

# Colloque

12 octobre 2017

Espace Van Gogh  
62 quai de la Rapée  
75012 Paris

## Les maladies de la vision : origines et traitements

Organisé à l'occasion de la Journée Mondiale de la Vue et dans le cadre d'un partenariat entre l'UNADEV et Aviesan pour soutenir la recherche dans le domaine de la vision.

Colloque Unadev - Aviesan,  
ITMO Neurosciences, sciences cognitives,  
neurologie, psychiatrie

## Les maladies de la vision : origines et traitements

**12 octobre 2017**

Espace Van GOGH  
62, quai de la Rapée  
Paris 12<sup>e</sup>

► 09h00 - 09h15 **Introduction**  
Etienne HIRSCH et Bernard POULAIN, directeurs de l'ITMO ;  
Laurence DE SAINT-DENIS, présidente de l'Unadev

► 9h30- 10h30 **Conférence**  
**Vision/Restauration visuelle : nouvelles stratégies,  
nouveaux enjeux**  
Serge PICAUD, Institut de la vision, Paris

### SESSION I - Amaurose congénitale de Leber et neuropathie optique héréditaire de Leber

► 10h30- 11h00 **Oligothérapie de l'amaurose congénitale de Leber**  
Isabelle PERRAULT, Institut des maladies génétiques, Paris

► 11h00 - 11h30 **Les inhibiteurs du stress du réticulum endoplasmique  
sont-ils protecteurs dans la Neuropathie optique  
héréditaire de Leber (NOHL) ? Une étude pré-clinique**  
Pascal REYNIER, Biologie neurovasculaire et mitochondriale intégrée,  
Angers

► 11h30 - 11h50 **Pause-café**

### SESSION II - Génétique et Réparation

► 11h50 - 12h20 **Étude génétique et physiopathologique d'une forme  
précoce de maculopathie liée à l'âge (EMAP)**  
Marie PEQUIGNOT, Institut des neurosciences de Montpellier,  
Montpellier

► 12h20 - 12h50 **Approche de thérapie génique par remplacement du gène  
pour la cécité nocturne congénitale stationnaire**  
Christina ZEITZ, Institut de la vision, Paris

► 12h50 – 13h20 **Les astrocytes : de nouvelles cibles pour restaurer la vision**  
**Nathalie ROUACH**, Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (CIRB), Paris

► 13h20 -14h30 **Pause déjeuner**

### Session III - Réparation 2

► 14h30 - 15h00 **Etude du potentiel thérapeutique de la greffe intraoculaire de cellules ganglionnaires issues d'iPS dans le traitement du glaucome**  
**Alain CHEDOTAL**, Institut de la vision, Paris

► 15h00 – 15h30 **Validation pré-clinique d'un biomatériau cellularisé par des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien dérivées de cellules souches embryonnaires humaines dans un modèle canin de rétinite pigmentaire**  
**Christelle MONVILLE**, I-Stem, Evry

► 15h30 - 16h00 **Atrophie optique dominante : déficit axonal et thérapie**  
**Pascale BELENGUER**, Centre de recherches sur la cognition animale (CRCA), Toulouse

► 16h00 - 16h40 **L'UNADEV**

- Présentation de l'association et des actions  
**Laurence DE SAINT-DENIS**
- Intervention d'un patient, **Franck PRUVOST**
- Le glaucome : Le voleur de vue, **Antoine LABBE**, hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

► 16h40 - 17h20 **Table Ronde**  
**Etienne HIRSCH, Bernard POULAIN, Laurence DE SAINT-DENIS ;** intervenants

► 17h20 - 18h **Cocktail**

# Introduction

A l'occasion de la **Journée Mondiale pour la Vue du 12 octobre 2017** et dans le cadre d'un partenariat entre l'UNADEV (Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels) et Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) pour soutenir la recherche dans le domaine de la vision, l'UNADEV et l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie organisent un colloque : « **Les maladies de la vision: origines et traitements** ».

En France, près de **1,7 million de personnes sont atteintes d'un trouble de la vision. 207 000 aveugles** (pas de perception de la lumière) et malvoyants profonds (vision résiduelle limitée à la distinction de silhouettes) ; **932 000 malvoyants moyens** (incapacité visuelle sévère : en vision de loin, ils ne peuvent distinguer un visage à 4 mètres ; en vision de près, la lecture est impossible).

**Selon l'OMS, un doublement du nombre de déficients visuels serait à prévoir d'ici 2050.**

Derrière le terme de « déficience visuelle », on distingue plusieurs pathologies dont les principales:

**La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)** est la maladie ophtalmologique la plus répandue dans les pays industrialisés. Elle atteint la rétine centrale. Elle concerne aujourd'hui plus d'un million de Français, avec différents degrés d'impact sur la qualité de vision suivant l'évolution de la maladie. C'est la principale cause de cécité des personnes de plus de 50 ans. Elle atteint 1 personne sur 2 à 80 ans.

**Le glaucome** est une maladie du nerf optique qui touche plus d'un million de personnes en France, dont environ 400.000 personnes qui seraient atteintes sans le savoir. La prévention est le meilleur moyen pour limiter les effets du glaucome, cette maladie étant indolore sauf dans le cas du glaucome aigu.

**La cataracte** est fréquente chez les seniors. En effet, 50% de la population de plus de 60 ans présente des opacités du cristallin, 20% des sujets de plus de 70 ans sont candidats à l'opération, ce chiffre passe à 50% à partir de 75 ans. La cataracte liée à l'âge, faute de soin, est la première cause de cécité dans le monde : 48% selon l'OMS, l'Organisation Mondiale de la Santé.

**La rétinopathie diabétique** est une pathologie qui atteint la rétine de l'œil et qui est due à une complication d'une maladie générale : le diabète. Dans les pays industrialisés, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant l'âge de 65 ans.

La rétinite pigmentaire est une maladie génétique grave qui concerne la rétine ; Elle se caractérise par une dégénérescence progressive des photorécepteurs responsables de la vision : les cônes et les bâtonnets. Elle touche les 2 yeux, sa prévalence est estimée à 1 cas sur 3 000 à 5 000 personnes. Elle représente la première cause de cécité héréditaire dans les pays développés.

**Lors de ce colloque les résultats obtenus par les porteurs des projets financés en 2015 et 2016 seront présentés.** L'introduction permettra d'appréhender les nouveaux développements de la recherche dans le domaine de la restauration visuelle. Les présentations aborderont ensuite la compréhension des mécanismes mis en jeu dans certaines pathologies et l'évaluation de stratégies thérapeutiques. Puis, les actions menées par l'UNADEV dans le domaine des déficiences visuelles seront exposées.

**Bernard POULAIN, Directeur de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)**



Bernard Poulain est né en 1958, à Avallon. Il a préparé sa thèse de doctorat sur les mécanismes de régulation de l'acétylcholine sous la supervision de Ladislav Tauc et est Docteur de l'Université Pierre et Marie-Curie à Paris (1986). Il a défendu son HDR sur les mécanismes d'actions des neurotoxines clostridiales en 1996 (Université de Strasbourg).

**Il est directeur de recherche au CNRS et est actuellement co-responsable de l'équipe Physiologie des réseaux de neurones à l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives à Strasbourg (CNRS, en association à l'Université de Strasbourg).**

Les travaux de recherche de B. Poulain sont principalement dédiés à la compréhension des aspects fondamentaux de la transmission synaptique en se concentrant sur les mécanismes cellulaires et moléculaires des formes de plasticité présynaptique fonctionnelle et sur les mécanismes par lesquels des toxines bactériennes affectent la transmission synaptique ou attaquent les cellules neurales.

**B. Poulain a exercé plusieurs directions/codirections de structures. Depuis 2009, il est Directeur Adjoint Scientifique de l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS (Paris) où il est responsable des Neurosciences et Cognition. Depuis 2012, il est aussi co-directeur de l'Institut Thématique Multi-Organismes "Neurosciences et sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie" de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). En 2013 il a été élu Directeur du Neuropôle de Strasbourg.**

## **Etienne HIRSCH, Directeur de l'ITMO Neuroscience, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)**



Etienne Hirsch est un neurobiologiste qui développe une recherche sur la maladie de Parkinson et les troubles apparentés. Il a obtenu une thèse de l'Université Paris VI (Pierre et Marie Curie) en 1988.

Il est le directeur de l'institut multithématique Neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie de l'INSERM et de l'alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVISAN), le directeur adjoint du centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), le chef de l'équipe "Thérapeutique expérimentale de la maladie de Parkinson" à l'ICM à l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris et depuis Novembre 2014 Président du comité recherche du plan national maladies neurodégénératives.

Son travail a pour objectif de comprendre les causes de la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson avec un focus sur le rôle des cellules gliales, de l'inflammation et de l'apoptose. Il cherche aussi à comprendre les causes de cette dégénérescence et comment elle conduit à la symptomatologie de la maladie.

Il est membre de nombreux conseils scientifiques et a été président de la Société des Neurosciences. Il a obtenu de nombreux prix dont le prix de la Tourette Syndrome Association en 1986, Prix Young researcher de l'European Society for Neurochemistry en 1990, Grand Prix de l'Académie de Sciences, Prix de la Fondation pour la recherche biomédicale « Prix François Lhermitte » en 1999, Chevalier de l'ordre des palmes académiques en 2009, Prix Raymond et Aimée Mande l'académie nationale de médecine en 2011, élu membre de l'académie nationale de pharmacie en 2011. Il est auteur de plus de 200 articles dans des revues à comité de lecture.





## Laurence DE SAINT-DENIS, Présidente de l'Unadev



Infirmière de profession, Laurence de Saint Denis a pratiqué son métier en chirurgie, puis au sein d'un EHPAD, dans le secteur libéral et enfin en orthopédie.

En 2003, âgée de 38 ans, elle perd brutalement la vue suite à une maladie et doit cesser son activité professionnelle. Pour lui trouver un prolongement, elle adhère en 2004 à l'UNADEV (Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels). Elle s'y implique notamment en participant à l'accueil et au suivi des personnes sans papiers déficientes visuelles, en partenariat avec Médecins du Monde. Elue administratrice de l'UNADEV

en 2007, elle s'engage dans le suivi des projets de recherche médicale soutenus par l'association, ainsi que des projets favorisant le bien-être des personnes déficientes visuelles.

En 2016, elle est élue Présidente de l'UNADEV avec pour volonté de continuer à développer l'association, pour répondre aux besoins croissants liés à l'augmentation des maladies cécitantes.

## Christian HAMEL

**En hommage au Professeur Hamel qui nous a quitté le 15 août 2017,**

**Le professeur Hamel était lauréat de l'appel à projet UNADEV-Aviesan 2015, il devait présenter les résultats de son projet (Ceux-ci seront présentés par Marie Pequignot) et nous avait fourni sa biographie.**



Le Professeur Hamel a soutenu une thèse de Médecine à l'Université Paris XI en 1987 dans le service d'ophtalmologie du Pr Hervé Offret au Kremlin Bicêtre, cette thèse a été récompensée par une médaille d'argent.

Lors d'un long séjour aux USA, le Professeur Hamel s'est formé à la recherche d'abord au « National Eye Institute (NEI) » au NIH à Bethesda, USA dans le « Laboratory of Immunology » of the Eye" dirigé par le Professeur Dr Robert Nussenblatt puis dans le «Laboratory of Retinal Cell and Molecular Biology » dirigé par Gerald Chader.

**Les résultats les plus marquants de son stage ont été la découverte d'une nouvelle protéine, RPE65, exprimée quasi exclusivement dans l'épithélium pigmentaire de la rétine.**

Le Professeur Hamel a ensuite été recruté à l'Inserm en 1993 en tant que chercheur dans l'unité Inserm U254 (Neurobiologie de l'Audition) dirigée par le Professeur Pujol à Montpellier où il a développé un axe de biologie moléculaire.

A partir de 1995, le Professeur Hamel prit un nouveau cap avec la mise en place d'un axe de génétique moléculaire adossé à une consultation de génétique ophtalmologique et de maladies héréditaires de la rétine créée par le Pr Arnaud en 1990 sous l'impulsion de l'association SOS Rétinite présidée par Mme Monique Roux. Démarrée avec 80 familles, la consultation compte en 2017 une file active de 3570 familles, avec plus de 8000 personnes enregistrées. Il a constitué une équipe de recherche sur la génétique moléculaire de l'oeil et de l'oreille. Son équipe a montré **que des mutations de RPE65 étaient responsables d'une cécité sévère de l'enfant, l'amaurose congénitale de Leber**, offrant ainsi les premières perspectives de traitement d'une maladie jusque-là réputée incurable (Marlhens et al., Nature Genetics, 1997).

En 2003, le professeur Hamel prend la direction d'une nouvelle unité de recherche Inserm (réunissant des équipes travaillant dans le domaine de la vision de l'audition et des organes des sens) qui deviendra l'Institut des Neurosciences de Montpellier. Au sein de ce centre, il a été montré qu'un nouveau gène, OPA1, était responsable de la plupart des cas de neuropathie optique héréditaire dominante (Delettre et al., Nature Genetics, 2000).

Parallèlement, sa consultation de génétique ophtalmologique au CHU a été labellisée centre de référence maladies rares « affections sensorielles génétiques » en 2004, et il en assure depuis la coordination. Depuis 2007, le Professeur Hamel a été nommé PU-PH à l'université Montpellier 1 et CHU de Montpellier. Il a fondé et préside la Société de Génétique Ophtalmologique Francophone depuis 2010.

Depuis 10 ans son objectif premier est de développer les essais thérapeutiques. Le Professeur Hamel a ainsi créé, en collaboration avec le laboratoire de thérapie génique de Nantes, une biotech appelée Horama, qui conduira des essais de thérapie génique dans les centres de Nantes et Montpellier.

## **In Memoriam Pr Christian Hamel**

Mesdames, Messieurs,

Christian Hamel nous a quittés le 15 août emporté par la maladie à l'âge de 62 ans. Jusqu'au bout, il aura fait preuve d'un courage exceptionnel en continuant ses recherches et ses activités médicales.

Toute sa carrière a été tournée vers la recherche de gènes impliqués dans les pathologies de la vision, avec la volonté farouche de sortir les malvoyants de l'obscurité. Il a publié plus de 170 publications originales dont la majorité dans des journaux de très haut niveau international et participé à de multiples comités scientifiques pour superviser la mise en place d'essais de thérapie génique de la rétine.

Tous ses collègues éprouvent un immense respect pour son travail et son œuvre pionnière dans le domaine de la thérapie génétique de la vision. Ils gardent tous le souvenir d'un homme honnête, droit, modeste, toujours attentif aux autres et empreint de valeurs humanistes.

Après des études de médecine à l'Université de Rouen et un internat en ophtalmologie à l'hôpital de Caen, Christian Hamel a rejoint en 1987 le laboratoire de biologie moléculaire de la rétine du professeur Redmond à l'Institut national américain de la santé (National Institute of Health, NIH). Lors des 4 années passées aux États-Unis, il a découvert une protéine de l'épithélium pigmentaire de la rétine, fondamentale pour la vision. En 1991, de retour en France, il a dirigé l'équipe génétique et thérapie de la rétine dans le laboratoire du professeur Pujol et obtenu l'année suivante un poste de chercheur à l'Inserm. En 1992, il a créé une consultation génétique au CHU de Montpellier dans le service d'ophtalmologie du professeur Arnaud dédiée aux patients atteints de basse vision.

En 2000, il est promu directeur de recherches à l'Inserm. Trois ans plus tard, il devient directeur de l'unité Inserm 583. En 2004, l'unité s'installe sur le campus Saint-Eloi, pour devenir l'Institut des Neurosciences de Montpellier (INM) qui s'impose rapidement comme un centre de recherche d'excellence internationale sur les déficits sensoriels et moteurs. Dans le même temps, il crée le centre de référence des maladies sensorielles génétiques et, au sein du CHU de Montpellier, la première banque nationale d'ADN sur la maladie de la vision.

En 2008, il est nommé professeur des universités - praticien hospitalier et se consacre à ce qui lui tient le plus à cœur, le développement des thérapies des maladies de la vision. En 2011, il quitte d'ailleurs ses fonctions de directeur de l'INM, tout en assurant la direction de son équipe de recherche et du centre de référence, pour mieux s'impliquer dans la recherche clinique.

En avril 2017, il se lance un nouveau défi : proposer un traitement unique en France contre la choroïdermie, une dégénérescence de la rétine.

La disparition du professeur Christian Hamel est une très grande perte pour le monde scientifique. La peine est immense pour tous ceux qui ont partagé son enthousiasme pour la recherche et sa volonté farouche de vaincre la cécité.

En ces jours de deuil et de tristesse, nos pensées vont à sa famille et ses proches à qui nous présentons nos plus sincères condoléances.

Professeur Philippe Augé  
Président de l'Université de Montpellier

Professeur Michel Mondain  
Doyen de la Faculté de médecine Montpellier-Nîmes

Professeur Jean-Luc Puel  
Directeur de l'Institut des Neurosciences de Montpellier



# Conférence

## Vision/restauration visuelle : nouvelles stratégies, nouveaux enjeux

### Serge PICAUD, PhD



Elève de l'Ecole Normale Supérieure de l'Enseignement Technique (ENSET, Cachan), Serge Picaud obtient un DEA de pharmacologie à l'IPBC à Paris sur la « Mise en évidence de canaux ioniques dans les organites cellulaires » puis en 1990 soutient une thèse en Neurosciences sur la « photodégénérescence neuronale » induite par les colorants sous la direction de N. Franceschini dans le laboratoire de Neurobiologie de Marseille.

Il effectue ensuite deux séjours post doctoraux tout d'abord au Max-Planck Institut de Recherche sur le cerveau à Francfort sur la thématique « Lésion neuronale et réponse gliale dans la rétine de mammifères » puis à l'Université de Berkeley dans le laboratoire du Pr. F. Werblin sur « Le transporteur-récepteur du glutamate dans les photorécepteurs de salamandre ».

Serge PICAUD est recruté à l'Inserm en 1997 en tant que chercheur dans le Laboratoire de Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire de la Rétine, dirigé par les Dr Dreyfus et Pr Sahel à Strasbourg puis à Paris. En 2008, ce laboratoire s'agrandit et donne naissance à l'Institut de la vision dirigé par le Professeur JA Sahel.

Serge PICAUD est l'auteur de plus de 100 publications (Nature Medicine, Science, Annals of Neurology, Journal of Neuroscience, Plos Biology, PNAS, Human Molecular Genetics, American Journal of Human Genetics, American Journal of Pathology, Progress in Retinal and Eye Research, Biomaterials ...), 5 chapitres de livre et 13 brevets.

Au sein de l'Institut de la vision, Serge PICAUD dirige l'équipe « Traitement de l'information visuelle rétinienne ». L'objectif de cette équipe est de comprendre le fonctionnement de la rétine en conditions normales et pathologiques pour développer des approches thérapeutiques. La rétine est une partie accessible du système nerveux central et représente à ce titre un modèle idéal d'analyse de l'encodage des informations par un circuit neuronal. L'équipe étudie les effets de la lumière tant pour sur ses aspects fonctionnels que de sa toxicité pour les cellules rétiniennes. Un axe majeur de l'équipe porte sur la restauration de la vision de patients devenus aveugles soit par l'intermédiaire de prothèses rétiniennes soit par une approche de thérapie optogénétique. La thérapie génique consiste en l'utilisation d'un gène d'algue qui transforme la lumière en courants électriques dans les cellules. Les projets de thérapie optogénétique et de prothèses rétiniennes de troisième génération sont actuellement dans des phases précliniques très avancées devant permettre une entrée en clinique dans une période de 1-2 ans. Un nouveau projet de thérapie génique cible également le cortex visuel pour redonner la vision de patients aveugles suite à un glaucome ou une rétinopathie diabétique.



## Résumé

La cécité peut résulter soit d'une perte des photorécepteurs soit de la dégénérescence des cellules ganglionnaires. Les photorécepteurs dégènèrent dans différentes pathologies rétiniennes comme les dystrophies rétiniennes de type rétinopathie pigmentaire ou dans des pathologies plus complexes comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Récemment, des prothèses rétiniennes ont permis à des patients devenus non-voyants de retrouver une certaine perception visuelle, certains pouvant même lire des mots sur écran d'ordinateur. Si ces essais cliniques valident le concept de restauration fonctionnelle, le défi technologique est encore important avant que les patients ne retrouvent une autonomie en locomotion et des capacités de reconnaissance des visages. Cependant, une approche alternative, la thérapie optogénétique ouvre une nouvelle voie de restauration visuelle qui semble si prometteuse pour restaurer la vision qu'elle pourrait également s'appliquer aux patients ayant perdu le lien œil cerveau. Il s'agit donc de patients ayant perdu les cellules ganglionnaires et le nerf optique dans des pathologies comme le glaucome ou la rétinopathie diabétique.

La présentation illustrera les résultats cliniques ainsi que les travaux en cours sur la restauration visuelle menés à l'Institut de la Vision dirigé par le Pr Sahel. En effet, en partenariat avec l'entreprise Pixium Vision, une nouvelle génération de prothèses rétiniennes est actuellement en cours de validation préclinique. L'Institut de la vision travaille également sur une stratégie alternative, la thérapie optogénétique. Cette thérapie repose sur l'expression d'opsines microbiennes (algue, bactérie) dans les neurones résiduels de la rétine. Cette approche implique l'injection dans l'œil d'un vecteur de thérapie génique qui permet d'induire l'expression de l'opsine microbienne dans les neurones. Cette opsine microbienne rend le neurone sensible à la lumière, les transformant ainsi en véritable photorécepteurs. Les premiers résultats obtenus avec l'entreprise Gensight Biologics montrent une sensibilisation à la lumière des cellules ganglionnaires de la rétine, les cellules qui communiquent l'information visuelle au cerveau.

Ces deux approches très prometteuses pour une perception de haute définition sont dans des états si avancés que des essais cliniques sont programmés pour l'année 2018 sur les patients ayant perdu leurs photorécepteurs. Le succès de la thérapie optogénétique pourraient ouvrir la voie à son application plus généralisée.



# **SESSION I**

## **Amaurose congénitale de Leber et neuropathie optique héréditaire de Leber**

## Oligothérapie de l'amaurose congénitale de Leber

### Isabelle PERRAULT, PhD



Isabelle Perrault est née en 1972, à Tours. Elle a préparé sa thèse de doctorat sur la physiopathologie de l'amaurose congénitale de Leber sous la supervision du Dr Josseline Kaplan à Paris. Elle a obtenu sa thèse en Génétique à l'Université Paris V en 1999. Elle a été recrutée CR2 INSERM en 2003 dans le laboratoire de Génétique ophtalmologique du Dr Josseline Kaplan pour continuer son travail sur le décryptage génétique et physiopathologique de l'Amaurose congénitale de Leber.

Isabelle Perrault est aujourd'hui Chargée de Recherche niveau 1 à l'INSERM, elle travaille dans l'équipe du Dr Jean-Michel ROZET au sein de l'Institut Imagine à Paris.

Depuis plus d'une dizaine d'année, son projet a pour but le décryptage génétique mais aussi le développement d'approches thérapeutiques pour les dystrophies rétiniennes sévères et précoces de l'enfant. Les preuves de concept de l'oligothérapie antisens sur cellules de patients et la détermination des modalités d'administration ont permis de soumettre un brevet. Ces travaux ont donné lieu à de nombreux articles originaux.

## Résumé

L'amaurose congénitale de Leber (ACL) est la première cause de cécité rétinienne incurable de l'enfant. Il s'agit d'une affection hétérogène aux plans, clinique, génétique, moléculaire et physiopathologique, compliquant les développements thérapeutiques. A ce jour, 18 gènes sont identifiées dont les mutations rendent compte des formes non syndromiques de la maladie, *CEP290* étant le gène majoritairement impliqué (20% des cas).

L'efficacité et l'innocuité des essais de thérapie génique adénovirale de l'ACL due aux mutations du gène *RPE65* ont ouvert la voie vers cibles. Cependant, à l'heure actuelle, la thérapie génique adénovirale ne peut être appliquée aux gènes de grande taille tel que *CEP290*. Ce gène est en revanche une excellente cible pour la thérapie par saut d'exon en raison de l'existence d'une mutation qui rend compte à elle seule de 10% des cas de la maladie. En 2012, nous avons démontré que la mutation pouvait être corrigée efficacement dans des fibroblastes de patients par l'utilisation d'oligonucléotides antisens (AONs).

Récemment, nous avons montré qu'une injection intravitréenne d'AONs permet de manipuler durablement et spécifiquement l'expression du gène dans les cellules rétinienne. Notre projet est d'évaluer la faisabilité d'un traitement de l'ACL par oligothérapie intravitréenne dans un modèle animal pertinent le chat RdAC qui porte une mutation intronique du gène *CEP290* et souffre d'une pathologie rétinienne proche de la pathologie humaine et d'étendre cette approche à d'autres mutations du gène par exclusion d'exons porteurs de mutations introduisant un codon stop prématuré.

## **Les inhibiteurs du stress du réticulum endoplasmique sont-ils protecteurs dans la neuropathie optique héréditaire de leber (nohl) ? Une étude pré-clinique**

**Pascal REYNIER, MD, PhD**



Pascal Reynier,

55 ans, est médecin biologiste, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de biochimie et biologie moléculaire à l'Université et au CHU d'Angers. Il coordonne le Département de biochimie et génétique du CHU d'Angers, au sein duquel il est plus particulièrement impliqué dans le diagnostic biochimique et génétique des maladies mitochondriales et des neuropathies optiques héréditaires, avec ses collègues, le Dr Patrizia Amati-Bonneau et le Pr Vincent Procaccio. Il est membre des centres nationaux de référence sur les maladies neurogénétiques (Prs Christophe Verny et Dominique Bonneau) et les maladies mitochondriales (Pr Arnold Munnich). Son activité de recherche est réalisée dans l'unité mixte de recherche MITOVASC (INSERM U1083, CNRS 6015 et Université d'Angers, dirigée par le Dr Daniel Henrion), au sein de l'équipe Mitolab coordonnée en partenariat avec le Dr Guy Lenaers et les Pr Dominique Bonneau et Vincent Procaccio. Il s'intéresse principalement à la physiopathologie et à la thérapeutique des dysfonctions mitochondriales, que l'on retrouve dans un grand nombre de maladies rares et communes et il a publié plus de 160 articles sur le sujet depuis une vingtaine d'années. Il s'est particulièrement spécialisé dans l'étude clinique et pré-clinique des neuropathies optiques héréditaires, avec ses collègues ophtalmologues, le Dr Stéphanie Leruez et le Pr Dan Miléa, et dans l'étude des troubles de la fertilité et du vieillissement ovarien avec sa collègue biologiste de la reproduction, le Dr Pascale May-Panloup. Depuis quelques années, il développe une approche de métabolomique clinique et pré-clinique, basée sur la modélisation mathématique de centaines de métabolites, dosés simultanément par spectrométrie de masse à haute résolution. Il applique principalement cette nouvelle approche dans le domaine émergent de « l'ophtalmo-métabolomique » (neuropathies optiques, glaucome, syndrome exfoliatif, susceptibilité de la rétine à la lumière, myopie, dimorphisme sexuel,...), chez l'homme et dans des modèles animaux.

## Résumé

Les inhibiteurs du stress du RE sont-ils protecteurs dans la NOHL ? Une étude pré-clinique

La neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON, MIM # 535000) est la plus fréquente des neuropathies optiques héréditaires. Elle est due à des variants pathogènes dans les gènes mitochondriaux codant pour le complexe I de la chaîne respiratoire. Bien que les mécanismes pathogènes sous-jacents de la maladie semblent être liée à la vulnérabilité sur le plan énergétique des axones des cellules ganglionnaires de la rétine, la physiopathologie de la maladie reste à élucider et il n'y a actuellement aucune thérapie efficace disponible.

Une approche métabolomique ciblée nous a récemment permis de mettre en évidence une signature significative de la maladie dans les fibroblastes des patients et ce profil métabolique nous a permis d'identifier un stress du réticulum endoplasmique (RE) réversible pharmacologiquement. Le présent projet vise à évaluer la pertinence de l'analyse du stress du RE dans la pratique biologique médicale ainsi que le rationnel préclinique de l'utilisation des inhibiteurs du stress du RE pour prévenir de l'apparition de la maladie.





# **SESSION II**

## **Génétique et Réparation**

## **Etude génétique et physiopathologique d'une forme précoce de maculopathie liée à l'âge (emap)**

### **Marie PEQUIGNOT, PhD**



Née en 1974, Marie Péquignot est Chargé de Recherche 1 à l'Inserm depuis 2013. Après un master de Génétique Humaine, elle a fait sa thèse de doctorat sur la caractérisation de l'apoptose au cours du développement de la rétine chez la souris, sous la supervision du Dr Marc Abitbol au Centre de Recherche en Ophtalmologie à Paris. Après sa thèse, soutenue en 2002, elle rejoint l'UMR8125 dans le groupe du Pr Guido Kroemer à Villejuif, pour approfondir ses connaissances sur l'apoptose. Elle y fait la preuve de principe d'une immunothérapie anti-cancéreuse chez la souris en utilisant des cellules mourantes.

Forte de cette expérience, elle rejoint en 2006 l'équipe Vision de l'Institut des Neurosciences de Montpellier, tous deux dirigés par le Pr Christian Hamel. Elle travaille depuis sur la caractérisation physiopathologique des cécités rétiniennes et sur la mise en place de thérapies pour ces maladies, en particulier pour celles impliquant une accumulation de lipofuscine. Ses travaux ont utilisé en particulier des modèles cellulaires (des cellules souches pluripotentes induites (iPSc) de patients et de personnes saines, et de l'épithélium pigmentaire rétinien différencié à partir de ces cellules souches), et des modèles animaux (souris, microcèbes). Elle va maintenant développer le modèle du poisson-zèbre pour l'étude des cécités.

Marie Péquignot est également impliquée dans de nombreuses actions de vulgarisation scientifique en direction des scolaires, collégiens et lycéens et du grand public.

## Résumé

En 2009, nous avons décrit une dystrophie maculaire sous le terme EMAP pour Extended Macular Atrophy with Pseudodrusen (Hamel et al, Am J Ophthalmol 2009). Il s'agit d'une forme d'atrophie géographique liée à l'âge différente de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) car elle débute plus tôt (50 ans), s'accompagne de nombreux pseudodrusen au fond d'oeil et progresse rapidement vers une atrophie maculaire avec une perte complète de la vision centrale. Bien que les causes de cette maladie restent inconnues, la présence de ces pseudodrusen témoigne certainement d'un métabolisme anormal des photorecepteurs et de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR).

Dans le cadre d'une première étude, nous avons inclus 155 patients EMAP et 345 témoins appariés par l'âge, le sexe et la région d'origine, pour faire une étude épidémiologique qui a montré que l'EMAP est en effet différente de la DMLA car le tabac et l'obésité n'en sont pas des facteurs de risque. Dans la même étude, nous avons montré une prévalence élevée du facteur risque de la DMLA CFH Y402H et la présence d'autres variants génétiques différents de ceux trouvés dans la DMLA.

Dans ce projet, nous proposons de réaliser une étude génétique d'association cas témoins pour répliquer nos résultats préliminaires et les confirmer statistiquement. Nous effectuerons le séquençage de l'exome pour 50 patients et 50 contrôles, ainsi que le génotypage d'1 million de SNPs, afin de trouver des variants génétiques pathogènes et des régions chromosomiques en déséquilibre de liaison. Nous ferons aussi des études pathophysiologiques en utilisant des cellules de l'EPR de patients obtenues par la technologie des cellules souches pluripotentes induites. Nous réaliserons une analyse de transcriptome sur ces cellules, et nous quantifierons les dérivés de la vitamine A et la lipofuscine après les avoir soumis à l'ingestion des segments externes de photorécepteurs plusieurs mois. Nous examinerons aussi l'expression de certains gènes. Nous pensons que ces études devraient permettre d'appréhender pourquoi cette forme de dystrophie maculaire est si précoce et si rapidement évolutive, dans une perspective de thérapies futures.

## Approche de thérapie génique par remplacement du gène pour la cécité nocturne congénitale stationnaire

### Christina ZEITZ, PhD



Christina Zeitz est directeur de recherche à l'INSERM et dirige avec Isabelle Audo l'équipe S6 « Identification des défauts de gènes entraînant des maladies oculaires progressives ou non progressives » du département de génétique à l'Institut de la Vision (INSERM, UMR\_S968, CNRS, UMR\_7210, Université Pierre et Marie Curie Paris6). D'origine allemande et née en 1972, elle a pris goût aux petites molécules impliquées dans la rétine au cours d'un job étudiant à l'Institut Max Planck de Génétique moléculaire à Berlin pendant sa formation de chimiste. Depuis elle n'a pas perdu de vue les maladies rétiniennes. Elle a obtenu sa thèse en Chimie à l'Université Libre de Berlin en 2004, qui portait sur l'identification d'un nouveau gène impliqué dans la cécité nocturne congénitale stationnaire (CNCS), réalisée à Berlin et à l'Institut de la Génétique Médicale à l'Université Zurich en Suisse dans le laboratoire de Wolfgang Berger. Après sa thèse elle a continué de travailler dans le même laboratoire pour but d'identifier trois autres gènes impliqués dans la même maladie rétinienne. C'est là-bas qu'elle a commencé à établir sa première équipe ainsi que des collaborations internationales qui lui ont permis d'analyser les défauts génétiques au niveau fonctionnel. Grâce à ce travail elle a été recrutée en 2007 par un comité international à l'Institut de la Vision comme chef d'équipe avec le recrutement à l'INSERM en CR1 en 2010 et DR2 en 2015. Les travaux de l'équipe ont pour objectif d'identifier des défauts génétiques dans de larges cohortes de patients avec différentes maladies rétiniennes par de nouvelles technologies telles que le séquençage de nouvelle génération (NGS) en utilisant de larges panels de gènes impliqués dans ces maladies ou par le séquençage de l'exome ou du génome entier. L'équipe s'intéresse également à l'étude de la fonction des protéines codées par les gènes identifiés ainsi qu'aux mécanismes physiopathologiques résultant de ces mutations. Ces études approfondies conduisent à une meilleure compréhension de la physiologie et de la physiopathologie rétinienne, fournissent des données épidémiologiques sur la fréquence des mutations identifiées dans le cadre des maladies rétinienne en Europe et peuvent aussi permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces études donnent également accès à une meilleure caractérisation de la pathologie chez les patients, permettant un conseil génétique plus adapté constituant un préambule pour la préparation de futurs essais cliniques tels que ceux impliquant des approches de thérapie génique. L'autre axe de travail est le développement d'approches de thérapie génique innovantes pour la CNCS avec une stratégie de complémentation (avec soutien d'AVIESAN-UNADEV, Optic200, AFM-Téléthon et Retina France). Avec ces approches l'équipe a pu montrer la prévalence de différents défauts génétiques, identifier huit autres gènes impliqués dans des maladies rétiniennes et caractérisé des gènes impliqués dans la CNCS ce qui a aidé à mieux comprendre la

signalisation au sein de la rétine. Ces travaux ont donné lieu à de nombreux articles originaux (par exemple : American Journal of Human Genetics, Progress in Retinal and Eye research, Clinical Genetics, Orphanet Journal of Rare Diseases, European Journal of Neuroscience, BMC Human Molecular Genetics, IOVS, PlosONE etc) et ont été couronnés par des prix scientifiques que Christina Zeitz a obtenu en 2006 (Pro Retina Allemagne et Retina Suisse), 2012 (Prix de la Fondation Dalloz, Institut de France pour la recherche en ophtalmologie) et prime d'excellence de l'INSEM 2013-2017. Christina Zeitz est membre de plusieurs associations scientifiques comme l'ARVO: The Association of Research in Vision and Ophthalmology: ou elle a été membre élu (2014-2017) pour l'organisation de l'ARVO dans la section Biochimie et Biologie Moléculaire (BI), ASHG: The American Society of Human Genetics, GDR RCPG-PhysioMed: "Récepteurs couplés aux protéines G - de la physiologie au médicament", ISER: International Society for Eye Research, ISGEDR: International Society for Genetic Eye Diseases and Retinoblastoma, SGOF: Société de Génétique Ophtalmologique Francophone. Elle est éditeur invité pour une thèse particulier dans "Genes": "Inherited Retinal Disease: Novel Candidate Genes, Genotype-Phenotype Correlations and Inheritance Models" et dans "Biomed Research International": "Inherited Retinal Disease: Combining Clinical, Genetic and Biochemical Approaches for Added Value in Understanding Congenital Stationary Night Blindness". Depuis 2016 elle est membre du comité éditorial pour "Orphanet Journal of Rare Diseases". Régulièrement elle est consultée comme reviewer pour des journaux scientifiques, des demandes de subventions, des HDRs et des thèses. Avec le soutien financier de UNADEV-AVIESAN, Optic200, AFM-Téléthon, Retina France, ANR, LABEX, Carnot, Fondation Voir et Entendre et FFB, Christina Zeitz et le co-chef d'équipe Isabelle Audo ont pu établir un équipe qui a été évaluée avec un A+ à la dernière évaluation AERES.



## Résumé

La cécité nocturne stationnaire congénitale (Congenital Stationary Night Blindness, CSNB) est un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de pathologies rétiniennes héréditaires (Inherited Retinal Disease, IRD). Les patients ont des difficultés d'orientation en faible luminosité et un trouble de vision des contrastes. L'acuité visuelle peut être inférieure à 20/40. D'autres anomalies ophtalmologiques peuvent exister comme une forte myopie, un strabisme ou un nystagmus. L'examen clé au diagnostic est l'électrorétinogramme global (ERG), disponible dans les centres spécialisés. Dans des grandes études de cohorte IRD comme la nôtre, la CSNB représente 2% des patients. Les mutations de NYX, GRM6, TRPM1, GPR179 et LRIT3 entraînent une CSNB complète (cCSNB) caractérisée par une atteinte sévère à l'ERG du fait d'une dysfonction des cellules bipolaires ON. Les protéines responsables de la forme complète sont localisées dans les cellules bipolaires ON.

Des études *in vitro* et *in vivo* sur des modèles invalidés de souris cCSNB, incluant *Grm6*, indiquent que la cCSNB est un défaut fonctionnel avec 1) un phénotype à l'ERG similaire à celui des patients et une structure rétinienne relativement normale 2) une absence de la protéine ou une mauvaise localisation des autres protéines appartenant à la même cascade de signalisation. Bien que la CSNB soit responsable d'un handicap visuel, aucun traitement n'est disponible. L'objectif est de développer une approche de thérapie génique afin de restaurer le phénotype normal dans un modèle de souris dont le gène *Grm6* est manquant.

L'efficacité du traitement sera mesurée par 1) ERG afin de suivre la normalisation du phénotype et par 2) des études d'immunolocalisation afin de suivre la relocalisation de GRM6 et des autres protéines de la même cascade de signalisation sur les cellules bipolaires ON. Ce travail sera la preuve de concept pour les cCSNB liées à d'autres gènes et servira de modèle pour des pathologies rétiniennes dégénératives

## Les astrocytes : de nouvelles cibles pour restaurer la vision

### Nathalie ROUACH, PhD



Nathalie Rouach a réalisé sa thèse conjointement dans les laboratoires du Pr Jacques Glowinski (Collège de France) et du Pr Menahem Segal (Institut Weizmann, Israël) afin de s'intéresser à un type cellulaire alors négligé mais prometteur du système nerveux central: les astrocytes. Les astrocytes étaient principalement considérés comme des éléments structuraux passifs ayant un rôle de soutien et de protection des neurones. Cependant, la description *in vitro* de leur signalisation calcique ainsi que de leur massive communication intercellulaire directe via les jonctions communicantes, suggéraient qu'ils pourraient jouer un rôle important dans les fonctions cérébrales. En identifiant de nouvelles régulations neuronales et gliales des réseaux d'astrocytes, ses travaux ont apporté de nouveaux éléments dans la compréhension des interactions neurone-glie et ont contribué au concept émergent d'une intervention active des astrocytes dans la physiopathologie cérébrale.

L'étude des interactions neurogliales l'ont ensuite conduit à s'intéresser plus particulièrement aux neurones et à leur plasticité. Elle choisit alors de réaliser un stage post-doctoral dans le laboratoire du Pr Roger Nicoll à l'université de Californie de San Francisco aux Etats-Unis, où elle contribue à la découverte de nouveaux mécanismes de trafic de plusieurs types de récepteurs au glutamate (AMPA, NMDA, mGluR), ainsi que leur rôle dans la plasticité synaptique. Ces travaux ont démontré le rôle crucial de protéines partenaires de ces récepteurs dans leur adressage membranaire et activité, fondamentaux pour la plasticité synaptique et la neurotoxicité cérébrale.

Nathalie Rouach est aujourd'hui directrice de recherches à l'Inserm et dirige l'équipe «Interactions Neurogliales dans la Physiopathologie Cérébrale» au sein du Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie du Collège de France. Cette équipe multidisciplinaire, alliant électrophysiologistes, biologistes moléculaires et cellulaires et spécialistes du comportement, investigate si et comment les astrocytes jouent un rôle direct dans le traitement de l'information. Le laboratoire explore particulièrement les modalités moléculaires et les conséquences fonctionnelles des interactions neurogliales dans le cerveau normal et pathologique, en analysant aussi bien *ex vivo* qu'*in vivo* chez la souris ainsi que sur des tissus humains, l'excitabilité neuronale, la transmission synaptique, la plasticité, la synchronisation et les fonctions cognitives. Pour se faire, l'équipe a développé une approche interdisciplinaire innovante combinant électrophysiologie, imagerie, études du comportement, modélisation mathématique et de nouvelles stratégies et outils moléculaires ciblant sélectivement les astrocytes.



Dans ce cadre, l'équipe de Nathalie Rouach a récemment montré que les réseaux astrocytaires favorisent la coordination neuronale (Chever et al., *Science Signalling*, 2016), suggérant que la communication jonctionnelle astrocytaire confère aux neurones un état optimal permettant un traitement temporel et spatial précis de l'information (Pannasch et al., *TINS*, 2013). Elle a également découvert l'existence en conditions physiologiques de nouvelles fonctions originales des connexines (les sous unités des canaux jonctionnels) indépendantes de la formation des jonctions communicantes. Le laboratoire a ainsi montré que la connexine 43 forme des hémicanaux qui sont activés en condition physiologique dans les astrocytes, et qui régulent l'activité basale synaptique excitatrice via une signalisation purinergique (Chever et al., *J Neurosci*, 2014). Enfin, l'équipe a récemment révélé que la connexine 30, une autre sous-unité des canaux jonctionnels astrocytaires, est un déterminant moléculaire de la couverture astrocytaire des synapses qui régule l'efficacité synaptique de l'hippocampe et la mémoire (Pannasch et al., *Nature Neuroscience*, 2014). Cette fonction implique une régulation inédite, totalement indépendante de la fonction canal de la connexine 30, de la morphologie astrocytaire, et qui permet de contrôler la ramification et l'insertion de prolongements astrocytaires dans la fente synaptique, modulant ainsi la clairance du glutamate directement à la synapse. Le laboratoire de Nathalie Rouach a ainsi identifié un nouveau mécanisme moléculaire contrôlant une interaction physique entre les fins prolongements astrocytaires et la fente synaptique, et résultant en une altération directe de la communication entre les éléments pré- et postsynaptiques. Ces derniers travaux ont permis de revisiter le modèle classique des interactions neurogliales dans lequel les astrocytes étaient généralement considérés comme des éléments extrasynaptiques régulant indirectement la transmission synaptique. Ils ouvrent également de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le contrôle d'activités neuronales aberrantes et de fonctions cognitives altérées.

A présent, le laboratoire développe plusieurs projets dans la continuité de ces travaux sur le rôle des interactions neurogliales au niveau de la synapse, des réseaux neuronaux et du comportement, et ceci aussi bien dans des conditions normales que pathologiques, telles que l'épilepsie, la déficience intellectuelle ou les maladies de la vision. Pour ce faire, des approches innovantes d'imagerie et d'électrophysiologie, telles que la microscopie à super-résolution biphoton-STED, le microscope miniaturisé implanté dans le cerveau de souris libre de ses mouvements, et l'électrophysiologie multi-électrodes sont utilisées chez la souris, mais aussi dans le tissu humain.

Etant donné la forte régulation de l'expression de la connexine 30 pendant le développement et lors de nombreuses pathologies, aujourd'hui un des principaux projets du laboratoire consiste à élucider les mécanismes moléculaires et la dynamique de cette nouvelle fonction non canal de la connexine 30 astrogliale, ainsi que son implication dans le câblage et le remodelage des circuits synaptiques pendant les périodes critiques du développement ou lors de lésions cérébrales.



## Résumé

Le développement postnatal du cortex visuel est associé à une plasticité cérébrale pendant une fenêtre temporelle restreinte de sorte que les interférences oculaires pendant cette période précoce engendrent des handicaps visuels permanents chez l'adulte.

L'amblyopie est un trouble commun (incidence 3%) de la vision contracté de cette manière. Bien que ces déficiences visuelles soient considérées comme irréversibles après les 10 premières années de vie, des travaux récents suggèrent qu'il est possible de ré-ouvrir chez l'adulte une plasticité permettant la récupération d'une vue normale par exposition au noir total. Les processus biologiques sous-tendant la période critique sont encore mal compris.

Les recherches actuelles indiquent que les cellules gliales jouent un rôle essentiel dans le développement cérébral. De façon remarquable, une étude pionnière a montré que les astrocytes immatures sont capables de ré-ouvrir la plasticité du cortex visuel chez l'adulte.

Cependant, comment les astrocytes immatures opèrent reste inconnu, bien qu'il ait été proposé qu'ils pourraient agir en éliminant les synapses via une invasion de la fente synaptique. Nos données récentes montrent justement que la connexine 30 (Cx30), outre son rôle de canal dans les jonctions communicantes, régule la transmission synaptique par une fonction non-canal inédite empêchant les astrocytes de pénétrer dans la fente synaptique. Dans ce contexte, notre hypothèse est que la Cx30 empêche l'élimination des synapses par les astrocytes, figeant ainsi la formation des circuits synaptiques.

Nous étudierons donc: 1/ le rôle de la Cx30 dans le développement et la plasticité des cartes visuelles, 2/ la contribution de la Cx30 dans l'affinage des circuits synaptiques, et 3/ l'impact de la Cx30 sur les activités neuronales du cortex visuel. Elucider les mécanismes en jeu dans la période critique permettra d'ouvrir des perspectives de traitements de l'amblyopie en identifiant de nouvelles cibles thérapeutiques.



# **SESSION III**

## **Réparation 2**

# Etude du potentiel thérapeutique de la greffe intraoculaire de cellules ganglionnaires issues d'ips dans le traitement du glaucome

**Alain CHEDOTAL, PhD**



Alain Chédotal a obtenu une thèse en Neurosciences (UPMC) en 1995 à l'Hôpital de la Salpêtrière avant d'effectuer un stage post-doctoral à l'Université de Californie à Berkeley. Il a été recruté à l'INSERM en 1997 et est Directeur de Recherche depuis 2003. Il dirige une équipe à l'institut de la Vision qui étudie les mécanismes cellulaires et moléculaires qui contrôlent la mise en place des connexions neuronales, principalement dans le système visuel. Il essaie notamment de comprendre comment s'organisent les couches cellulaires dans la rétine et comment les axones des cellules ganglionnaires de la rétine peuvent s'orienter

vers leurs cibles dans le cerveau et s'y connecter. L'équipe étudie également la régulation des interactions cellulaires au cours de la myélinisation et la remyélinisation des axones du nerf optique à l'aide de nouvelles méthodes génétiques et d'imagerie. Un autre projet vise à développer des traitements permettant de régénérer la cornée et le nerf optique. Enfin, l'équipe a identifié une nouvelle molécule, appelée Slit2, qui contrôle le développement normal et pathologique des vaisseaux dans la rétine et qui représente une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement de la DMLA.

Site internet de l'équipe: <http://www.institut-vision.org/retinal-development-and-repair-use-of-pluripotent-stem-cells.htm>

Bibliographie (sélection des 3 dernières années) :

Dominici C., Moreno-Bravo, J.A., Roig Puiggros, S., Rappeneau, Q., Rama, N., Vieugue, P., Bernet, A., Mehlen, P. and Chédotal A. (2017) Floor plate-derived Netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance. *Nature* 544:350-354.

Renier N., Dominici C., Erzurumlu, R.S., Kratochwill, C.F., Rijli, F.M., Gaspar, P. and Chédotal A. (2017) A mutant with bilateral whisker to barrel inputs unveils somatosensory mapping rules in the cerebral cortex. *eLife* 6. pii: e23494.

Belle, M., Godefroy D., Couly G., Malone, S.A., Collier F., Giacobini, P. and Chédotal A. (2017) Tridimensional visualization and analysis of early human development. *Cell*, 169:161-173.

Rama, N., Dubrac, A., Mathivet, T., Ni-Charthaigh, R.A., Genet, G., Cristofaro, B., Pibouin-Fragner, L., Ma, L., Eichmann, A. and Chédotal, A. (2015) Slit2 signaling through Robo1 and Robo2 is required for retinal neovascularization. *Nature Medicine*, 21:483-491.

## Résumé

Le glaucome est la seconde cause de cécité dans le monde avec plus de 4,5 millions de patients. Cette maladie provoque la mort des neurones ganglionnaires de la rétine dont les prolongements (appelés axones) constituent le nerf optique, l'unique voie de sortie des informations visuelles vers le cerveau. Ainsi, dans le glaucome, la rétine est toujours fonctionnelle mais se retrouve progressivement déconnectée du cerveau. Le dépistage des patients est souvent tardif et intervient alors que la vision est déjà irrémédiablement altérée. Les mécanismes responsables du glaucome sont encore mal compris et les traitements actuels ne permettent pas le remplacement des neurones ganglionnaires qui ont été perdus. D'autres pathologies cécitantes, telles que les neuropathies optiques héréditaires, les lésions traumatiques du nerf optique ou la névrite optique, provoquent également par une perte des neurones ganglionnaires. Il n'existe actuellement aucun traitement permettant de restaurer la vision quand le nerf optique est atteint.

Notre projet vise à mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de régénérer les connexions entre la rétine et le cerveau ou le remplacement des neurones ganglionnaires manquants par de nouvelles cellules.

Notre objectif est d'utiliser des neurones ganglionnaires dérivés de cellules souches produites par reprogrammation de cellules de la peau de souris ou de patients, à l'aide de techniques innovantes établies à l'institut. Le potentiel réparateur de ces neurones après transplantation intra-vitréenne sera évalué dans des modèles de souris glaucomateuses ou des modèles de lésions traumatiques du nerf optique. La récupération des fonctions visuelles après les traitements sera évaluée grâce à une batterie de tests fonctionnels (mouvements oculaires, rythmes circadiens, multi-électrodes...) développés à l'Institut de la Vision.

# Validation pré-clinique d'un biomatériau cellularisé par des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien dérivées de cellules souches embryonnaires humaines dans un modèle canin de rétinite pigmentaire

**Christelle MONVILLE, PhD**



Après un DEA de Biologie du Vieillessement (Paris 7) qui portait sur l'implication des astrocytes dans l'expression du Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) in vitro, j'ai effectué ma thèse sous la direction du Dr Marc Peschanski à l'unité INSERM 421 où j'ai poursuivi l'étude sur cette cytokine de la famille de l'Interleukin-6 (IL-6). Ceci m'a permis d'appréhender plus particulièrement les voies de signalisation cellulaires et les rôles biologiques du CNTF et de quelques autres membres de la famille (IL-6, Leukemia Inhibitory Factor (LIF), Cardiotrophine-1 (CT-1)) dans le système nerveux central (Monville et al., 2001 ; Monville et al., 2002). A cette occasion, j'ai eu la possibilité de mettre à profit mes compétences en biologie moléculaire et cellulaire sur cette cytokine lors d'une collaboration avec l'équipe du Dr Philippe Hantraye (CEA, Orsay) pour une étude qui portait sur le rôle neuroprotecteur du CNTF dans un modèle de la maladie de Huntington chez le rat (Mittoux et al., 2002).

Après l'obtention de ma thèse, je souhaitais me rapprocher de la recherche préclinique et me former aux techniques de chirurgie et comportement animal. Je suis partie donc en stage post-doctoral chez le professeur Stephen Dunnett. Mon stage post-doctoral chez le professeur Stephen Dunnett, à Cardiff, un des pionniers dans le domaine de la transplantation de neurones embryonnaires, m'a permis de mener des travaux de « biothérapie expérimentale », fondés sur des greffes neuronales et sur des transferts de gènes par vecteurs viraux. Les thèmes de recherche, que j'ai développés, ont porté sur (i) l'établissement de modèles animaux les plus proches possibles des pathologies humaines de manière à évaluer de nouveaux traitements (Monville et al., 2005 ; Monville et al., 2009) ; (ii) la transplantation neuronale et l'amélioration de la survie cellulaire (Torres et al., 2005) ; (iii) le développement de stratégies permettant la protection des neurones non encore atteints grâce à l'injection de vecteurs viraux codant pour des facteurs trophiques (Glial-Derived neurotrophic factor (GDNF), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)) ou des enzymes permettant la synthèse de dopamine dans le système nerveux central (Monville et al., 2004 ; Torres et al., 2005 ; Dowd et al., 2005) ; (iv) l'évaluation des modèles fonctionnels de chaque maladie et le développement de tests comportementaux précis qui soient sensibles aux systèmes neuroanatomiques et aux maladies étudiées (Dowd et al., 2005 ; Monville et al., 2006).

A mon retour en France, en 2005, j'ai poursuivi mes recherches dans le domaine des « biothérapies expérimentales » en rejoignant le laboratoire ISTEM, dirigé par Marc Peschanski, qui était alors en construction.



J'ai d'abord été recrutée comme maître de conférences à l'Université d'Evry, et ai tout de suite eu l'opportunité de diriger une équipe de 3 personnes titulaires (composée d'une assistante ingénieure, un chargé de recherche, une ingénieure de recherche). Durant les trois premières années le programme de mon équipe a été de développer des protocoles de thérapie cellulaire de la cardiopathie associée à la myopathie de Duchenne dans le but de tester le potentiel régénératif des cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) dans un tissu fibrotique tel que le muscle cardiaque des patients atteints de la myopathie de Duchenne. Nous avons tout d'abord développé un modèle de culture organotypique de cœur battant capable de survivre plusieurs mois en culture (Habeler et al., 2009a ; 2009b). En parallèle, nous avons testé le comportement de CSEh greffées dans un modèle canin spécifique de la maladie : le Golden Retriever atteint de dystrophie musculaire (Habeler et al., 2011).

Suite à une réorganisation des équipes au sein du laboratoire courant 2008, j'ai choisi de changer d'axe de recherche et de développer un programme fondé sur le traitement et la modélisation des rétinopathies d'origine génétique. Les pathologies rétiniennes sont associées à la perte des cellules photoréceptrices, cellules nerveuses hautement spécialisées. Ces pathologies affectent environ 1 individu sur 3000 dans le monde. Les formes héréditaires sont généralement centrées sur les mutations de gènes impliquées dans la perte ou le dysfonctionnement des photorécepteurs, conduisant à la perte partielle ou totale de la vision.

En 2011, j'ai été nommée Professeur 2ème classe, puis en 2014 Professeur 1ère classe. Je dirige maintenant une équipe de 4 personnes (deux chargés de recherche, une ingénieure d'étude, un étudiant de thèse).

Le projet de l'équipe s'articule autour de 2 grands axes :

1. la production de progéniteurs rétiniens fonctionnels à partir de cellules pluripotentes humaines (CSPh) pour une utilisation en thérapie cellulaire :

En raison de leur pluripotence et de leur capacité à se différencier à l'infini, les CSEh représentent une source de progéniteurs rétiniens utilisables en thérapie cellulaire. De plus, la récente découverte des cellules pluripotentes induites offre un potentiel supplémentaire pour la médecine régénérative. L'équipe développe des protocoles de différenciation guidée des cellules pluripotentes vers une population de précurseurs neuraux puis rétiniens. Un programme de thérapie cellulaire à visée clinique est en cours, avec un démarrage du premier essai clinique prévu en 2018.

2. l'étude de l'altération des cellules rétiniennes dans deux pathologies, les pathologies liées à une mutation du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) et l'Amaurose de Leber Congénitale (ALC) en utilisant des lignées de CSEh et de CSPih porteuses de mutations, afin d'identifier des marqueurs biologiques associés à la mutation puis d'initier le criblage de molécules potentiellement thérapeutiques (Lustremant et al., 2013).



## Résumé

Les maladies, qui affectent l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), parmi lesquelles la DMLA et les rétinites pigmentaires (RP), entraînent des pertes sévères et rapides de la vision conduisant jusqu'à la cécité. Ces pathologies concernent 1,5 millions de personnes en France et environ 30 millions de personnes dans le monde. Malgré des avancées scientifiques notables, aucun traitement n'est disponible pour ces pathologies. Le but de notre programme est de développer un produit d'ingénierie tissulaire (PIT) constitué de cellules de l'EPR, dérivées de cellules souches embryonnaires humaines, polarisées en monocouche sur un substrat biocompatible. Cette approche innovante devrait permettre de restaurer la fonction des cellules EPR et prévenir la mort des photorécepteurs.

Dans cette demande, nos objectifs sont de tester l'innocuité et l'efficacité de la transplantation du PIT dans un modèle de RP canin. Le chien Briard est un modèle animal d'origine naturelle qui possède une mutation dans le gène RPE65 impliqué dans des fonctions centrales de l'EPR. Chez l'être humain, des mutations dans le gène RPE65 sont associées à l'apparition de formes de dystrophies rétiniennes précoces autosomiques récessives et représentent les mutations les plus fréquentes. Ces grands animaux permettront la mise en place des procédures chirurgicales transposables chez les humains ainsi que la validation de l'appareil chirurgical nécessaire à la transplantation.

L'impact attendu de cette proposition, en parallèle avec la conduite d'études et de fabrication du produit sous un bon processus de fabrication (BPF) toxicité et de biodistribution obligatoires, sera l'initiation d'un essai clinique de phase I/II de thérapie cellulaire à partir de CSEh et pour les patients souffrant de dystrophies rétiniennes génétiques. Ces études cliniques seront effectuées à l'Institut de la Vision, Paris, en association avec le Centre d'Investigation Clinique 503 de XV-XX Hôpitaux de Paris.

## Atrophie optique dominante : déficit axonal et thérapie

### Pascale BELENGUER, PhD



Lors de ma thèse et de mon stage post-doctoral, j'ai travaillé dans le domaine de la biogenèse des ribosomes. Les travaux réalisés ont permis de proposer que la transcription des gènes ribosomiques, chez les mammifères, était régulée au cours du cycle cellulaire grâce à la phosphorylation différentielle d'une protéine nucléolaire. Ceci m'a conduit, après mon recrutement comme Maître de conférences en Biologie Moléculaire à l'Université Paul Sabatier de Toulouse en 1991, à changer de thématique de recherche pour travailler sur le contrôle du cycle cellulaire. Après avoir caractérisé, chez la levure, le rôle d'une protéine kinase dans le contrôle de la transmission d'informations extracellulaires à la machinerie du cycle, nous avons, avec ma première étudiante en thèse, identifié un nouveau partenaire de cette enzyme. Les travaux que nous avons alors développés, de 1996 à 2000, ont porté sur la caractérisation de ce partenaire, une protéine mitochondriale impliquée dans le contrôle de la dynamique des mitochondries. Ce processus détermine la morphologie de l'organelle et en retour régule ses différentes fonctions. Notre groupe de recherche a ensuite identifié son homologue humain, OPA1, et montré en collaboration avec des équipes de généticiens que des mutations du gène OPA1 provoquaient une neuropathie optique héréditaire, l'Atrophie Optique Dominante de type 1 (AOD). Il s'agissait, après la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber du deuxième cas d'atrophie optique lié à un dysfonctionnement mitochondrial. Cette découverte a ouvert la voie à l'identification d'autres gènes codant des protéines mitochondriales dont les mutations provoquent des atrophies optiques. Ces travaux m'ont conduit à prendre en 2001, la direction d'une nouvelle équipe de recherche, tout en poursuivant mes enseignements de Biologie Moléculaire à l'Université Paul Sabatier en tant que Professeur. Nous avons alors caractérisé les fonctions et les dysfonctions d'OPA1 dans différents modèles. Actuellement, nous poursuivons ces travaux, au Centre de Recherches sur la Cognition Animale, dans des modèles neuronaux à la fois *ex vivo* (culture primaire de neurones) et *in vivo* (souris mutée pour OPA1) afin de mieux comprendre l'étiologie de l'AOD. Nous nous intéressons au rôle d'OPA1 dans le métabolisme mitochondrial, le contrôle qualité des mitochondries ainsi que dans la maturation et le fonctionnement des neurones. Nous explorons également, grâce au soutien de l'UNADEV-Aviesan ITMO Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie, une thérapie pour l'AOD basée sur l'expression dans la rétine d'une protéine virale neuroprotectrice.

## Résumé

L'impact des handicaps visuels va croissant dans nos pays développés avec l'augmentation des moyens de communication visuelle et le vieillissement de la population. Les atrophies du nerf optique sont souvent liées à des défauts mitochondriaux, comme l'Atrophie Optique Dominante (AOD) due à des mutations de la protéine mitochondriale OPA1.

Les mécanismes pathogènes de l'AOD sont mal connus. Nous avons montré dans un modèle neuronal d'AOD que l'inactivation d'OPA1 altère la morphologie, la distribution et la respiration des mitochondries ainsi que les synapses et l'arborisation dendritique. La dégénérescence des axones des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) qui forment le nerf optique caractérisant l'AOD d'une part, et les mitochondries contrôlant d'autre part le destin de l'axone lors de stress, nous souhaitons caractériser l'impact de l'inactivation d'OPA1 au niveau axonal.

Les altérations synaptiques et axonales sont les premiers signes des maladies neurodégénératives précédant l'apoptose. Si l'inactivation d'OPA1 per se n'induit pas la mort des neurones, elle pourrait les sensibiliser à des dommages et in fine entraîner leur mort. Nous voulons donc déterminer quelles sont ces stress supplémentaires et pourquoi les CGR y sont particulièrement sensibles.

Il n'existe pas de thérapie pour l'AOD. Inspiré par la capacité de virus à bloquer l'apoptose et par le fait que les mitochondries sont une cible thérapeutique de choix dans les neurodégénérescences, nous avons montré que la protéine X du Bornavirus, lorsqu'elle est localisée à la mitochondrie, protège les neurones contre différentes atteintes neurodégénératives. Nous souhaitons donc tester si X peut protéger les neurones des déficiences induites par la perte d'OPA1.

Ainsi, par une approche multidisciplinaire, utilisant des modèles cellulaires et murins complémentaires, nos découvertes aideront à mieux comprendre les mécanismes pathogènes de l'AOD et ouvriront des perspectives thérapeutiques.



# L'UNADEV

## **Présentation de l'association et des actions**

**Laurence de SAINT DENIS**



## Intervention d'un patient

### Franck PRUVOST



Franck Pruvost est consultant en développement humain et communication, fondateur du cabinet Sensitive Ways et enseignant chercheur en management de la diversité. Il travaille depuis plusieurs années avec l'UNADEV sur des projets de sensibilisation et de communication autour du handicap visuel. Il est également vice président du fond de dotation Lucie Care qui soutient et finance des projets, notamment de recherche, en faveur des jeunes déficients visuels.

Atteint d'un glaucome congénital, qui l'a très tôt privé de la vue, il a su transformer son handicap en force, d'abord au travers de ses études à HEC, puis ensuite dans ses divers projets professionnels et entrepreneuriaux.

Sa « différence », son parcours de vie, sa passion pour la rencontre et les relations humaines ont forgé chez lui un regard original et acéré sur la question de la déficience visuelle, son impact au quotidien et les besoins exprimés ou latents des personnes atteintes, que ce soit au plan technique, médical ou psychologique.

Par l'évocation de son parcours et de son expérience en tant que patient, il proposera une réflexion sur les attentes, les besoins et les enjeux en termes de recherche médicale du point de vue des personnes déficientes visuelles.

## Le glaucome : le voleur de vue

### Antoine LABBE, MD, PhD



Professeur Antoine Labbé, MD, PhD

Antoine Labbé est Professeur des Universités-Praticien Hospitalier dans le service du Professeur Christophe Baudouin au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris, et à l'Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), Boulogne-Billancourt. Il travaille également au sein de l'équipe de recherche coordonnée par le Professeur Christophe Baudouin à l'Institut de la Vision sur l'immunologie de la surface oculaire et le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans

le glaucome (Équipe 12, INSERM UMRS 968, CNRS 7210, UPMC et UVSQ).

Antoine Labbé a publié plus de 100 articles et chapitres de livre sur les pathologies du segment antérieur de l'œil, la surface oculaire, le glaucome et les nouvelles techniques d'imagerie du segment antérieur.

Il est actuellement coordinateur du Service de Chirurgie Ambulatoire du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, responsable du service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), Président de la Commission Pédagogique de l'UFR des Sciences de la Santé de l'Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, et Professeur invité au Beijing Eye Institute de Pékin en Chine.

## Résumé

Le glaucome représente un groupe de neuropathies optiques caractérisées par une dégénérescence progressive des cellules ganglionnaires rétiniennes associées à une excavation du nerf optique et une atteinte du champ visuel.

Le glaucome représente un problème de santé publique au niveau mondial puisqu'il toucherait entre 67 et 90,8 millions d'individus. Dans les pays développés, le GPAO (glaucome primitif à angle ouvert) représente l'une des trois premières causes de cécité avec la rétinopathie diabétique et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). En France, le glaucome serait ainsi responsable de 10 à 15% des cas de cécité et/ou basse vision. On estime par ailleurs que 2% des Français âgés de plus de 40 ans sont traités pour un glaucome et qu'approximativement 400 000 patients ayant un glaucome ne seraient pas été identifiés comme tels.

L'élévation de la pression intraoculaire est le principal facteur de risque de cette neuropathie optique mais certains patients développent d'authentiques glaucomes avec une pression intraoculaire normale. De nombreuses hypothèses existent concernant l'origine et le développement du glaucome mais les travaux les plus récents s'orientent vers des théories biomécaniques à l'origine d'une dégénérescence du nerf optique.

L'objectif du traitement du glaucome est de préserver la fonction visuelle des patients, c'est à dire le champ visuel et l'acuité visuelle. Celui-ci repose essentiellement sur des thérapeutiques visant à réduire la pression intraoculaire. Ces traitements peuvent être médicaux avec l'utilisation de collyres, physiques avec des lasers ou chirurgicaux. Par ailleurs, de nouvelles techniques chirurgicales peu invasives sont actuellement en développement dans le domaine du glaucome. Le glaucome est une maladie qui se contrôle mais qui ne se guérit pas. Il nécessite donc d'être dépisté le plus précocement possible puis d'être traité et suivi efficacement avec des outils adaptés.

Les perspectives d'avenir reposent sur une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine du glaucome et le développement de thérapeutiques neuroprotectrices qui pourront stopper ou ralentir la dégénérescence du nerf optique.



# Annexes

## Annexe 1



### Partenariat UNADEV - Aviesan

En 2015, l'association UNADEV a signé un partenariat avec Aviesan/ ITMO Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie pour une durée de 5 ans afin de soutenir la recherche dans le domaine de la vision. Ce soutien est apporté par le financement de projets de recherche qui sont sélectionnés à l'issue d'appel à projets. Ces appels s'adressent à tous chercheur, enseignant-chercheur, clinicien effectuant son activité de recherche dans une structure membre d'Aviesan. Deux appels à projets ont été lancés, un en 2015 et un en 2016 pour les deux années 2016 et 2017. Pour chaque appel une quarantaine de dossiers ont été reçus. Toutefois, un récipiendaire d'un contrat n'a été autorisé à postuler à un nouvel appel que si le contrat en cours était échu au moment de la mise en place du nouveau contrat.

Après réception des dossiers et vérification de leur éligibilité, un comité international présidé par le Professeur Carlos BELMONTE, Madrid, a été mis en place ; il était composé d'une dizaine de membres ayant une expertise dans les thématiques des projets déposés. La sélection des projets s'est déroulée en deux phases :

Pour la première phase, chaque dossier a été envoyé à 3 experts ; à l'issue de cette première phase d'évaluation, environ 40% des dossiers ont été présélectionnés.

Pour la seconde phase, chaque expert a analysé l'ensemble des dossiers présélectionnés et proposé un classement. Le classement final a été discuté lors d'une visio-conférence, réunissant les membres du comité.

Le classement des projets a été soumis pour validation au bureau exécutif d'Aviesan.

Les projets ont été financés par ordre de classement selon le budget alloué par l'UNADEV.

## Projets retenus / financés en 2015

Nom du Coordonnateur	Titre du projet	Ville
CHEDOTAL Alain	Analysis of the therapeutic potential of intraocular injection of iPS-derived retinal ganglion cells for glaucoma treatment	Paris
HAMEL Christian	Extended Macular Atrophy with Pseudodrusen (EMAP)	Montpellier
MONVILLE Christelle	Pre-clinical validation of a scaffold cellularized by retinal pigmented epithelium derived from human embryonic stem cells in dogs	Evry
PERRAULT Isabelle	Oligotherapy of Leber congenital amaurosis	Paris
ROUACH Nathalie	Targeting astrocytes to promote vision recovery	Paris
ZEITZ Christina	Gene replacement therapy approach for congenital stationary night blindness	Paris

## Projets retenus / financés en 2016

Nom du Coordonnateur	Titre du projet	Ville
AUDO Isabelle	Une approche innovante pour découvrir les défauts génétiques manquants dans les dystrophies rétinienne	Paris
BELONGUER Pascale	Axonal impairments in Dominant optic Atrophy and therapeutic strategies	Toulouse
PERRAULT Isabelle	Oligothérapie de l'amaurose congénitale de Leber	Paris
REYNIER Pascal	Les inhibiteurs du stress du RE sont-ils protecteurs dans la NOHL ? Une étude pré-clinique	Angers
ROZET Jean Marie	Bases cliniques et moléculaires de l'amaurose congénitale de Leber (ACL) non syndromiques et des ciliopathies avec ACL.	Paris

## Projets retenus / financés en 2017

Nom du Coordonnateur	Titre du projet	Ville
BEN-HAMED Suliann	Restauration comportementale et pharmacologique de la plasticité neuronale dans le cortex visuel adulte	Bron
GUILLONEAU Xavier	Mécanismes inflammatoires impliqués dans la dégénérescence des cônes et des bâtonnets	Paris
KALATZIS Vasiliki	Correction génique des mutations récurrentes USH2A par CRISPR/Cas9	Montpellier
KAPLAN Josseline	Caractérisation des bases moléculaires de la microcorie congénitale: un modèle d'étude du développement irien.	Paris
LENAERS Guy	Des gènes aux thérapies de l'atrophie optique dominante	Angers
MARRE Olivier	Activation sélective des cellules ganglionnaires de type ON et OFF dans la rétine par stimulation optogénétique	Paris
NICOL Xavier	Coopération entre populations de cellules ganglionnaires de la rétine pendant le développement de la connectivité du système visuel	Paris
RETAUX Sylvie	Morphogénèse oculaire et coloboma chez le poisson cavernicole	Orsay
SAUDOU Frédéric	Rôle de la protéine huntingtine dans la dégénérescence et régénérescence du nerf optique	Grenoble



### L'UNADEV ET LA RECHERCHE

**Le combat contre les maladies cécitantes est une des trois grandes missions de l'UNADEV (Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels). Depuis une dizaine d'années, l'association investit d'importantes ressources afin de mieux connaître les mécanismes qui conduisent à la cécité, de les prévenir et de les combattre. Plus de 7 millions d'euros ont été attribués à la recherche médicale et scientifique depuis 2005, faisant ainsi de l'UNADEV la première association nationale pour le financement de la recherche dans le domaine de la vision.**

#### *Contribuer aux projets d'excellence*

Pour définir une procédure d'attribution des subventions, l'UNADEV est devenue partenaire d'AVIESAN (ITMO Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie) ; en effet, la recherche ophtalmologique figure parmi les axes de l'ITMO. L'UNADEV souhaite ainsi soutenir les équipes les plus performantes travaillant sur les causes fondamentales de la déficience visuelle, mais aussi sur les traitements de demain. AVIESAN a ainsi réuni pour l'UNADEV un comité d'experts reconnus mondialement.

#### *S'allier pour soutenir la recherche*

L'UNADEV a également mis en place deux bourses de recherche pour lutter contre les maladies oculaires cécitantes, en association avec ses partenaires :

- le Prix de la recherche clinique décerné par la Société Française d'Ophtalmologie ;
- le Prix de la meilleure communication libre décerné par la Société Française du Glaucome.





Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels

### ***Participer à des projets innovants***

L'UNADEV s'est engagée dans la rééducation de patients implantés avec une rétine artificielle : un dispositif biomédical, conçu et fabriqué par la société Second Sight, permet aux patients de recouvrer des perceptions visuelles. L'UNADEV est devenue le centre de référence en France pour la rééducation orthoptique et en locomotion des patients implantés.

### ***Sensibiliser et dépister***

En 2010, l'UNADEV a créé le Bus du Glaucome, unité mobile itinérante, pour permettre au plus grand nombre de bénéficier d'informations et d'un dépistage gratuit des facteurs de risque du glaucome. L'UNADEV est ainsi devenue une association de référence dans la lutte contre le glaucome.

Pour renforcer son implication l'association a décidé de financer le matériel ophtalmologique du centre du glaucome à Ambroisé Paré et permettre ainsi d'améliorer le dépistage et le suivi des patients.

L'UNADEV agit depuis plus de 80 ans auprès des personnes aveugles et malvoyantes sur tout le territoire national, pour les accompagner vers une plus grande autonomie et favoriser leur inclusion en milieu ordinaire. Les actions de l'UNADEV portent sur trois missions principales : **aider** (aides directes et services aux personnes déficientes visuelles) **combattre la maladie** (soutien à la recherche médicale et prévention des maladies cécitantes) et **sensibiliser** (actions d'information, de sensibilisation et d'intégration sociale et professionnelle).

[www.unadev.com](http://www.unadev.com)

### Autour du système nerveux

La compréhension de l'organisation et du fonctionnement du cerveau, tout au long de la vie, constitue un des « défis » majeurs de la connaissance.

Notre cerveau est le fruit d'une longue évolution qui a conduit à l'hominisation. Avec plus de 100 milliards de neurones connectés entre eux, la recherche en neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie est – plus que tout autre domaine des sciences du vivant – confrontée à la question de la complexité.

La compréhension de la **logique de l'assemblage hiérarchique** des **milliers de composants moléculaires, cellulaires et tissulaires** du système nerveux, de leur **dynamique** et de leur **plasticité** est indispensable pour aborder la **complexité des fonctions** du système nerveux de l'être humain, commande des mouvements, perception sensorielle, apprentissage, prise de décision, langage, manipulation de symboles, conscience d'être, interactions sociales.

En **Europe**, avec **800 milliards d'euros par an**, les maladies du cerveau et du système nerveux représentent le premier poste de dépense de santé, toutes pathologies confondues. **Une personne sur quatre sera atteinte d'une maladie du système nerveux au cours de sa vie.**



#### DÉVELOPPEMENT DES CIRCUITS NEURONAUX

Cette image montre l'hippocampe de souris marqué par la technique du Brainbow. Cette méthode permet de visualiser les circuits neuronaux en créant un marquage multicolore du cerveau. La stratégie Brainbow dirige l'expression de combinaisons aléatoires de protéines fluorescentes de différentes couleurs (cyan, jaune, rouge...) dans les neurones. Image réalisée à l'Institut de la Vision, Paris.

Stéphane Fouquet © Inserm

#### Les forces en présence

**750** équipes

**3 800** chercheurs, post-doctorants, ITA et étudiants

**18** centres d'investigation clinique

**7 000** publications par an

**120** millions d'euros de budget (hors salaires)

Les enjeux médicaux sont immenses et concernent les maladies neurologiques, maladies neurodégénératives, épilepsie, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux, tumeurs cérébrales, migraines mais aussi les maladies psychiatriques anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme, troubles obsessionnels compulsifs et les déficits des organes des sens, déficiences visuelles ou auditives.

Au-delà de ces enjeux, les applications de la recherche sur le système nerveux et ses maladies concernent aussi les domaines de l'éducation, de l'innovation, nouvelles informatiques, robotique, sécurité des systèmes (sécurité routière, industrielle) et de l'économie.

### Directeurs de l'ITMO (pour)

Etienne HIRSCH (Inserm)  
et Bernard POULAIN (CNRS)

### Chargés de mission (pour)

François BOURRE (CNRS)  
Marie-Louise KEMEL (Inserm)  
Christine TUFFEREAU (Inserm)

## Priorités scientifiques, technologiques, médicales

**Favoriser une approche multi-échelle et interdisciplinaire en soutenant le développement de nouvelles technologies, notamment dans le domaine de l'imagerie et des interfaces cerveau-machine pour :**

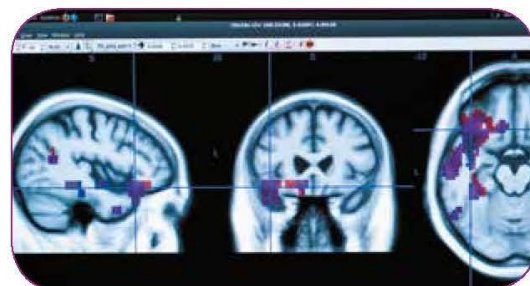
- ▷ décrypter le mode d'organisation du système nerveux, le code neural et identifier les règles d'interactions du cerveau humain avec le monde qui l'entoure ;
- ▷ comprendre les bases neurales des grandes fonctions sensorielles, motrices, cognitives, émotionnelles et comportementales ainsi que leurs interactions avec le monde extérieur et leurs dysfonctionnements ;
- ▷ établir le rôle respectif des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux au cours du développement, l'existence et le vieillissement normal du système nerveux.

**Assurer et faciliter la mise en réseau des structures à l'échelle de la France et de l'Europe, en promouvant les relations entre la recherche préclinique, clinique et l'industrie pour :**

- ▷ comprendre les mécanismes à l'origine des maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens, pour les modéliser, identifier des cibles thérapeutiques et mieux caractériser les sous types de maladies par l'identification de biomarqueurs ;
- ▷ comprendre les différents stades des maladies par l'identification de marqueurs, en particulier ceux de la phase prodromique afin d'introduire le traitement le plus précocement possible ;
- ▷ Évaluer la balance bénéfico-risque des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques par l'étude de biomarqueurs d'efficacité et de toxicité et étudier les variations individuelles de la réponse aux traitements.

### Groupe d'experts (pour)

- ▷ Frédéric ALEXANDRE (INRIA)
- ▷ Philippe AMOUYEL (Fondation Plan Alzheimer)
- ▷ Christian BARILLOT (CNRS)
- ▷ Pascal BARONE (Section 26, CNRS)
- ▷ Michel BARROT (CNRS)
- ▷ Catherine BARTHELEMY (Psychiatrie/Autisme)
- ▷ Olivier BERTRAND (Inserm)
- ▷ Bernard BIOULAC (CNRS)
- ▷ Olivier BLIN (AP-HP)
- ▷ Thomas BOURGERON (Institut Pasteur)
- ▷ Alexis BRICE (AP-HP)
- ▷ Stephane BUFFAT (IRBA)
- ▷ Martine CADOR (CNRS)
- ▷ Frédéric CANINI (IRBA)
- ▷ Lucile CAPURON (INRA)
- ▷ Alain CHEDOTAL (Inserm)
- ▷ Michel CLANET (Plan Maladies neurodégénératives)
- ▷ Valérie CREPEL (CSS4)
- ▷ Philippe FAURE (section 25 CNRS)
- ▷ Luis GARCIA-LARREA (Réseau douleur)
- ▷ Jean-Antoine GIRAULT (Société des neurosciences)
- ▷ Pierre GRESENS (Inserm)
- ▷ Didier HANNEQUIN (Société française de neurologie)
- ▷ Pascal HUGUET (CNRS)
- ▷ Marie-Odile KREBS (GDR Psychiatrie)
- ▷ Marion LEBOYER (Fondation Fondamentale)
- ▷ Florence NOBLE (CNRS)
- ▷ Patricia PARNET (INRA)
- ▷ Florence PASQUIER (CSS4)
- ▷ Laurent PRADIER (ARIIS)
- ▷ Claire RAMPON (Société des neurosciences)
- ▷ Catherine TALLON-BAUDRY (CNRS)
- ▷ Elisabeth TOURNIER-LASSERVE (AP-HP)
- ▷ Denis VIVIEN (Inserm)
- ▷ Marie-Laure WELTER (AP-HP)



Analyse d'images d'IRM encéphaliques. Plateforme d'imagerie et de neuroinformatique "Neurinfo", service radiologie IRM du CHU Pontchaillou, Rennes. Unité mixte de recherche : Inserm, Université Rennes 1, INRIA, CNRS, IRISA.  
Patrice Latron © Inserm



















