



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 19 mars 2008

Dossier de presse

L'Institut de la vision ouvre ses portes

Premier centre de recherche européen intégré entièrement dédié aux maladies de l'œil, le tout nouvel Institut de la vision, dirigé par José Alain Sahel, ouvre ses portes sur le site du centre hospitalier national d'ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts. Soutenu depuis le début par l'Inserm et l'Université Pierre- et Marie-Curie, cet institut de recherche pluridisciplinaire a pour vocation de mutualiser les savoirs et les techniques afin de réaliser un grand pas en avant dans les domaines de la vision et des maladies oculaires. Sur 6 000 m², chercheurs, cliniciens et industriels vont cohabiter et surtout collaborer pour comprendre, découvrir et tester les traitements et innovations technologiques de demain.

L'Institut de la vision a bénéficié du soutien financier de l'Inserm, du CHNO des Quinze-Vingts, de l'université Pierre- et Marie-Curie, du Conseil régional d'Ile-de-France, de la Ville de Paris, de l'AFM, de la Fédération des aveugles et handicapés visuels de France, de la Foundation Fighting Blindness (USA), de la Fondation ophtalmologique Rothschild, de la commission Européenne, de la FRM, de l'ANR, de la fondation NRJ et de la fondation Bettencourt-Schueller. Il a été labellisé comme projet structurant par le pôle de compétitivité mondial Medicen.

La cécité : un des handicaps les plus redoutés

En 2002, selon l'OMS, plus de 161 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de déficiences visuelles. En Europe, ces déficiences touchent 15,5 millions de personnes, particulièrement les personnes âgées de plus de 50 ans. Si on sait prévenir un certain nombre de maladies oculaires et ralentir leur progression, il reste encore de nombreux progrès thérapeutiques à accomplir pour guérir ces troubles invalidants. La cécité est l'un des handicaps les plus redoutés par la population.

Quelques chiffres importants :

- les troubles visuels sont dans la majeure partie des cas, dus à des affections de la rétine ;
- les maladies de la rétine (les rétinopathies) constituent dans la population européenne les causes de cécité recensées dont la prévalence est la plus importante, à la fois chez les personnes qui travaillent et chez les retraités ;
- en France, 1,5 million de personnes souffrent de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;
- près d'un million sont atteintes de glaucome
- 500 000 cas de rétinopathie diabétique (atteinte des fonctions visuelles consécutive aux complications d'un diabète ?)
- 40 000 cas de maladies génétiques rétiniennes.

Une grande aventure née il y a tout juste cinq ans

(architecte : Stéphane Cachat - Cabinet Brunet Saunier Architecture)



Cinq ans seulement après la genèse du projet, l'Institut de la vision est opérationnel. L'objectif de départ poursuivi par José-Alain Sahel, directeur de l'Institut, et ses collaborateurs est atteint : **rapprocher les différents acteurs de la malvoyance pour faire avancer la recherche, découvrir de nouvelles thérapies et améliorer l'autonomie des malades.**

Les douze équipes de recherche, implantées sur l'un des plus grands hôpitaux spécialisés du monde, aborderont au sein de quatre départements le traitement de l'information visuelle, le développement du système visuel, la génétique des affections oculaires et l'innovation thérapeutique. A terme, 200 chercheurs et cliniciens et 150 acteurs du monde industriel investiront cet Institut.

« De très nombreux thèmes de recherche seront menés dans le cadre de collaborations entre les équipes abolissant de fait la frontière entre des équipes aux visées plus fondamentales et celles dites appliquées » souligne José-Alain Sahel, directeur de l'Institut.

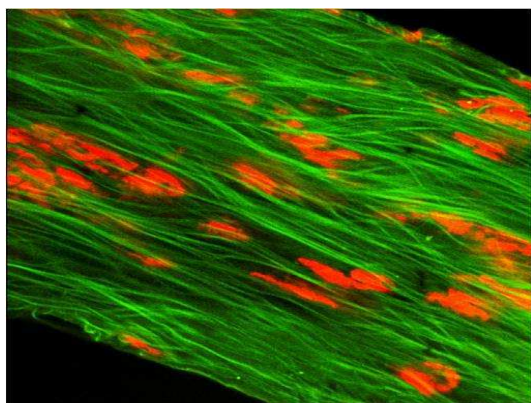
Un objectif en accord avec la mission première de l'Inserm qui a pour vocation de couvrir le continuum de la recherche fondamentale au chevet du patient.



Zoom sur quelques projets emblématiques de l'Institut

Des collyres de nouvelle génération pour traiter le glaucome ?

Par son contact permanent avec l'environnement, l'œil est la cible de processus inflammatoires responsables d'allergies oculaires, de conjonctivites mais aussi, plus fréquemment, des syndromes de l'œil sec. Or, on retrouve fréquemment chez les patients atteints de glaucome une inflammation de la surface de l'œil.



Trabéculum malade du glaucome avec une raréfaction majeure des cellules (en rouge) au sein d'une matrice anormalement dense (en vert).

Dans le glaucome, la zone de l'œil (le trabéculum) qui sert à évacuer l'humeur aqueuse est lésée. Ce mauvais fonctionnement entraîne une accumulation de liquide dans l'œil, augmente la pression intra-oculaire et conduit à une destruction lente du nerf optique. L'équipe de recherche dirigée par Christophe Baudouin, chef de service au CHNO, est l'une des seules en France à s'intéresser à cette pathologie qui touche près d'un million de personnes en France, et qui, non traitée, conduit à la cécité. Leurs travaux menés jusqu'à présent ont mis en exergue l'origine des réactions inflammatoires associées au glaucome.

Le traitement du glaucome repose sur l'utilisation pendant plusieurs années de traitements locaux dont l'équipe de Christophe Baudouin a largement contribué, au niveau international, à montrer les effets nocifs. Les chercheurs de l'Institut de la vision sont les premiers au monde à avoir découvert que la première cause inflammatoire au cours du glaucome est l'utilisation courante de traitements contenant des conservateurs toxiques

présents dans la plupart des collyres anti-glaucome. Alors que l'industrie teste ces effets cliniquement dans des traitements courts (6 mois, un an au maximum), les patients utilisent souvent plusieurs produits toute leur vie (15 ans, 25 ans...). La suppression des collyres potentiellement toxiques est devenue un enjeu thérapeutique essentiel en ophtalmologie.

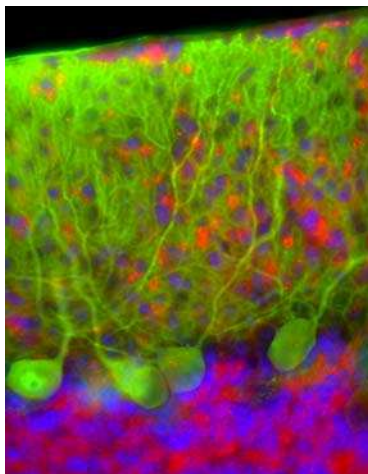
Au sein de l'Institut de la vision, Christophe Baudouin et ses collaborateurs vont tester et développer, en lien avec l'industrie, des produits moins irritants et moins toxiques pour les malades, en particulier en supprimant les conservateurs présents dans les collyres. L'amélioration des traitements locaux en diminuant leurs effets toxiques est fondamentale pour des patients qui sont traités toute leur vie, soit plusieurs dizaines d'années, dans une maladie qui, si elle est mal prise en charge conduit inévitablement à la cécité. Par ailleurs, l'inflammation à bas bruit joue certainement un rôle important dans la dégénérescence du filtre trabéculaire au cours du glaucome. Cette équipe va se focaliser sur le rôle complexe de la famille des chimiokines sur cette maladie, en espérant ainsi identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir ou retarder la maladie glaucomateuse.

Enfin le groupe de recherche, grâce à des spécialistes toxicologues, conçoit des méthodes d'évaluation des médicaments au niveau oculaire sans recours aux tests sur les animaux.



Plus largement, le département thérapeutique de l'Institut de la vision, dirigé par Christophe Baudouin, se consacrera directement à la conception et la validation d'approches thérapeutiques innovantes des troubles de la surface oculaire, de maladies de la cornée, du glaucome, et d'affections inflammatoires.

Les cellules souches seront-elles capables de réparer la rétine ?



La thérapie cellulaire via l'implantation de cellules souches pourrait être envisagée pour le traitement des maladies dégénératives de la rétine. L'équipe Inserm dirigée par Olivier Goureau se consacre à l'étude des cellules souches rétiniennes. Grâce à leur capacité à se différencier en tous types de cellules rétiniennes, et en particulier les photorécepteurs (neurones principalement lésés), ces cellules souches sont considérées comme un axe de recherche prometteur pour la restauration de la fonction visuelle. Néanmoins, les mécanismes par lesquels ces cellules indifférenciées se transforment en cellules spécialisées au cours du développement de la rétine doivent être plus complètement élucidés pour que les chercheurs réussissent à les reproduire.

Désorganisation de la structure du cervelet chez une souris déficiente en protéine Sémaphorine Sema6A : de nombreuses cellules granulaires (rouges) se retrouvent bloquées dans l'arborisation des cellules de Purkinje (en vert).

Des travaux récents ont abouti à l'identification de nouveaux facteurs (facteurs de transcription) impliqués dans le développement de la rétine.

Au sein de l'Institut de la vision, l'équipe d'Olivier Goureau, directeur de recherche à l'Inserm, mise sur de nouveaux outils d'analyse fine des gènes exprimés dans les différents stades du développement de la rétine afin d'identifier les passages clés de la différenciation des cellules souches. Il s'agit d'identifier rapidement les gènes capables de promouvoir la différenciation des cellules souches rétinienne en photorécepteurs.

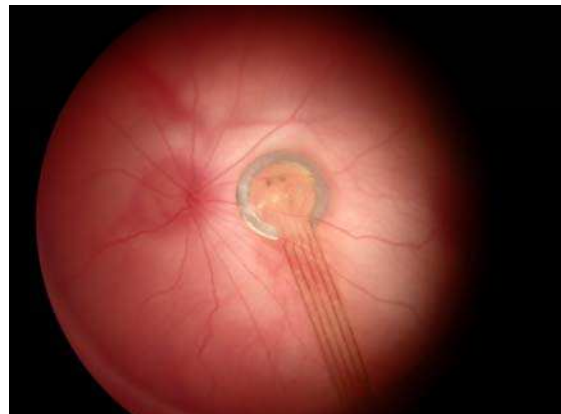


Le département de biologie du développement de l'Institut de la vision, dirigé par Alain Chédotal directeur de recherche à l'Inserm, s'attellera au déchiffrement des mécanismes moléculaires et cellulaires contrôlant le développement des voies visuelles. Ceci pour mieux comprendre comment certains processus de développement peuvent être sujets à des altérations génétiques et entraîner des troubles visuels.

Pourra-t-on vaincre un jour la cécité grâce aux implants ?

Le traitement de l'information visuelle commence au niveau des photorécepteurs, ces cellules bien spécifiques qui transforment le signal lumineux en un signal électrique intelligible par le cerveau. Dans les pathologies de la rétine, un mauvais fonctionnement ou une dégénérescence de ces cellules spécialisées est en cause.

L'équipe de chercheurs dirigée par Serge Picaud s'est intéressée aux stratégies réparatrices de la rétine consistant à remplacer ces neurones par une prothèse rétinienne, en parallèle aux essais cliniques conduits dans l'hôpital au sein du centre d'investigation clinique, en collaboration avec des industriels américains et allemands et la Fondation ophtalmologique Rothschild. Une fois les photorécepteurs dégénérés, un réseau neuronal dit « intelligent » persiste en partie et peut être stimulé électriquement. L'utilisation des prothèses rétinienne pour stimuler le réseau rétinien résiduel a été validée dans plusieurs essais cliniques montrant que les patients pouvaient recouvrer une vision suffisante pour effectuer normalement les actes de la vie courante. Cependant, les prothèses disponibles actuellement (16-50 électrodes) ne permettent pas d'atteindre une résolution suffisante pour la lecture ou la locomotion. Des problèmes de tolérance aux implants se posent également.



Visualisation d'un prototype d'implant sous-rétinien chez un rat atteint de dégénérescence des photorécepteurs

Au sein de l'Institut de la vision, Serge Picaud, directeur de recherche à l'Inserm, et son équipe visent à mettre au point une rétine artificielle, une « puce » de quelques millimètres carrés, qui serait implantée au centre de la rétine, là où l'acuité visuelle est maximale. Cette micro-prothèse porterait des centaines de micro-électrodes qui émettraient des stimulations électriques sous l'effet de la lumière pour exciter le réseau neuronal résiduel et, de là, le nerf optique et les aires visuelles du cerveau. Le développement d'une prothèse passe par l'identification de matériaux biocompatibles qui n'entraîneraient pas d'intolérance à la prothèse.



Ces projets devraient donc aboutir à l'élucidation de mécanismes intimes de la vision et à l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques pour une réhabilitation de la rétine.

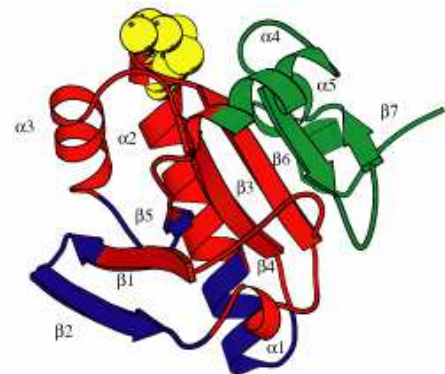
Le département « Traitement des informations visuelles », dirigé par Serge Picaud, se consacre à la compréhension des mécanismes neuronaux et du codage qui sous-tendent la vision.

Les rétinopathies pigmentaires : à l'aube des premiers essais cliniques

La rétinopathie pigmentaire est une maladie héréditaire rétinienne qui affecte les cellules de la rétine sensible à la lumière : les photorécepteurs à bâtonnets et à cônes. Puisque les cônes sont indispensables à la vision de jour, le travail de l'équipe dirigée par Thierry Leveillard se focalise sur une approche thérapeutique visant à protéger les cônes dans cette maladie incurable. En 2004, grâce aux travaux menés par José Alain Sahel et Thierry Leveillard, une protéine est apparue comme le candidat tant recherché, capable de protéger les cônes de manière significative : la protéine RdCVF (ou facteur de viabilité des cônes dérivés des bâtonnets).

Les chercheurs ont récemment démontré que l'injection de protéine RdCVF recombinante, c'est-à-dire préfabriquée, dans l'oeil d'un rat, conduit à la protection des cônes et de leur fonction. Le maintien de la fonction des cônes dans ce second modèle est un élément essentiel dans la perspective d'une utilisation thérapeutique de RdCVF.

Chez l'homme, ces résultats démontrent le potentiel d'un traitement par utilisation de protéine RdCVF recombinante. Les chercheurs développent donc la formulation d'une protéine RdCVF thérapeutique avec la société Fovea-Pharmaceuticals qui a acquis une licence sur cette protéine.



Structure 3D de la protéine RdCVF

Au sein de l'Institut de la vision, José Alain Sahel, Saddek Mohand-Said et leurs collaborateurs identifient une cohorte de patients en vue d'un essai clinique. L'objectif de cet essai clinique est de pouvoir prévenir la perte de la vision centrale chez les patients souffrant de rétinopathie pigmentaire en protégeant les cônes et leur fonction. Une fois que les études sur des modèles animaux confirmeront les effets bénéfiques et que les études de toxicité seront réalisées, les patients seront recrutés parmi ceux suivis depuis 1997 au sein du Centre d'investigation clinique (CIC)



De façon générale, le département de génétique, dont le correspondant est Thierry Leveillard, a pour objectif de décoder les mécanismes génétiques des maladies ophtalmologiques. L'accueil sur une Chaire d'excellence du Pr Bhattacharya, de Londres, le pionnier de la génétique ophtalmologique, et l'arrivée de jeunes chercheuses prometteuses, en provenance des Etats-Unis, de Suisse, donne à cet axe une capacité de découverte de nouveaux mécanismes aux retombées thérapeutiques importantes. En effet, les chercheurs espèrent apporter la base du développement de nouvelles thérapies fondées sur la compréhension des mécanismes des maladies de la rétine.

L'Institut de la vision c'est aussi :

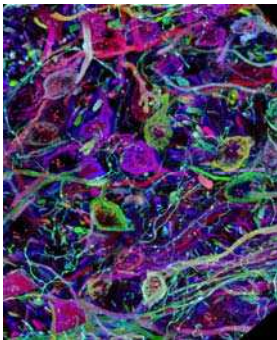
Un centre d'investigation clinique

En 2008, plus de 15 essais cliniques sont en cours au sein du centre d'investigation clinique. Il est aujourd'hui l'un des premiers centres mondiaux de diagnostic, d'étude et de traitement des dégénérescences rétiniennes. Grâce à leur intégration dans l'Institut de la vision, cliniciens et experts en recherche expérimentale pourront, sur un même lieu, travailler ensemble au développement de traitements répondant aux besoins des patients.

Le centre d'investigation clinique étudie toutes les maladies de l'œil et se spécialise dans les explorations des pathologies rétiniennes : dégénérescences maculaires liées à l'âge, dégénérescences rétiniennes héréditaires, rétinopathies diabétiques, pathologies vasculaires rétiniennes et innovations technologiques. C'est à ce titre qu'en 2005 il a été reconnu comme centre national de référence des dystrophies rétiniennes.

Des plateformes de très haute technicité

Des plateformes de haute technicité sont mises à la disposition des chercheurs de l'Institut de la vision. Les plateformes seront partagées et gérées par tous les chercheurs participants, avec la coordination d'un scientifique. Elles sont destinées à l'analyse, l'exploration et l'imagerie de l'œil.



Ainsi, l'Institut **sera le premier en Europe** à utiliser la technique d'imagerie « Brainbow » pour le marquage et la reconstruction des circuits cérébraux.

Cette technologie, développée par Jean Livet, offre la possibilité de visualiser en différentes couleurs les réseaux de neurones du cerveau. Grâce aux multiples couleurs ainsi créées, il devient possible de tracer et reconstruire un grand nombre de neurones appartenant à un même circuit et de visualiser leurs connexions.

Synapses et axones révélés par la technique de marquage multicolore Brainbow. (DR)

Un partenariat avec l'Institut Pasteur

En 2007, la création du réseau thématique de recherche et de soins sur les handicaps sensoriels a permis la création de la fondation Voir et Entendre qui associe les institutions portant l'Institut de la vision au département de neurosciences de l'Institut Pasteur dirigé par le Pr Christine Petit (Collège de France). Des projets communs sur les pathologies de la vision et de l'audition sont soutenus, en particulier la recherche sur la maladie de Usher et sur le vieillissement des deux systèmes sensoriels.

L'hébergement de starts up et d'industriels

L'accueil de plusieurs entreprises dans l'Institut permettra leur participation à des projets collaboratifs et surtout une utilisation partagée des plateformes qui vise à rentabiliser les matériels mais aussi à faciliter leur renouvellement grâce aux moyens correspondants. Cet

accueil renforcera la recherche thérapeutique mais aussi la recherche visant à compenser le handicap visuel.

La labellisation par le ministère de la Recherche en 2006 comme Institut Carnot (reconnaissant l'importance des partenariats industriels) renforce la professionnalisation des partenariats avec l'industrie.

Par ailleurs, les travaux de recherche menés par José Alain Sahel ont abouti en 2005 à la création d'une société issue de l'unité Inserm 592 : Fovea-Pharma. En 2005, cette start-up a recueilli plus de 50 millions d'euros auprès d'investisseurs internationaux. Cette société a mis en place plusieurs nouvelles plateformes de criblage à haut contenu construites en accord avec l'Inserm, et qui bénéficiera des connaissances et des compétences de l'Institut de la vision.

Une unité d'hébergement et d'accueil pour les familles des malades

Adossée à l'Institut, sur 5 000m², une unité complémentaire sera louée en fonction des besoins des sociétés établies, de fondations ou d'institutions. Cet espace comprendra une structure hôtelière d'hébergement pour les patients bénéficiant d'une chirurgie en ambulatoire, leurs familles et où des scientifiques invités seront logés.

Pour en savoir plus :

Sources :

Site de la fondation Voir et Entendre :

<http://www.fondave.org/-Institut-de-la-Vision-.html>

Dossier d'informations Inserm Actualités janvier février 2008

<http://www.inserm-actualites.com/index.php?id=841>

Contacts chercheurs :

José- Alain Sahel

Directeur scientifique de l'Institut de la vision

E-mail : peggychambaz@gmail.com

Tel : 01 43 43 54 98 / 06 64 32 57 49

Contact presse :

Priscille Rivière

E-mail : presse@inserm.fr

Tel : 01 44 23 60 97