

> Les prothèses visuelles ont pour objet de redonner une vision utile aux patients devenus aveugles. Cette vision utile doit leur permettre de retrouver une autonomie dans la société pour leurs déplacements, la reconnaissance des visages ou la lecture. Plusieurs prothèses rétiniennes ont déjà obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour les dystrophies rétiniennes alors qu'un nouveau dispositif est en essai clinique pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge. D'autres prothèses, notamment corticales, sont en essai clinique pour les neuropathies optiques (glaucome). Des stratégies alternatives, comme la thérapie optogénétique, ont également atteint le stade des essais cliniques. D'autres ont été évaluées sur les rongeurs, attendant leur validation sur le gros animal. Revoir devrait donc prochainement devenir une réalité pour de nombreux patients, même si cette vision ne sera ni aussi étendue, ni aussi parfaite que la vision naturelle. <

Les prothèses visuelles ou rétines artificielles ont pour objet de redonner une vision utile aux personnes devenues aveugles, par l'introduction d'informations visuelles, soit au niveau de la rétine, soit dans les centres visuels supérieurs, comme le corps genouillé latéral ou le cortex visuel. En effet, la cécité des patients peut principalement résulter de la dégénérescence des photorécepteurs, ou de la perte des cellules ganglionnaires de la rétine. Dans le premier cas, la persistance de neurones dans la rétine permet d'agir à ce niveau pour communiquer à nouveau des informations visuelles au cerveau. En revanche, dans le deuxième cas, les cellules ganglionnaires rétiniennes formant le nerf optique, leur disparition entraîne une perte de communication entre l'œil et le cerveau, ce qui implique de réintroduire l'information visuelle directement au niveau du cerveau. Les pathologies conduisant à la

Vignette (Photo © S. Picaud).

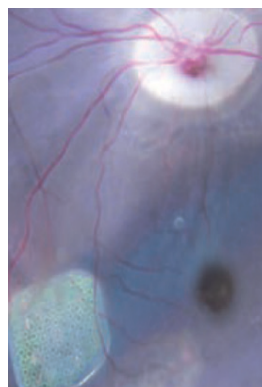
Rétine (11)

Une série animée par Thierry Jouault

Restauration de la vision

Science-fiction ou réalité ?

Serge Picaud¹, José-Alain Sahel¹⁻⁴



¹Institut de la Vision, Sorbonne Université, Inserm et CNRS, 17 rue Moreau, 75012 Paris, France.

²Department of Ophthalmology, The University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, États-Unis.

³Centre hospitalier national d'ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts, Département hospital-universitaire (DHU) Sight Restore, Inserm-DGOS CIC 1423, Paris, France.

⁴Fondation Ophthalmologique Rothschild, Paris, France.

serge.picaud@inserm.fr

dégénérescence des photorécepteurs correspondent aux dystrophies rétiniennes héréditaires ou à la dégénérescence maculaire liée à l'âge, alors que la perte des cellules ganglionnaires intervient dans les maladies comme le glaucome, la rétinopathie diabétique, les atrophies optiques héréditaires ou alimentaires ainsi que certains traumatismes. Bien que la perte des photorécepteurs s'accompagne d'une dégénérescence progressive et partielle des autres neurones de la rétine [1, 2], la stimulation électrique des neurones rétiniens résiduels permet aux patients de percevoir des phosphènes ou percepts visuels de différentes formes (point, tache, papillon, etc.) [3]. Ces observations ont ouvert la voie à la stimulation de la rétine à différents niveaux dans l'œil : sous-choroïdien, sous-rétinien, épirétinien, ou au niveau du nerf optique. L'ensemble des essais cliniques de stimulation qui ont été réalisés ont confirmé la possibilité de réactiver cette rétine malgré son processus dégénératif chez des patients atteints soit de dystrophies rétiniennes héréditaires [4, 5], soit de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [6]. Les premiers patients inclus dans ces essais étaient affectés par différentes dystrophies héréditaires, car ceux atteints de DMLA conservent une vision périphérique de faible acuité ; un bénéfice pour le patient impose en effet d'augmenter très significativement leur acuité visuelle. Pour les stimulations corticales, les premiers essais cliniques ont montré la possibilité de redonner une perception visuelle aux patients [7-9]. Cependant, aucun dispositif n'a pour l'instant atteint un stade commercial. Cet article présente ces dispositifs de restauration visuelle, qu'ils soient déjà commercialisés ou en essai clinique, tout en mentionnant les approches alternatives pour redonner la vue au niveau rétinien.

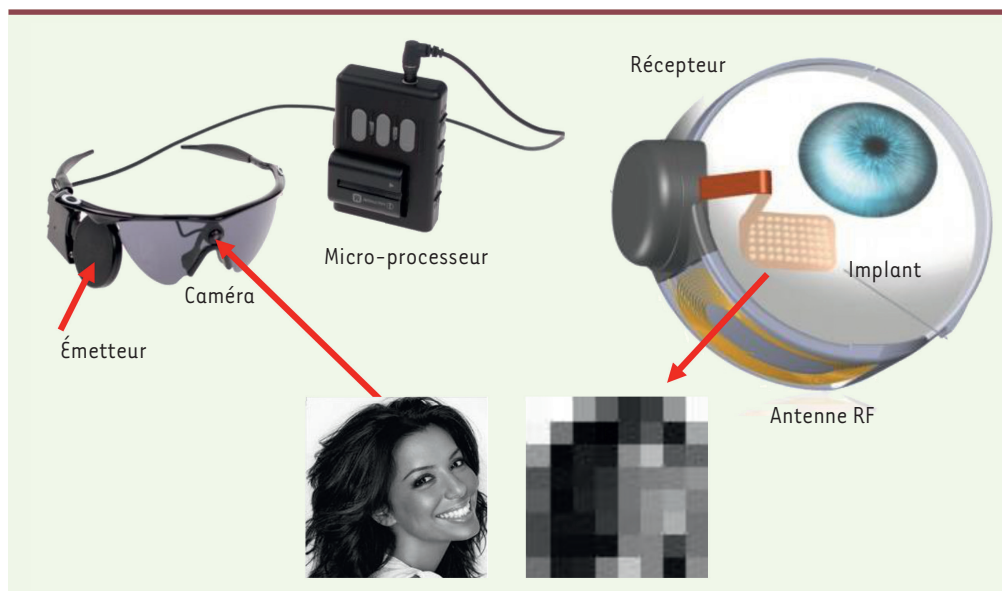


Figure 1. Prothèse rétinienne Argus II. Le dispositif comprend une paire de lunettes sur laquelle la caméra produit des images transmises à un micro-processeur qui transforme les images en codes de courants électriques. Ces codes renvoyés au niveau des lunettes sont transmis par radiofréquence (RF) au dispositif implanté. Ce dispositif implanté est attaché autour de l'œil par une sangle qui contient l'antenne RF. La puce électronique contenue dans le

boîtier génère des courants électriques qui se propagent via le câble vers les 60 électrodes de l'implant. Notez la perte de résolution sur l'image d'un visage lors de la stimulation avec 60 électrodes même dans le cas favorable où chaque électrode produit un pixel de l'image perçue.

Les prothèses rétiniennes

Les implants épirétiniens

La démonstration d'une possibilité de réintroduire des informations visuelles dans la rétine dégénérée après perte des photorécepteurs fut apportée par des expériences dans lesquelles une électrode était introduite à proximité de la rétine dans l'humeur vitrée. La stimulation électrique permet en effet d'activer les cellules ganglionnaires rétiniennes, premiers neurones rencontrés en s'enfonçant dans le tissu, même si les cellules bipolaires situés plus profondément dans le tissu rétinien sont également sensibles selon le stimulus utilisé [10]. Cette approche épirétinienne a été développée principalement par l'entreprise 2nd Sight [5], et ses dispositifs sont implantés chez plus de 350 patients dans le monde. Le premier dispositif, *Argus I*, contenait 16 électrodes. Celui-ci a ensuite été remplacé par l'*Argus II* qui en contenait 60. L'ensemble du dispositif (Figure 1) est constitué d'une caméra positionnée sur une paire de lunettes, qui communique les images à un microprocesseur de poche qui les convertit en matrices de stimulations électriques. Cette matrice est ensuite transférée par liaison sans fil à un boîtier électronique fixé autour de l'œil, dans lequel une puce électronique produit les courants qui seront transmis, via un câble, jusqu'aux électrodes de l'implant.

Équipés de ce dispositif, les patients aveugles atteints de rétinopathie pigmentaire peuvent, par exemple, situer un carré blanc sur un écran noir d'ordinateur, ou détecter une barre en mouvement, ou trouver une porte, ou suivre une ligne au sol, avec, pour la majorité d'entre eux, des résultats stables sur 5 ans [5]. Certains patients peuvent même lire des lettres, voire des mots [11]. Bien que ce dispositif ait obtenu le marquage européen CE et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par la *Food and Drug Administration* (FDA) amé-

ricaine, l'entreprise 2nd Sight a récemment annoncé l'arrêt de la production de ses implants *Argus II* sans solution de remplacement.

Manchon du nerf optique

Avec les implants épirétiniens, certains patients peuvent rapporter, suite à la stimulation d'une électrode, la perception d'un arc ou d'un triangle. Cet arc part de la zone de champ visuel correspondant à l'électrode activée pour s'ouvrir vers la périphérie. Cette perception est interprétée comme l'activation de fibres ou axones des cellules ganglionnaires qui circulent à la surface de la rétine vers le nerf optique [12]. Une autre approche a donc consisté en l'activation spécifique de ces fibres au niveau du nerf optique et non plus au niveau de la rétine : un manchon enserrant le nerf optique permet ainsi de positionner les électrodes à sa surface. Bien que les études cliniques aient montré que les patients pouvaient par cette méthode de stimulation percevoir des phosphènes, voire reconnaître des formes [13, 14], cette approche n'a pas été poursuivie en raison de la difficulté à former des images à partir des phosphènes induits. Une nouvelle étude expérimentale propose cependant un dispositif dans lequel les électrodes sont introduites directement dans le nerf optique.

Implants sous-rétiniens

Les implants sous-rétiniens proposent de remplacer les photorécepteurs naturels par un dispositif contenant des photodiodes capables de transformer la lumière en

une activité électrique. Le premier dispositif implanté chez les patients comportait 5 000 photodiodes solaires. Malheureusement, les courants produits par ces diodes ne permettaient pas d'activer la rétine dégénérée [15, 16]. Pour augmenter l'intensité des courants produits, des circuits électroniques ont été introduits afin d'amplifier les courants de chaque photodiode (dispositif *Alpha-AMS, Retina Implant AG*, Allemagne). Le fonctionnement de ces circuits impliquant une alimentation électrique, l'implant sous rétinien nécessite d'être relié par un fil à une batterie localisée derrière l'oreille du patient. L'avantage majeur de ce dispositif, qui comporte 1 600 électrodes, est l'absence de lunette pour le traitement de l'information visuelle, la puce traitant l'information visuelle naturelle. Cependant, le lien filaire vers la batterie complique la chirurgie qui nécessite entre 7 et 9 heures. Après avoir résolu les difficultés d'herméticité du dispositif, celui-ci procure des sensations visuelles à la majorité des patients : 2 patients sur 15 ont ainsi récupéré une acuité visuelle, mesurable par l'échelle d'acuité visuelle de Landolt, de, respectivement, 20/546 et 20/1111¹ [4]. Malgré ces résultats majeurs et l'obtention du marquage européen CE, l'entreprise a également arrêté la commercialisation du produit.

Pour accroître les courants délivrés par les photodiodes, un nouvel implant rétinien, *PRIMA*, de l'entreprise française *Pixium Vision*, exploite la lumière infrarouge pour les activer, ce qui permet ainsi l'utilisation de plus fortes luminances² [17] (→).

(→) Voir la Nouvelle de
H. Lorach et al., m/s
n° 10, octobre 2015,
page 830

L'implant rétinien, sans aucun lien filaire, est donc réduit à un simple petit ($2 \times 2 \text{ mm}^2$) palet de silicium introduit sous la rétine (Figure 2). Cette stratégie nécessite à nouveau un système pour convertir les photographies de l'environnement en images monochromes infrarouges qui seront projetées sur la rétine contenant l'implant. Cette conversion monochrome est produite via des lunettes comportant une caméra et un projecteur infrarouge, avec un lien vers un microprocesseur de poche et une source infrarouge. Pour le retour du courant libéré par les électrodes de stimulation, ces implants introduisent également une grille de masse en forme de nid d'abeille insérant chacune des électrodes de stimulation au sein d'une alvéole [18]. Cette nouvelle configuration permet ainsi de circonscrire la diffusion des courants à une zone limitée autour des électrodes, afin que chacune stimule un groupe de cellules qu'aucune électrode voisine ne peut stimuler [19]. L'acuité visuelle mesurée sur le rongeur [20], et la démonstration d'une perception visuelle chez le primate non-humain [19], ont permis de lancer immédiatement un essai clinique réalisé sur des patients atteints de DMLA [6]. Les implants utilisés chez ces patients contenaient 378 électrodes réparties sur une surface de $2 \times 2 \text{ mm}^2$. Sur les cinq patients inclus dans l'essai, trois ont retrouvé, avec un positionnement optimal de l'implant sous la rétine, une acuité visuelle comprise entre 20/460 et 20/550 [6] ; certains ont pu lire des lettres, voire des mots.

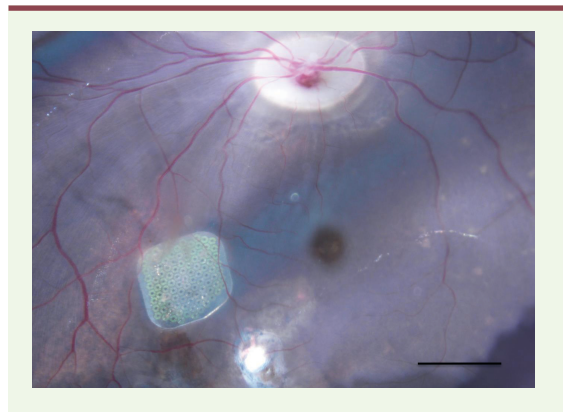


Figure 2. Prothèse rétinienne PRIMA. Implant *PRIMA* observé sous la rétine d'un primate non-humain. Cet implant sans aucun fil est activé à distance par la lumière infrarouge. Les patients disposent d'implant légèrement plus grand contenant 378 électrodes. Ils devront porter un dispositif externe avec lunettes et microprocesseur pour convertir les photos en images infrarouges. L'image infrarouge est projetée sur la rétine par l'équivalent d'un vidéoprojecteur contenu dans la paire de lunettes.

Implants sous-choroïdiens

La rétine étant fragile chez les patients atteints de dystrophies rétiniennes, différents groupes ont proposé de placer l'implant dans une poche sclérale derrière la choroïde, elle-même sous la rétine. L'avantage de cette localisation serait un moindre traumatisme de la rétine et la possibilité de placer l'implant sur une surface plus grande. Son inconvénient est d'éloigner les électrodes de la rétine et donc de réduire la résolution spatiale des stimulations. Les essais cliniques réalisés sur des patients atteints de rétinopathie pigmentaire ont révélé que ceux-ci pouvaient, grâce à ce procédé, percevoir des phosphènes [21-23].

Les prothèses corticales

Les premiers travaux de Brindley et Lewin dans les années 1960 ont permis d'apporter la preuve qu'une stimulation électrique à la surface du cortex visuel peut induire une perception visuelle [7]. Les études suivantes ont confirmé ces résultats, montrant même la possibilité de reconnaître des formes avec un implant ne comprenant que 100 électrodes [8, 24]. Malheureusement, la perte progressive de cette vision retrouvée chez les patients n'a pas permis de poursuivre ces études. Néanmoins, de nouveaux essais ont été récemment réalisés, en utilisant, soit des électrodes placées en surface du cortex (NCT03344848), soit des électrodes

¹ L'échelle d'acuité visuelle de Landolt consiste en une série de cercles brisés, appelés anneaux de Landolt dont l'orientation varie. Non fondée sur les caractères alphabétiques, contrairement à l'échelle Monoyer, elle peut être utilisée au niveau international.

² Intensité lumineuse.

pénétrantes (NCT02983370). L'implant de surface est produit par la société *2nd Sight* qui, à partir de l'implant rétinien *Argus II*, a développé une version corticale, dénommée *Orion*. Les premiers résultats indiquent qu'une stimulation séquentielle permet d'induire la perception de formes, comme des lettres [9]. Une stimulation dans la profondeur du cortex s'avère bien plus efficace, avec la nécessité de courants bien plus faibles [25]. Les électrodes pénétrantes actuellement en essai clinique sont des matrices d'électrodes, développées par l'université d'Utah aux États-Unis (*Utah array*), bien que leur efficacité de stimulation et d'enregistrement diminue progressivement dans le temps, suite à leur encapsulation par les cellules gliales [26].

Les nouvelles technologies pour la restauration visuelle

La présentation que nous avons faite des dispositifs actuels montre que les implants rétiniens peuvent procurer un bénéfice objectif pour les patients devenus aveugles. La dernière génération de prothèse rétinienne photovoltaïque, *PRIMA*, procure en effet une acuité visuelle qui se rapproche du seuil de cécité défini par la législation pour identifier les personnes aveugles. Ceci suggère que toute amélioration de ces dispositifs pourrait permettre de dépasser ce seuil critique, les personnes devenant alors mal-voyantes et non plus aveugles. En ce qui concerne la restauration visuelle au niveau cortical, les prothèses semblent, dans l'état actuel des connaissances et des technologies, ne pas pouvoir répondre à cette problématique. De nouvelles innovations pourraient néanmoins permettre de résoudre ce défi.

Nouveaux matériaux pour prothèses visuelles

L'efficacité des stimulations électriques dépend de la conductivité des électrodes. C'est pourquoi différentes équipes, dont la nôtre, travaillent sur des matériaux semi-conducteurs, comme le diamant ou le graphène [27-30]. Pour obtenir une électrode de qualité, il est nécessaire d'augmenter la surface qu'elle offre et donc produire, à partir de ces matériaux, une structure en trois dimensions [31]. Également, pour remédier à la nature discontinue des stimulations produites, en raison de la distribution discrète (et donc non continue) des électrodes, différents implants ont été produits utilisant des matériaux photosensibles continus, soit organiques [32, 33], soit minéraux, comme le dioxyde de titane [34, 35]. Plusieurs groupes proposent également de remplacer les implants par des nanoparticules photosensibles [36, 37].

Les photoswitch

Pour atteindre une résolution au niveau de la cellule, des molécules chimiques permettent de sensibiliser certains canaux ioniques à la lumière, et ainsi d'activer les cellules sous l'effet d'une stimulation lumineuse visible ; certains de ces produits chimiques permettent d'activer sélectivement les cellules ganglionnaires dans la rétine aveugle [38]. L'action sélective sur les cellules ganglionnaires résulte de l'activation des récepteurs canaux purinergiques P2X, qui rendent les cellules perméables aux petites molécules, comme les colorants ou les molécules photosensibles [39]. L'activation de ces récepteurs intervient dans la rétine aveugle, sous l'effet d'un afflux d'acide réti-

noïque normalement consommé par les photorécepteurs [40]. L'inconvénient majeur de cette approche restauratrice de la vision serait la nécessité d'appliquer des injections répétées du produit chimique photosensible, à intervalles de temps réguliers, pour compenser son élimination naturelle et maintenir sa concentration afin que les neurones restent photosensibles.

La thérapie optogénétique

Si dans l'approche que nous venons de décrire, la photosensibilisation des neurones est produite par un composé chimique, la thérapie optogénétique propose de faire exprimer par les neurones, une protéine photosensible, ou opsine, afin de les rendre photosensibles bien qu'ils soient naturellement insensibles à la lumière. Cette approche innovante résulte de la découverte d'opsines-canaux ioniques, comme la *Chanelrhodopsin 2*, découverte dans des algues unicellulaires [41]. Pour ces opsines-canaux, l'expression d'une seule protéine permet de restituer dans la cellule l'ensemble de la cascade de phototransduction, mais elle ne permet pas d'introduire toutes les étapes d'amplification du signal. Cette absence d'amplification du signal a pour conséquence une faible sensibilité de ces opsines à la lumière et nécessite donc des niveaux de luminances très élevés (Figure 3). Différents types cellulaires peuvent être photosensibilisés : les cellules ganglionnaires [42], les cellules bipolaires [43, 44], voire les photorécepteurs dits « dormants », car ayant perdu leur photosensibilité naturelle [45, 46].

Dans la perspective d'un transfert de cette approche thérapeutique à la clinique, nous l'avons appliquée à un modèle de primate non-humain. Nous avons ainsi pu mettre en évidence son potentiel de restauration visuelle avec la possibilité d'atteindre une acuité visuelle supérieure à celle produite par les prothèses rétiniennes [47-49]. Ces tests ont révélé que l'injection oculaire de vecteurs viraux (AAV, *adeno-associated virus*) porteur du gène codant une opsine permettait d'induire l'expression durable de la protéine microbienne fonctionnelle dans les cellules ganglionnaires de la rétine (Figure 3). Des essais cliniques ont été récemment initiés par la société française *Gensight Biologics*, sur des patients aveugles atteints de rétinopathie pigmentaire (NCT03326336). Le patient traité portera des lunettes qui transformeront en images monochromes, les informations visuelles reçues de l'environnement, à un très fort niveau de luminance au pic de photosensibilité de la protéine. Pour réduire les niveaux de luminances requis par cette approche optogénétique, certains groupes ont tiré parti des différences de sensibilité d'opsines humaines en ciblant des neurones non photosensibles, afin de leur conférer une sensibilité à la

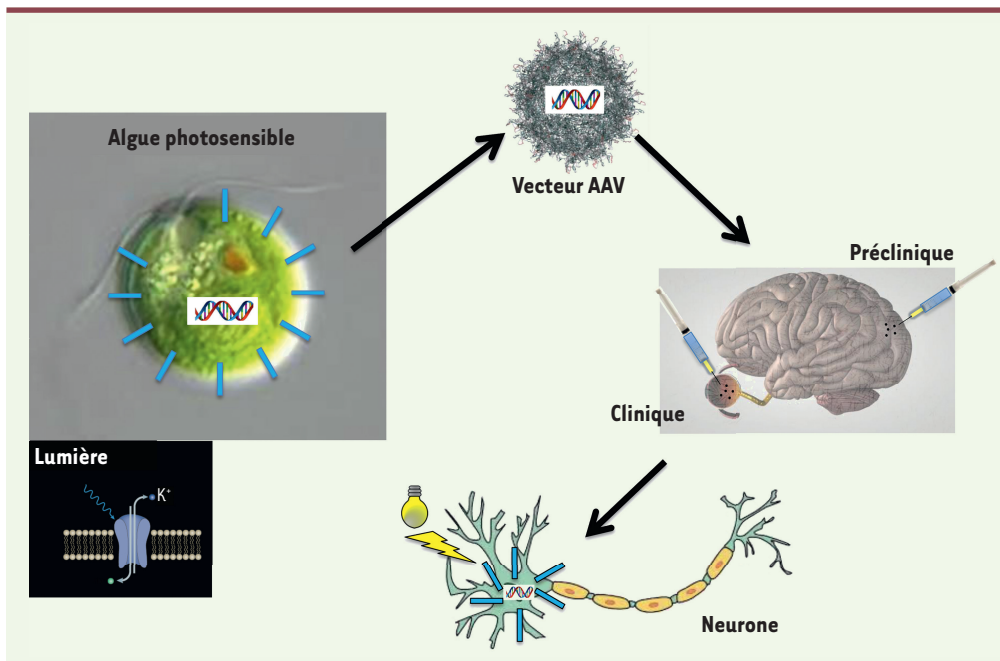


Figure 3. La thérapie optogénétique. Le concept de la thérapie optogénétique repose sur une algue unicellulaire photosensible. Cette photosensibilité lui est conférée par une protéine photosensible, une opsine-canal ionique, intégrée dans la membrane plasmique. Pour la thérapie optogénétique, un ADN codant cette protéine photosensible est intégré dans un vecteur de thérapie génique (AAV). Lorsque le vecteur est injecté dans l'œil ou le cerveau, il va diffuser et pénétrer dans les neurones de la rétine ou

du cerveau. L'expression de l'opsine-canal à la surface des neurones dans leur membrane plasmique les rendra sensibles à la lumière. Il devient donc possible de les stimuler optiquement. À nouveau, la conversion des photos en stimulations optiques serait faite au niveau de lunettes pour atteindre l'énergie lumineuse nécessaire à l'activation de l'opsine-canal avec une projection soit sur la rétine, soit directement sur le cortex visuel.

lumière. Les réponses produites par ces opsines, comme la mélanopsine ou la rhodopsine, ont des dynamiques d'inactivation très lentes. Elles sont donc incompatibles avec une vision sans effet de rémanence pour suivre une séquence d'images vidéo [50, 51]. Les réponses produites par des opsines de cônes permettent en revanche à des animaux aveugles de reconnaître des formes verticales ou horizontales [52]. Cette approche optogénétique fait également l'objet d'études destinées à réguler l'activité neuronale dans le cerveau [53] (→) ou à restaurer la vision au niveau cortical (Figure 3). L'expression d'une opsine-canal permet en effet d'activer à distance les neurones du cortex visuel [54, 55]. Cette stimulation optogénétique se traduit par la perception d'un phosphène, comme l'indique la saccade visuelle (mouvements rapides de l'œil) observée chez le primate non-humain, afin de cibler la zone correspondante du champ visuel. Le problème de cette approche tient dans la difficulté de stimuler les neurones avec une haute résolution spatiotemporelle dans la profondeur du cerveau, en raison de l'absorption et de la diffraction de la lumière par le tissu. Pour contourner cet obstacle, des guides d'ondes lumineuses sont produits : ils facilitent la pénétration de la lumière dans le cerveau, perdant au passage le caractère non invasif de la thérapie optogénétique [56].

(→) Voir la Synthèse de M. Vandecasteele et al., *m/s* n° 4, avril 2015, page 404

Stimulation électromagnétique

Une approche, différente, de stimulation à distance des neurones du cortex visuel repose sur la stimulation électromagnétique, par la pose de micro-bobines inductives [57]. Cette stratégie a été validée sur le cerveau de rongeurs, pour sélectionner la forme la plus adaptée de ces

micro-bobines. En comparaison des prothèses classiques, il semblerait possible avec ces dispositifs, de mieux confiner la stimulation neuronale afin d'obtenir une meilleure résolution spatiale.

Conclusions

La restauration visuelle est devenue une réalité clinique avec des produits qui sont désormais disponibles. Ces dix dernières années, l'Institut de la Vision a contribué à ces avancées avec la création de deux *start-up*, *Pixium Vision* et *Gensight Biologics*, et leur accompagnement dans les études précliniques [19, 47, 48]. Si les prothèses visuelles demeurent toujours l'état de l'art dans le domaine, de nouvelles stratégies alternatives, comme la thérapie optogénétique, émergent et pourraient à l'avenir procurer une meilleure résolution spatiale [48, 49]. Cependant, des étapes importantes restent à franchir pour comparer objectivement ces différentes approches. À l'avenir, les patients pourront peut-être choisir selon leur pathologie entre une approche génétique et une approche prothétique. Les progrès technologiques devraient également apporter prochainement des solutions au défi des prothèses visuelles corticales. L'homme réparé dans le domaine de la vision pourrait donc devenir une réalité dans un avenir très proche. ♦



SUMMARY

Vision restoration: science fiction or reality?

Visual prostheses aim at restoring useful vision to patients who have become blind. This useful vision should enable them to regain autonomy in society for navigation, face recognition or reading. Two retinal prostheses have already obtained market authorization for patients affected by retinal dystrophies while a new device is in clinical trials for patients affected by age-related macular degeneration. Various prostheses, in particular cortical prostheses, are currently in clinical trials for optic neuropathies (glaucoma). Optogenetic therapy, an alternative strategy, has now reached the stage of clinical trials at the retinal level while moving forward at the cortical level. Other innovating strategies have obtained proofs of concepts in rodents but require a further validation in large animals prior to their evaluation on patients. Restoring vision should therefore become a reality for many patients even if this vision will not be as extensive and perfect as natural vision. ♦

REMERCIEMENTS

Les travaux de restauration visuelle par Serge Picaud et José Sahel sont soutenus en France par BPI France (financement 2014-PRSP-15), la Fédération des Aveugles de France, la Fondation pour la Recherche Médicale, La Fondation Optic 2000, le LabEx LIFESENSES (ANR-10-LABX-65) et l'IHU FOReSIGHT [ANR-18-IAHU-0001] dans le cadre des investissements d'Avenir (ANR-11-IDEX-0004-02). À l'international, ce projet est également financé par la Foundation Fighting Blindness, et l'European Union's Horizon 2020 research and innovation program pour le European Graphene Flagship (grant agreement No 785219).

LIENS D'INTÉRÊT

Concernant les données publiées dans cet article, les auteurs déclarent des liens d'intérêt avec les entreprises Pixium Vision et Gensight Biologics, dont ils ont été fondateurs, consultants et ont reçu des subventions pour réaliser les travaux de recherche.

RÉFÉRENCES

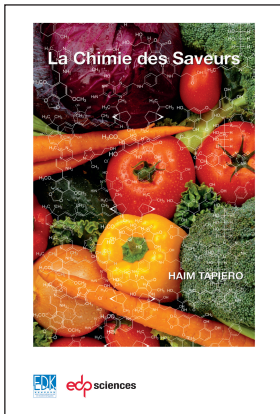
- Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, et al. Retinal remodeling and metabolic alterations in human AMD. *Front Cell Neurosci* 2016 ; 10 : 103.
- Humayun MS, Prince M, de Juan E, Jr., et al. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 143-8.
- Humayun MS, de Juan E, Jr., Weiland JD, et al. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res* 1999 ; 39 : 2569-76.
- Stingl K, Schippert R, Bartz-Schmidt KU, et al. Interim results of a multicenter trial with the new electronic subretinal implant Alpha Ams in 15 patients blind from inherited retinal degenerations. *Front Neurosci* 2017 ; 11 : 445.
- Da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, et al. Five-year safety and performance results from the Argus II retinal prosthesis system clinical trial. *Ophthalmology* 2016 ; 123 : 2248-54.
- Palanker D, Le Mer Y, Mohand-Said S, et al. Photovoltaic restoration of central vision in atrophic age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020 ; 127 : 1097-104.
- Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol* 1968 ; 196 : 479-93.
- Dobelle WH. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *Asaio J* 2000 ; 46 : 3-9.
- Beauchamp MS, Oswald D, Sun P, et al. Dynamic stimulation of visual cortex produces form vision in sighted and blind humans. *Cell* 2020 ; 181 : 774-83 e5.
- Freeman DK, Rizzo JF, 3rd, Fried SI. Encoding visual information in retinal ganglion cells with prosthetic stimulation. *J Neural Eng* 2011 ; 8 : 035005.
- Da Cruz L, Coley BF, Dorn J, et al. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss. *Br J Ophthalmol* 2013 ; 97 : 632-6.
- Weitz AC, Nanduri D, Behrend MR, et al. Improving the spatial resolution of epiretinal implants by increasing stimulus pulse duration. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 318ra203.
- Delbeke J, Oozeer M, Veraart C. Position, size and luminosity of phosphenes generated by direct optic nerve stimulation. *Vision Res* 2003 ; 43 : 1091-102.
- Brelen ME, Duret F, Gerard B, et al. Creating a meaningful visual perception in blind volunteers by optic nerve stimulation. *J Neural Eng* 2005 ; 2 : S22-8.
- Chow AY, Bittner AK, Pardue MT. The artificial silicon retina in retinitis pigmentosa patients (an American ophthalmological association thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2010 ; 108 : 120-54.
- Chow AY, Chow VY, Packo KH, et al. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2004 ; 122 : 460-9.
- Lorach H, Palanker E. Prothèses rétinienne : des implants photovoltaïques à haute résolution. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 830-1.
- Joucla S, Yvert B. Improved focalization of electrical microstimulation using microelectrode arrays: a modeling study. *PLoS One* 2009 ; 4 : e4828.
- Prevot PH, Geheer K, Arcizet F, et al. Behavioural responses to a photovoltaic subretinal prosthesis implanted in non-human primates. *Nat Biomed Eng* 2020 ; 4 : 172-80.
- Lorach H, Goetz G, Smith R, et al. Photovoltaic restoration of sight with high visual acuity. *Nat Med* 2015 ; 21 : 476-82.
- Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, et al. Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 4726-33.
- Ayton LN, Blamey PJ, Guymer RH, et al. First-in-human trial of a novel suprachoroidal retinal prosthesis. *PLoS One* 2014 ; 9 : e115239.
- Nayagam DA, Williams RA, Allen PJ, et al. Chronic electrical stimulation with a suprachoroidal retinal prosthesis: a preclinical safety and efficacy study. *PLoS One* 2015 ; 9 : e97182.
- Dobelle WH, Mladejovsky MG, Girvin JP. Artificial vision for the blind: electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis. *Science* 1974 ; 183 : 440-4.
- Tehovnik EJ, Slocum WM. Phosphene induction by microstimulation of macaque V1. *Brain Res Rev* 2007 ; 53 : 337-43.
- Fernandez E, Greger B, House PA, et al. Acute human brain responses to intracortical microelectrode arrays: challenges and future prospects. *Front Neuroeng* 2014 ; 7 : 24.
- Bendali A, Rousseau L, Lissorgues G, et al. Synthetic 3D diamond-based electrodes for flexible retinal neuroprostheses: model, production and in vivo biocompatibility. *Biomaterials* 2015 ; 67 : 73-83.
- Hadjinicolaou AE, Leung RT, Garrett DJ, et al. Electrical stimulation of retinal ganglion cells with diamond and the development of an all diamond retinal prosthesis. *Biomaterials* 2012 ; 33 : 5812-20.
- Bendali A, Hess LH, Seifert M, et al. Purified neurons can survive on peptide-free graphene layers. *Adv Healthc Mater* 2013 ; 2 : 929-33.
- Kostarelos K, Vincent M, Hebert C, Garrido JA. Graphene in the design and engineering of next-generation neural interfaces. *Adv Mater* 2017 ; 29.
- Piret G, Hebert C, Mazellier JP, et al. 3D-nanostructured boron-doped diamond for microelectrode array neural interfacing. *Biomaterials* 2015 ; 53 : 173-83.
- Maya-Vetencourt JF, Ghezzi D, Antognazza MR, et al. A fully organic retinal prosthesis restores vision in a rat model of degenerative blindness. *Nat Mater* 2017 ; 16 : 681-9.
- Ghezzi D, Antognazza MR, Dal Maschio M, et al. A hybrid bioorganic interface for neuronal photoactivation. *Nat Commun* 2011 ; 2 : 166.
- Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye (Lond)* ; 24 : 340-6.
- Tang J, Qin N, Chong Y, et al. Nanowire arrays restore vision in blind mice. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 786.
- Nelidova D, Morikawa RK, Cowan CS, et al. Restoring light sensitivity using tunable near-infrared sensors. *Science* 2020 ; 368 : 1108-13.
- Maya-Vetencourt JF, Manfredi G, Mete M, et al. Subretinally injected semiconducting polymer nanoparticles rescue vision in a rat model of retinal dystrophy. *Nat Nanotechnol* 2020 ; 15 : 698-708.
- Polosukhina A, Litt J, Tochitsky I, et al. Photochemical restoration of visual responses in blind mice. *Neuron* 2012 ; 75 : 271-82.
- Tochitsky I, Helft Z, Meseguer V, et al. How azobenzene photoswitches restore visual responses to the blind retina. *Neuron* 2016 ; 92 : 100-13.
- Télias M, Denlinger B, Helft Z, et al. Retinoic acid induces hyperactivity, and blocking its receptor unmasks light responses and augments vision in retinal degeneration. *Neuron* 2019 ; 102 : 574-86 e5.
- Nagel G, Szellas T, Huhn W, et al. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 13940-5.
- Bi A, Cui J, Ma YP, et al. Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron* 2006 ; 50 : 23-33.

RÉFÉRENCES

43. Lagali PS, Balya D, Awatramani GB, et al. Light-activated channels targeted to ON bipolar cells restore visual function in retinal degeneration. *Nat Neurosci* 2008 ; 11 : 667-75.
44. Mace E, Caplette R, Marre O, et al. Targeting channelrhodopsin-2 to on-bipolar cells with vitreally administered aav restores on and off visual responses in blind mice. *Mol Ther* 2015 ; 23 : 7-16.
45. Busskamp V, Duebel J, Balya D, et al. Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa. *Science* 2010 ; 329 : 413-7.
46. Khabou H, Garita-Hernandez M, Chaffiol A, et al. Noninvasive gene delivery to foveal cones for vision restoration. *JCI Insight* 2018 ; 3 : pii: 96029.
47. Chaffiol A, Caplette R, Jaillard C, et al. A new promoter allows optogenetic vision restoration with enhanced sensitivity in macaque retina. *Mol Ther* 2017 ; 25 : 2546-60.
48. Gauvain G, Akolkar H, Chaffiol A, et al. Optogenetic therapy: high spatiotemporal resolution and pattern recognition compatible with vision restoration in non-human primates. *BioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.17.100230v1>.
49. Ferrari U, Deny S, Sengupta A, et al. Towards optogenetic vision restoration with high resolution. *PLoS Comput Biol* 2020 ; 16 : e1007857.
50. Lin B, Koizumi A, Tanaka N, et al. Restoration of visual function in retinal degeneration mice by ectopic expression of melanopsin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 16009-14.
51. Cehajic-Kapetanovic J, Eleftheriou C, Allen AE, et al. Restoration of vision with ectopic expression of human rod opsin. *Curr Biol* 2015 ; 25 : 2111-22.
52. Berry MH, Holt A, Salari A, et al. Restoration of high-sensitivity and adapting vision with a cone opsin. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 1221.
53. Vandecasteele M, Senova YS, Palfi S, Dugue GP. Potentiel thérapeutique de la neuromodulation optogénétique. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 404-16.
54. Jazayeri M, Lindbloom-Brown Z, Horwitz GD. Saccadic eye movements evoked by optogenetic activation of primate V1. *Nat Neurosci* 2012 ; 15 : 1368-70.
55. Ju N, Jiang R, Macknik SL, et al. Long-term all-optical interrogation of cortical neurons in awake-behaving nonhuman primates. *PLoS Biol* 2018 ; 16 : e2005839.
56. McAlinden N, Cheng Y, Scharf R, et al. Multisite microLED optrode array for neural interfacing. *Neurophotonics* 2019 ; 6 : 035010.
57. Lee SW, Fallegger F, Casse BD, Fried SI. Implantable microcoils for intracortical magnetic stimulation. *Sci Adv* 2016 ; 2 : e1600889.

TIRÉS À PART

S. Picaud



La cuisine est une science. Il existe une relation étroite entre élaborer une recette et entreprendre une recherche scientifique. Quelle que soit l'origine d'une recette, d'un livre ou inventée, il faudra faire le choix des ingrédients, les mélanger et les cuire de manière appropriée afin de ne pas altérer les substances actives qui composent les ingrédients.

Une fois la cuisson terminée, il faudra analyser le goût et si nécessaire prévoir son amélioration. Améliorer une recette nécessite de connaître le ou les processus qui interviennent dans le développement des arômes, des saveurs et de la texture. Cette approche est similaire à celle développée par le scientifique.

La relation entre l'élaboration des recettes, les substances nutritives qui composent les ingrédients et la santé de l'homme est issue de plusieurs disciplines de la recherche fondamentale et clinique. Au cours des dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le rôle de la nutrition et la réduction des risques dans les pathologies comme les maladies cardio-vasculaires ou les cancers.

Le but principal de cet ouvrage a été d'identifier la structure chimique des composants actifs des ingrédients utilisés en cuisine (légumes, herbes aromatiques, épices) et qui entrent dans la préparation des recettes pour « végétariens » et « omnivores ».

ISBN : 978-2-7598-1137-3 180 pages



BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex A - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La chimie des Saveurs** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de E D K


Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

Signature :

Date d'expiration : | _ | _ | | _ | _ |

N° de contrôle au dos de la carte : | _ | _ | _ |



Tarifs d'abonnement m/s - 2020

Abonnez-vous à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 1098 dans ce numéro de m/s

