipe de Serge Picaud[3]. Leur travail a permis de démontrer que l'activation de la membrane photoacoustique produit des ultrasons, qui génèrent une activité fonctionnelle des cellules ganglionnaires de la rétine dénuées photorécepteurs et que ces signaux peuvent être transférés au cerveau. Le spot laser pour l'activation acoustique de l'implant peut se réduire à 0,05 mm, soit une résolution spatiale deux fois plus petite que celle obtenue avec PRIMA. Au-delà de l'application clinique, l'utilisation d'ultrasons soulève de

[3] Lien vers l'étude : https://doi.org/10.1038/s41467-025-67518-6

nouvelles questions fondamentales, par exemple : quels sont les phénomènes cellulaires mis en jeu lors des stimulations mécaniques ?

Comme pour l'implant PRIMA, ce nouvel implant photoacoustique s'adresserait principalement aux personnes souffrant de maladies dégénératives de la rétine, qui entraînent une perte de vision irréversible par la destruction des cellules sensibles à la lumière. Dans ces pathologies comme la DMLA et la rétinopathie pigmentaire, si les photorécepteurs sont détruits, les couches neuronales profondes de la rétine (cellules bipolaires, amacrines et ganglionnaires) restent en grande partie intactes et fonctionnelles. L'implant active alors ces circuits résiduels pour envoyer une information visuelle au cerveau. L'avantage du film photoacoustique est sa flexibilité, qui permettrait de se courber pour épouser la courbure de l'œil sur un champ visuel plus étendu. Mais surtout, cet implant se démarque par l'absence de cellules émettrices et réceptrices, au profit d'une totale continuité de la zone photosensible. L'absence de pixel améliorerait ainsi la résolution spatiale, qui n'est alors plus contrainte par l'espacement des unités.

Bien que l'implant réponde à toutes les normes de sécurité biologiques, des études restent à mener pour évaluer l'impact à long terme de la stimulation mécanique sur la rétine. De plus, la prise de conscience du potentiel de la photoacoustique dans la restauration visuelle a ouvert tout un nouveau champ de possibilités. Au-delà de l'implant, qui reste invasif par son positionnement sous la rétine, les acteurs du projet réfléchissent au développement d'un dispositif simplifiant la chirurgie comme l'injection d'un hydrogel ou la simple utilisation de lentilles de contact.

4) La restauration visuelle par des approches génétiques

La thérapie optogénétique : première mondiale

Au début des années 2000, une équipe allemande identifie une protéine naturelle présente dans certaines algues et bactéries, la rhodopsine-canal (*channelrhodopsin)*. Cette protéine, qui forme un canal ionique à travers la membrane des cellules, a la particularité d'être photosensible. Dit autrement, le canal ionique s'ouvre pour laisser passer des ions lors d'une stimulation lumineuse, activant ainsi électriquement la cellule. Les progrès des thérapies géniques ont ensuite permis l'intégration du code génétique de la rhodopsine-canal dans un vecteur viral capable de l'introduire dans une cellule. Cette avancée est majeure pour le domaine des neurosciences, car elle offre aux chercheurs la possibilité d'activer à distance des neurones dès lors qu'ils peuvent être ciblés par un faisceau lumineux. Il devient alors possible d'analyser précisément le rôle de ces neurones dans la chaîne de transmission de l'information. Cette technique, baptisée optogénétique, est quotidiennement employée à l'Institut de la

Vision pour étudier le traitement de l'information visuelle dans la rétine et dans le cerveau.

Si l'utilisation de l'optogénétique pour restaurer la vue a été explorée à partir de l'année 2005 par des équipes américaines, leur essai clinique n'a pas abouti. L'Institut de la Vision s'est alors emparé du problème et a lancé, en 2010, un projet translationnel en trois volets : sélectionner la meilleure protéine de type opsine-canal pour activer les cellules ganglionnaires rétiniennes, augmenter son expression par le choix du meilleur vecteur de thérapie génique, développer des dispositifs dédiés reproduisant la vision naturelle, et développer des protocoles de rééducation visuelle pour les patients. Accéléré par l'écosystème unique de l'Institut de la Vision, le projet aboutit en 2021 à une première mondiale : la thérapie optogénétique. Une étude clinique, réalisée par l'Institut de la Vision en collaboration avec sa spin-off GenSight Biologics[4], a permis à un patient aveugle atteint de rétinopathie pigmentaire de recouvrer une vision partielle, lui permettant de localiser, compter et saisir des objets.

Contrairement aux prothèses photovoltaïques qui nécessitent l'implantation d'électrodes, l'optogénétique est une stratégie de stimulation de la rétine sans contact. Une fois les cellules résiduelles de la rétine rendues photosensibles grâce à la thérapie génique et l'expression de la protéine d'algue, elles sont stimulées par un dispositif externe. Les opsines ayant une sensibilité moindre que celle des photorécepteurs naturels, le patient doit porter des lunettes spéciales équipées d'une caméra. Les lunettes capturent des images de l'environnement devant le patient pour projeter ces images transformées en noir et blanc à une longueur d'onde infrarouge permettant d'activer la protéine d'algue. Comme les implants rétiniens, la thérapie optogénétique est une stratégie est particulièrement prometteuse car elle peut fonctionner pour tous les patients ayant perdu leurs photorécepteurs indépendamment de la cause initiale de cette cécité.

Cependant, de nombreux patients perdent les cellules ganglionnaires de la rétine qui relient l'œil au cerveau par le nerf optique comme dans le glaucome ou la rétinopathie diabétique. Même si les photorécepteurs continuent de fonctionner, cette atrophie du nerf optique interrompt le transfert des informations visuelles au cerveau. Pour ces millions de patients, la restauration visuelle implique de stimuler directement en aval du nerf optique, comme par exemple au niveau du cortex visuel.

Contourner le nerf optique, l'équation impossible ?

Stimuler directement le cerveau n'est pas impossible. Depuis les années 60, des scientifiques travaillent sur des interfaces cerveau-machine. Ce terme englobe tous les dispositifs qui établissent une communication entre l'activité électrique du cerveau et un appareil électronique externe. Initialement, leur rôle était limité à enregistrer et à interpréter l'activité cérébrale, par exemple via un électroencéphalogramme. Mais

[4] Lien vers l'étude clinique : https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01351-4

aujourd'hui, les interfaces cerveau-machine désignent également les prothèses qui utilisent des réseaux d'électrodes pour activer ou inhiber des neurones en générant des stimulations électriques. Ces dispositifs visent à remplacer ou à modifier une fonction dans un système neuronal perturbé : le plus connu est la stimulation profonde pour la maladie de Parkinson. La prothèse implantée chirurgicalement vient stimuler directement certains circuits neuronaux, permettant de limiter les troubles moteurs associés à la maladie. D'autres interfaces cerveau-machine sont à l'étude, notamment pour les paralysies, les troubles de la mobilité et de la parole. Si les prothèses de restauration visuelle au niveau cortical ne se sont pas développées jusqu'au niveau commercial, c'est le rejet de l'implant et l'induction d'une fibrose autour de celui-ci qui limite son efficacité et donc sa durée de vie.

Les interfaces cerveau-machine pour la restauration visuelle ont dans un premier temps reposé sur une matrice d'électrodes posée à la surface du cortex visuel. L'activation des électrodes provoquait la perception de sensations visuelles comme des points lumineux, ou phosphènes, chez les patients. Plus récemment, l'utilisation d'électrodes pénétrant dans la profondeur du cortex (1,5 mm) a permis d'induire la perception de forme, conduisant à une vision bien plus dynamique. Cependant, la matrice d'électrode était retirée au bout de 6 mois face au risque de rejet par fibrose du tissu. Ces résultats majeurs ont néanmoins permis de conclure à la nécessité de produire un stimulateur neuronal sans contact pour stimuler les neurones dans la profondeur du cortex visuel.

L'impasse clinique et physique a contraint les chercheurs à repenser totalement leur approche. C'est là que la réussite de l'optogénétique à l'Institut de la Vision ouvre de nouvelle possibilité : plutôt que d'activer les neurones au contact d'une électrode, il devenait possible de les activer avec de la lumière. L'équipe de Serge Picaud a ainsi étudié dès 2017 la possibilité d'une thérapie optogénétique dans le cortex visuel. Si cette optogénétique dite corticale a permis d'étudier plus en détail le fonctionnement du cerveau, des limites physiques à son potentiel thérapeutique se sont rapidement faites sentir. En effet, la lumière même infrarouge pénètre avec difficulté les tissus biologiques au-delà d'un millimètre de profondeur. Or une thérapie optogénétique corticale nécessiterait de stimuler des circuits neuronaux profonds, d'autant qu'il faut également passer la dure-mère une membrane de 0,3 mm qui entoure notre cerveau. Certains chercheurs ont alors proposé de recourir à des « optrodes », semblable à des fibres optiques à enfoncer dans le cortex. Mais ces dispositifs seraient sujets aux mêmes problèmes de fibrose que les électrodes des prothèses corticales. Sans accès direct aux couches les plus profondes du cortex, la qualité du signal lumineux perdrait la résolution spatiale nécessaire pour assurer des tâches visuelles complexes comme reconnaître un visage ou lire un texte.

Après l'échec des prothèses corticales, la stratégie optogénétique ne semble donc pas pouvoir apporter la solution pour une stimulation sans contact dans la profondeur du

cortex visuel. C'est dans ce contexte que les ultrasons ont émergé comme une solution prometteuse pour résoudre cette équation jusqu'ici insoluble.

Vers une interface sonogénétique cerveau-machine

Depuis le début des années 2020, Serge Picaud utilisait les ultrasons pour « lire » l'activité du cortex visuel en partenariat avec le physicien Mickael Tanter (laboratoire Physique pour la Médecine, Paris) à l'origine d'une technique d'imagerie fonctionnelle par ultrasons. Comme l'illustre très bien l'échographie prénatale, les ultrasons ont la particularité d'accéder aux tissus profonds tout en conservant une grande précision spatiale, produisant de très belles images. Or si les ultrasons permettent l'acquisition de ces images, ils pourraient également permettre la projection d'images à haute résolution. Malheureusement, les neurones corticaux ne réagissent pas naturellement aux ondes mécaniques comme les ultrasons. Serge Picaud et Mickael Tanter chargent ainsi Sara Cadoni, doctorante à l'Institut de la Vision, de développer une stratégie pour rendre les neurones du cortex visuel mécanosensibles, sensibles aux pressions mécaniques, à l'image des cellules de la rétine.

La percée décisive intervient en 2018, lorsqu'elle découvre une publication d'Alessandro Soloperto, de l'Institut italien de technologie. Celui-ci y décrit un protocole qui rend des neurones en culture mécanosensibles grâce à l'expression d'une protéine bactérienne spécifique, le canal ionique mécanosensible de large conductance (MscL). Sara Cadoni introduit alors le code génétique de ce canal ionique dans un vecteur viral adéno-associé (AAV) utilisé pour la thérapie génique, Une fois exprimé dans la cellule, ce canal ionique se localise sur la membrane des neurones de telle sorte que la stimulation ultrasonore déclenche son ouverture et la dépolarisation des neurones, donc son activation. Les enregistrements fonctionnels menés à l'Institut de la vision indiquent une perception de la lumière à des résolutions spatiale et temporelle compatible à la restauration visuelle. En 2023, les équipes de Serge Picaud et de Mickael Tanter publient cette preuve de concept que la sonogénétique pourrait être utilisée pour restaurer la vision[5].

Encadré : Un travail collectif, du fondamental à l'appliqué

A l'institut de la Vision, d'autres équipes sont mobilisées sur le projet sonogénétique, mettant à profit les expertises accumulées en optogénétique. Dans cette dynamique, Deniz Dalkara, directrice de recherche INSERM, s'intéresse à l'optimisation des « véhicules », appelés vecteurs viraux AAV, nécessaires pour amener et introduire le code génétique du canal MscL dans les neurones cibles. Afin de maximiser l'efficacité de la thérapie, elle utilise l'intelligence artificielle pour mener une « évolution dirigée » de ces vecteurs. L'objectif est d'identifier les vecteurs les plus efficaces pour cibler spécifiquement les neurones corticaux tout en réduisant les doses nécessaires et les risques inflammatoires. La chercheuse, spécialisée dans le design de ces véhicules,

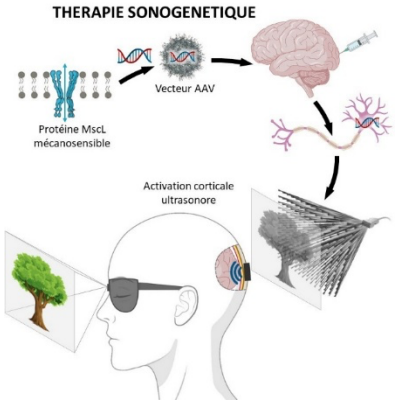
[5] Lien vers la publication : https://doi.org/10.1038/s41565-023-01359-6

mène de front plusieurs projets de restauration visuelle dont l'optogénétique mais aussi la thérapie génique pour corriger des gènes défaillants, par exemple dans le cas de maladies rares de la vision. Ces stratégies de restauration visuelles visent à transporter un gène qui code une protéine d'intérêt jusqu'aux cellules cibles. Toutes soulèvent la même question fondamentale : chaque cellule exprimant une variété très différente de gènes de notre génome, comment amener le bon gène à la bonne cellule ? En y répondant, les travaux de Deniz Dalkara ouvriront de nouvelles possibilités, et ainsi de nouveaux projets translationnels pour élargir l'horizon thérapeutique et répondre à des besoins médicaux encore non couverts.

Grâce à ces avancées, le projet NeuroSonoGene[6] (ERC Synergy) est lancé : Serge Picaud en est le coordinateur avec la charge de la validation préclinique de la thérapie sonogénétique, Mickaël Tanter développe de nouveaux stimulateurs ultrasonores, et Anna Moroni de l'université de Milan produit de nouveau canaux ioniques mécanosensibles. L'objectif ultime est de développer des interfaces cerveau-machine basées sur la sonogénétique pour des applications en recherche fondamentales ou thérapeutiques. Dans le cas de la restauration visuelle, l'interface demanderait une thérapie génique pour rendre les neurones du cortex visuel sensibles aux ultrasons, ainsi qu'un dispositif pour acquérir des photos de l'environnement devant le patient puis les transformer en images ultrasonores à projeter avec une haute précision sur le cortex visuel.

En 2026, les chercheurs ont démontré que l'expression de la protéine MscL peut être exprimée dans le cortex visuel de primate non-humain sans déclencher de réaction inflammatoire importante. Cette étape était majeure car la protéine mécanosensible est d'origine bactérienne et les neurones modifié en surface par cette protéine aurait pu être reconnus comme étrangers par les cellules immunitaires. Le choix du primate non humain, qui partage une grande proximité avec l'homme était donc crucial. Les chercheurs de l'Institut de la Vision doivent encore démontrer que la sonogénétique permet de percevoir des formes complexes, dernière preuve de la pertinence de cette stratégie pour la restauration visuelle. Pour le futur transfert chez l'humain, les chercheurs prévoient de collaborer avec des partenaires industriels comme la société Vermon, un leader mondial français dans la production des sondes ultrasonores diagnostiques, dont les outils pourraient être utilisés à des fins thérapeutiques.

[6] Lien vers la page du projet : https://www.institut-vision.org/projets-scientifiques/neurosonogene



© Alexandre Dizeux/Physics for Medicine Paris