

« Restaurer la vue : nous passons du rêve à un début de réalité »

**Le professeur José-Alain SAHEL, directeur de l'institut de la vision,
est nommé professeur invité
sur la chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt (2015/2016)**

José-Alain Sahel est chef de service au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, à la Fondation Ophtalmologique Rothschild et fondateur du prestigieux Institut de la vision, l'un des plus importants centres de recherches ophtalmologiques internationaux. Son équipe a été l'une des premières en Europe à implanter une rétine artificielle. Clinicien/chercheur, il estime que son domaine de recherche vit « un véritable tournant ». « Que ce soit pour redonner partiellement la vue à certains aveugles ou pour empêcher une perte de vision jusque-là inéluctable à des stades plus précoces des maladies rétinienne, nous sommes en train de passer du rêve à un début de réalité ».

De la rétinite pigmentaire à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'activité de recherche fondamentale et clinique de José-Alain Sahel est centrée sur la compréhension des mécanismes de la dégénérescence rétinienne, ainsi que la conception, le développement et l'évaluation de traitements innovants.

Les recherches fondamentales et les nouvelles approches, initiées il y a 20 ans par le professeur Sahel et ses équipes, portent aujourd'hui leurs fruits et nombre des projets menés entrent en application clinique. Des essais de thérapies géniques et de thérapies cellulaires, le lancement de lunettes à réalité augmentée où des essais sur de nouvelles rétines artificielles (fabriquées en France) sont en cours ou à venir dans un futur proche. **Des milliers de patients pourraient bénéficier de ces nouveaux traitements.**

« Les progrès dans l'imagerie au niveau cellulaire de l'œil ainsi que les avancées en neurosciences, génomique ou optique physique, nous ont permis d'obtenir des caractérisations de plus en plus précises du phénotype et du génotype des dégénérescences rétinienne et de mettre en place des pistes thérapeutiques prometteuses. Ils nous ont apporté les outils et concepts nécessaires à une médecine à la fois plus technologique et plus individualisée et nous permettent aujourd'hui d'envisager sérieusement la réparation d'une fonction centrale de relation au monde et aux autres, loin des fantasmes et dangers de la quête d'un homme augmenté, et sans jamais oublier que ni l'œil, ni l'être humain ne sont des machines », précise le professeur Sahel.

C'est cette formidable aventure - aventure partagée entre chercheurs du privé et du public, patients, médecins mais aussi industriels – que le Pr Sahel vient partager au collège de France. Il donnera sa leçon inaugurale, « Rapprocher les regards », le 21 janvier 2016. Ses cours, *Voir encore, la restauration visuelle en perspectives*, auront lieu les mercredis à 10h30 à partir du 17 février et seront systématiquement suivis de séminaires donnés par des pionniers de ces recherches. L'ensemble du cycle d'enseignement sera disponible sur notre site web.

Vers la première rétine artificielle Française

Les équipes du Pr Sahel, testent actuellement le premier implant rétinien construit en France - un équivalent à l'implant américain qui bénéficie aujourd'hui d'une autorisation commerciale exploratoire. Elles attendent par ailleurs l'autorisation de tests pour un implant d'une résolution 3 fois supérieure, lui aussi construit en France, dans le cadre des rétinopathies pigmentaires. Un troisième implant, d'une résolution encore accrue, est en cours de développement à Paris avec Stanford. Il utilise une nouvelle technologie qui permettra d'envisager des applications à des pathologies plus fréquentes.

Principe : L'implant est fixé au niveau de la rétine à l'intérieur de l'œil. Il se substitue à une partie des cellules photoréceptrices défailantes. Les images sont saisies par une mini caméra fixée sur des lunettes puis retraitées par un processeur qui commande des impulsions électriques à l'implant. Le signal électrique est ensuite interprété par le cerveau. Plusieurs patients ont retrouvé la perception des formes et des objets, voire une capacité de lecture significative.



Cycle d'enseignement du Pr José-Alain Sahel

Présentation et positionnement

« Les maladies de la rétine d'origine génétique ou liées au vieillissement sont responsables de nombreuses situations de handicap sévère. S'ouvre cependant une ère de progrès diagnostiques et thérapeutiques qui pourraient réduire leur impact. Ce cycle d'enseignement au Collège de France vise à décrire le continuum d'investigations cliniques et expérimentales en laboratoire qui conduit d'une caractérisation de plus en plus précise du phénotype et du génotype des dégénérescences rétinienne (en particulier d'origine monogénique) à des pistes thérapeutiques prometteuses.

La leçon inaugurale, « Rapprocher les regards », s'inscrit dans la perspective de l'homme réparé, prolongeant les visées de Descartes mais puisant certains questionnements aux sources de ceux, inachevables, de Maurice Merleau-Ponty, pour alimenter un courant de pensée et d'action qui, respectant la précarité en l'homme, s'efforce d'en corriger les composantes somatiques.

Les cours¹ porteront séquentiellement sur le fonctionnement du système visuel jusqu'au cortex, les méthodes d'exploration de la rétine, d'une puissance sans précédent, les mécanismes des dégénérescences des photorécepteurs, la neuroprotection des photorécepteurs à cônes qui assurent notre vision centrale et diurne, la correction des anomalies génétiques par thérapie génique, la restauration visuelle par implantation de cellules souches, de prothèses rétinienne, par optogénétique. L'impact sur la vie des patients du rythme des essais cliniques, des attentes suscitées, fera l'objet d'un dialogue avec un grand témoin.

Un colloque², en collaboration avec la chaire de Génétique du Pr Christine Petit, abordera les modifications du cortex visuel et auditif lors des déficits de ces deux systèmes et de leur réparation. Un colloque final³ décrira les audaces, risques et perspectives de la régénération du système visuel, de son imagerie, de la pharmacologie systémique, de l'optogénétique, et les conditions de leur mise en œuvre avec les pionniers de ces domaines, les porteurs des principales initiatives (Audacious Goals du National Eye Institute/ National Institutes of Health présentés par leur Directeur, Initiative Lasker-IRRP présentée par ses acteurs) ainsi que certains financeurs publics, caritatifs et privés.

Plus que comme une célébration des progrès accomplis, ce cycle est conçu comme la description de quelques audaces, concepts et techniques, un mouvement à perpétuer par la stimulation de la curiosité et des efforts d'une communauté de médecins, chercheurs, ingénieurs, financeurs, régulateurs et surtout patients, ouverte parce qu'insatisfaite.

Notre conviction est que les véritables ruptures conceptuelles et technologiques requièrent le respect du temps long qui conduit de recherches (le plus souvent non finalisées et aux applications peu prévisibles) à un transfert progressif, résolu mais prudent, vers le traitement de pathologies et handicaps dont la compréhension fine est essentielle. Les efforts conjoints de médecins et scientifiques venus d'horizons très divers allant de la biologie aux mathématiques, aux sciences de l'information, jusqu'à la physique et les sciences humaines doivent être intégrés dans une approche holistique. Seuls le temps et les moyens donnés à ces recherches leur permettront de mûrir jusqu'au moment où, grâce à l'intervention ou la création de partenaires industriels, l'innovation pourra être validée et proposée aux patients, dans une société dont les besoins doivent être compris et entendus, sans les transformer en programmes et injonctions que la fixation de perspectives et échéances à court terme condamne à l'échec, faute de soutenir sans compromis la quête libre de la connaissance ».

José-Alain Sahel

L'ensemble de l'enseignement de José-Alain Sahel sera disponible (en Français et en Anglais) sur www.college-de-France.fr

¹ Programme complet des cours : <http://www.college-de-france.fr/site/jose-alain-sahel/course.htm>

² Colloque du 3 juin 2016 : http://www.college-de-france.fr/site/jose-alain-sahel/symposium-2015-2016_1.htm

³ Colloque du 6 et 7 juin 2016 : <http://www.college-de-france.fr/site/jose-alain-sahel/symposium-2015-2016.htm>



Biographie et travaux

Médecin ophtalmologiste confronté à des impasses diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge de patients affectés par une dégénérescence rétinienne d'origine génétique ou liée à l'âge, José-Alain Sahel a mis en œuvre tout au long de sa carrière un ensemble d'efforts de recherche dans les domaines diagnostique, physiopathologique, thérapeutique curative ou palliative.

José-Alain Sahel est professeur d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de l'Université Pierre et Marie Curie, titulaire de la Chaire Cumberlege de Sciences Biomédicales à l'Institute of Ophthalmology-University College of London. Il dirige un service d'Ophtalmologie au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts et à la Fondation Ophtalmologique Rothschild à Paris. Il a fondé et dirige l'Institut de la Vision (Université Pierre et Marie Curie-UPMC/Inserm/CNRS), qui fonctionne en synergie avec le CHNO des Quinze-Vingts (plus de 250 collaborateurs au sein de 17 équipes y explorent les mécanismes de la vision, de ses affections, des approches diagnostiques et thérapeutiques novatrices, souvent en partenariat avec des industriels). Il est membre de l'Académie des Sciences, Institut de France, et de l'Académie Nationale Allemande Leopoldina.

José-Alain Sahel et ses équipes (Thierry Lévillard, Saddek Mohand-Said) sont à l'origine d'une découverte fondamentale qui a ouvert de nouvelles voies thérapeutiques. Ils ont mis au jour l'interaction qui existe entre les photorécepteurs à bâtonnets (ceux qui permettent la vision nocturne) et ceux à cônes (essentiels dans la vision de jour). Les premiers, en l'absence d'anomalie génétiques, libèrent une protéine nécessaire à la survie des seconds. Sans cette protéine les cônes dégénèrent puis disparaissent entraînant une perte de la vue. Grâce à une thérapie génique, il est possible de remplacer la protéine manquante et de rétablir ce mécanisme de survie.

Lorsque cônes et bâtonnets ont dégénéré, l'optogénétique⁴ permet d'envisager de restaurer partiellement la vision. Le groupe de José Sahel avec Serge Picaud, Jens Duebel et Deniz Dalkara à l'Institut de la Vision, Botond Roska au Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research à Bâle ainsi que Ernst Bamberg au Max Plack Institute de Francfort, a pu démontrer que différents types cellulaires de la rétine, comme les « cônes dormants », peuvent être transformés en « photorécepteurs artificiels » par optogénétique permettant la réactivation de circuits et de voies de signalisation dans la rétine et la restauration de progrès de comportement liés à la vision.

Outre des travaux de biologie du développement, de génomique fonctionnelle, de physiologie et de thérapeutique, le laboratoire de José-Alain Sahel (avec Michel Paques, Saddek Mohand-Said et Isabelle Audo) poursuit une recherche sur les techniques non-invasives d'imagerie de la rétine en haute-résolution *in vivo* (tomographie à cohérence optique, OCT, et optique adaptative) afin d'identifier des patients éligibles pour des thérapies innovantes. Avec Mathias Fink (Institut Langevin), il mène un vaste programme de développement de méthodes d'imagerie morpho-fonctionnelle des voies visuelles à résolution cellulaire (ERC-Synergy HELMHOLTZ).

José-Alain Sahel coordonne par ailleurs le Centre d'Investigation Clinique (CIC 1423) d'Ophtalmologie et le Centre National de Référence pour les dystrophies rétiniennes, qu'il a créés, supervisant plus de 50 essais cliniques : implants rétinien, thérapie génique et cellulaire. Il est coordonnateur d'un réseau de 90 centres européens d'essais cliniques. Auteur de plus de 300 articles scientifiques dans des revues internationales généralistes et de spécialité avec comité de lecture, il est co-inventeur de plus de vingt brevets. Il a co-fondé, entre autres, l'entreprise Fovea Pharmaceuticals (devenue la Division d'Ophtalmologie de Sanofi en 2010), ainsi que StreetLab (autonomie des déficients visuels), GenSight (thérapie génique de l'œil) et Pixium Vision, (développement d'implants rétinien).

Biographie complète : <http://www.college-de-france.fr/site/jose-alain-sahel/Biographie.htm>

⁴ Nouveau domaine de recherche et d'application, associant l'optique à la génétique

Détails des axes de travaux conduits sous la direction du Pr Sahel

- **Sur le plan clinique**, il est essentiel de caractériser de manière précise et reproductible l'état du tissu rétinien aux plans morphologique et fonctionnel avec une résolution au niveau cellulaire et de corréliser ces atteintes avec les anomalies génétiques causales ou associées. Une très importante cohorte de patients est ainsi suivie (avec les Dr Mohand-Said, Paques, Audo et Zeitz) de manière prospective, dont l'analyse génotypique permet de découvrir de nouveaux gènes et mutations, pendant que les méthodes d'investigation accroissent leur fiabilité et leur richesse d'informations (tomographie par cohérence optique, optique adaptative, microscopie biphotonique, ultrasons, holographie, psychophysique,..). Ces données et leur évolution dans le cadre du suivi de l'histoire naturelle de la maladie sont essentielles au choix de la stratégie thérapeutique la plus adaptée, en fonction du statut des cellules restantes.
- **Sur le plan physiopathologique**, la dissection des mécanismes conduisant à la perte séquentielle de fonction et à la mort des cellules photoréceptrices à bâtonnets puis à cônes a conduit à la démonstration du rôle de la perte des interactions paracrines entre cellules photoréceptrices dans la dégénérescence des cônes, responsable de la cécité lors de l'évolution des rétinopathies pigmentaires. Ces dernières recherches conduites depuis une quinzaine d'années depuis des approches de chirurgie expérimentale, de biologie cellulaire et moléculaire (avec Saddek Mohand-Said et Thierry Lévillard) ont permis l'identification d'une nouvelle famille de facteurs trophiques assurant la survie des photorécepteurs à cônes : les Rod-derived Cone Viability Factors codés par une nouvelle famille de gènes : Nucleoredoxin-like. Les variants d'épissage de ces protéines multifonctionnelles effectuent des fonctions de régulation du statut redox des bâtonnets et de signalisation paracrine entre photorécepteurs en activant par l'intermédiaire d'un récepteur identifié par Thierry Lévillard le métabolisme glucidique aérobie (effet Warburg). Cette famille de facteurs est au centre d'une stratégie de neuroprotection visant à préserver la vision diurne et centrale dans les dystrophies rétiniennes et potentiellement la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il s'agit d'une approche indépendante de la mutation initiale et applicable à des stades avancés de l'évolution de la maladie, même après la disparition des bâtonnets, tant que certains cônes sont présents.
- **La thérapie génique** comporte des stratégies de correction des anomalies génétiques causales validées par le succès du remplacement de gènes exprimés dans les cellules de soutien (RPE 65 au niveau de l'épithélium pigmentaire) en phase III. Plusieurs essais en phase I, II et III sont menés (thérapies géniques correctrices, aujourd'hui en développements cliniques avec des partenaires industriels).
- **La validation de technologies** susceptibles de restaurer une partie de la vision perdue est en cours. Il s'agit notamment des **implants rétiniens** et de l'**optogénétique**. L'équipe clinique avait été en 2008 une des toutes premières en Europe à implanter avec succès Argus II, développé par la société californienne Second Sight, aujourd'hui approuvé en Europe et par la FDA et remboursé en France pour 36 patients dans le cadre du Forfait Innovation (premier patient implanté le 20 novembre 2014, une quinzaine depuis). Les recherches conduites avec Serge Picaud, Ryad Benosman et Daniel Palanker (Stanford) sur les prothèses rétiniennes ont permis la création en 2012 d'une Start-up : Pixium Vision, dont la première génération d'implants est en essai clinique alors qu'une deuxième génération dont la résolution est triplée entre en test. Les stratégies optogénétiques sont menées en collaboration avec Ernst Bamberg (Max Planck Institute, Francfort) et Botond Roska (Friedrich Miescher Institut, Bâle) Elles ont conduit, avec le développement du projet de thérapie génique sur la Neuropathie de Leber, à la création de GenSight Biologics, elle aussi basée à l'Institut de la Vision.

- **La médecine régénératrice englobe l'utilisation de cellules souches** d'origine embryonnaire (ES) ou dérivées de cellules reprogrammées du patient ou de donneurs adultes (iPS). Des projets sont conduits avec Olivier Goureau et les équipes de i-Stem à Evry (Christelle Monville, Marc Peschanski) et de l'AP-HP (Jérôme Larghero), avec une entrée en clinique à court terme.

- **La possibilité de régénérer les axones du nerf optique** jusqu'à leurs connections centrales émerge, en collaboration avec Alain Chedotal, dans le cadre d'un consortium international, dont l'ambition, à très long terme, n'exclut pas la greffe totale oculaire !

- **Développement d'un pôle d'innovation dans le domaine du handicap**, avec plusieurs partenaires industriels comme Essilor testant des innovations technologiques comme des lunettes à réalité augmentée, des systèmes de guidage, des interfaces adaptées aux malvoyants et aveugles, leur impact central (avec les Pr Safran, Genève/Institut de la Vision, et Amedi, Université Hébraïque de Jerusalem) sur un ensemble de plateformes : simulateur virtuel, appartement intelligent, rue artificielle, quartier expérimental (avec la Ville de Paris) regroupées au sein de StreetLab gérée par Emmanuel Gutman. Il est en effet essentiel de quantifier l'impact du handicap dans la vie quotidienne, ainsi que le bénéfice de ces approches restauratrices.

Chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt

L'innovation technologique vecteur de croissance et de progrès

La Chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt*, créée en 2006, marque une volonté commune entre la Fondation Bettencourt Schueller et le Collège de France, de mettre en lumière l'innovation technologique, de faire valoir l'importance des travaux et de l'effort qui doivent lui être consacrés.

Le titulaire de la chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt* est désigné par l'Assemblée des professeurs et renouvelé chaque année afin de favoriser un enseignement à la pointe de la recherche dans des secteurs hautement innovants tels que les nanotechnologies, l'informatique, les réseaux de communication, le transfert et le cryptage de données, les sciences du vivant ...

L'Assemblée des professeurs du Collège de France a soutenu, sans réserve, ce projet de partenariat car il permet à l'Institution d'accroître son potentiel de recherche et d'enseignement sans s'écarter de l'une des grandes règles qui régissent l'institution depuis 1530 : l'idée d'une recherche libre.

La Fondation Bettencourt Schueller poursuit quant à elle, un de ses objectifs prioritaires : soutenir et favoriser le développement de la recherche scientifique à son plus haut niveau. Elle souhaite encourager la recherche et son enseignement dans des domaines aux confins de la recherche fondamentale et de ses applications pratiques qui construiront les nouvelles technologies de demain.

Les titulaires de cette chaire ont été les suivants :

- Jean-Paul Clozel, cardiologue, spécialiste des Biotechnologies (2006/2007)
- Gérard Berry, chercheur en informatique (2007/2008).
- Mathias Fink, physicien spécialiste de la propagation des ondes et de l'imagerie (2008/2009)
- Patrick Couvreur, figure emblématique des nanotechnologies (2009/2010)
- Elias Zerhouni, médecin, ancien directeur des National Institutes of Health (2010/2011).
- Jean-Paul Laumond, spécialiste de la robotique humanoïde (2011/2012)
- Yves Brechet, Haut Commissaire à L'Energie atomique, spécialiste de la science des matériaux, (2012/2013)
- Philippe Walter, physico-chimiste spécialisé dans les matériaux du patrimoine et l'analyse des œuvres d'art (2013/2014)
- Bernard Meunier, spécialiste de l'innovation thérapeutique (2014/2015)

La Fondation Bettencourt Schueller

« Donner des ailes au talent », c'est le moyen choisi par la Fondation Bettencourt Schueller depuis près de trente ans pour contribuer à la réussite et au rayonnement de la France.

Créée par une famille, confiante dans l'homme et ses capacités, attachée à l'initiative, à la créativité, à la qualité et à l'ouverture, la Fondation est portée par des convictions qui définissent son esprit et ses façons de travailler, pour le bien commun, sans but lucratif et dans un objectif de responsabilité sociale.

Son action se déploie dans trois principaux domaines d'engagement :

- **les sciences de la vie** (recherche, formations scientifiques, diffusion de la culture scientifique),
- **les arts** (métiers d'art, chant choral, documentaires)
- **et le social** (apprentissage, lien social, amélioration de l'impact social).

Pour cela, elle décerne des prix et soutient des projets par des dons et un accompagnement très personnalisé. Depuis sa création à la fin des années 1980, elle a soutenu 450 lauréats et 1 500 projets portés par diverses équipes, associations, établissements, organisations.

Plus d'informations sur la Fondation Bettencourt Schueller : www.fondationbs.org