

# Restauration visuelle et plasticité cérébrale

PAR SERGE PICAUD <sup>1</sup>

*Dans le cadre de notre deuxième dossier sur le cerveau humain, Serge Picaud expose ici comment fonctionne la vision grâce à la rétine et à ses photorécepteurs transmettant au cerveau les informations visuelles adéquates. Mais il montre aussi qu'il existe de très nombreuses pathologies de la vision — les unes héréditaires et les autres plus complexes — et que, depuis quelques années, restaurer une forme de vision devient possible.*

*Exposant les avancées scientifiques actuelles et potentielles, l'auteur montre, par exemple, les progrès accomplis en matière de thérapie génique qui permettent désormais, notamment en cas de pathologie héréditaire, de remédier à la dégénérescence de cellules par l'introduction d'un gène fonctionnel réparateur. Non moins impressionnantes sont la thérapie cellulaire et les rétines artificielles (ou prothèses rétinienne) permettant de redonner la vue aux patients ayant perdu leurs photorécepteurs.*

*Les progrès réalisés pour restaurer la vision d'individus nés aveugles ou ayant été victimes de diverses maladies, y compris de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), soit plus d'un million de personnes en France, sont impressionnants ; ils jouent en outre un rôle déterminant dans l'activité et la plasticité cérébrale. H.J. ■*

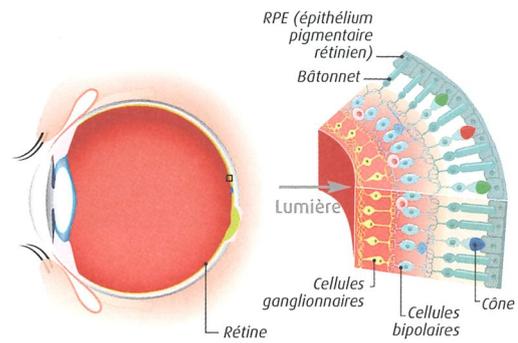
**D**epuis quelques années, restaurer une forme de vision chez des patients devenus aveugles devient une réalité. De nombreuses pathologies héréditaires ou des ma-

ladies plus complexes de la rétine aboutissent à la cécité. La rétine (illustration 1, page suivante), qui tapisse le fond de l'œil, a pour éléments principaux les photorécep-

1. Directeur de recherche à l'Institut de la Vision (Paris).

### Illustration 1 — Schéma d'organisation des réseaux neuronaux de la rétine

La lumière traverse ces réseaux neuronaux avant d'atteindre les photorécepteurs, cônes ou bâtonnets. L'activation électrique est transmise aux neurones bipolaires, puis aux neurones ganglionnaires, qui forment le nerf optique.



Légende auteur. Image © Designua / Shutterstock.

Coupe de la rétine

teurs, qui transforment la lumière en une activité électrique, et un circuit neuronal, qui extrait les informations visuelles à envoyer au cerveau. Les cellules ganglionnaires sont les neurones de sortie de ce réseau et leurs axones composent le nerf optique. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est causée par une dégénérescence des photorécepteurs ; le glaucome et la rétinopathie diabétique provoquent une perte des cellules ganglionnaires de la rétine.

Bien plus qu'une simple caméra, la rétine agit comme un véritable microprocesseur qui décompose et compresse l'information visuelle avant son transfert au cerveau. Dans le circuit rétinien, les photorécepteurs communiquent cette information à différentes cellules bipolaires dont certaines s'activent lors d'une augmentation de lumière (cellules *On*) quand les autres s'activent à la diminution de lumière (cellules *Off*). Le signal est ensuite transféré aux cellules ganglionnaires tout en se compliquant, puisque 40 types différents de cellules ganglionnaires

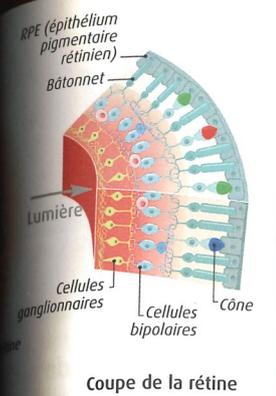
ont été décrits chez la souris. Chacune va extraire une partie de l'information sur le mouvement, la position des objets, leur vitesse, leur couleur.

## La thérapie génique

Dans les pathologies héréditaires de la rétine, la dégénérescence des cellules résulte principalement de mutations sur des gènes exprimés dans les photorécepteurs ou les cellules ganglionnaires, et parfois, dans les cellules de l'épithélium pigmentaire, présentes sous les photorécepteurs. Le principe de la thérapie génique est de corriger les défauts induits par les mutations, en introduisant dans les cellules un gène fonctionnel, porté par un virus utilisé comme vecteur.

L'œil offre une structure particulièrement adaptée à la thérapie génique car le vecteur viral, de type virus adéno-associé (AAV en anglais), est facilement injecté dans l'humeur vitreuse que contient la cavité oculaire. De plus, l'espace ré-

## Neurones de la rétine



écrits chez la souris. Cha-  
extraire une partie de l'in-  
sur le mouvement, la po-  
objets, leur vitesse, leur

## Thérapie génique

es pathologies héréditaires  
ne, la dégénérescence des  
résulte principalement de  
sur des gènes exprimés  
photorécepteurs ou les cel-  
lionnaires, et parfois,  
lles de l'épithélium pig-  
présentes sous les photo-  
Le principe de la thé-  
que est de corriger les  
duits par les mutations,  
dans les cellules un  
onnel, porté par un virus  
me vecteur.

re une structure particu-  
adaptée à la thérapie gé-  
veur viral, de type  
associé (AAV en an-  
facilement injecté dans  
treuse que contient la  
re. De plus, l'espace ré-

duit de cette cavité participe au confinement du vecteur, limitant un risque systémique dans le cas d'une diffusion du vecteur en dehors de cette structure. Enfin, la rétine est souvent considérée comme une structure bénéficiant du privilège immunitaire, ce qui signifie l'absence de réaction inflammatoire majeure à un élément étranger comme le vecteur.

Récemment, la première thérapie génique en ophtalmologie a été validée pour traiter l'amaurose congénitale de Leber, par Spark Therapeutics, une compagnie de biotechnologie opérant à Philadelphie et rachetée par Roche. Cette dystrophie rétinienne des photorécepteurs entraîne une perte de la vue chez l'enfant, causée par une mutation sur le gène RPE65 exprimé dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Cette avancée spectaculaire redonne aux enfants suffisamment de vision pour leur permettre de lire à nouveau.

De nombreux autres essais cliniques de thérapie génique en ophtalmologie ont été entrepris à la suite de ce succès. À l'Institut de la vision, Marisol Corral-Debrinski a développé une thérapie génique ciblant des maladies mitochondriales qui touchent spécifiquement les cellules ganglionnaires de la rétine<sup>2</sup>. Elle est actuellement en essais cliniques de phase 3, pilotés par l'entreprise GenSight Biologics, une

start-up de l'Institut de la vision. À 72 semaines, la qualité de vie des patients est améliorée, leur vision de l'œil injecté avec le produit G5010 est meilleure, et la vision de l'œil opposé s'améliore également dans des proportions supérieures à l'histoire naturelle. Cependant, seul l'œil injecté maintient une structure anatomique stable. L'amélioration fonctionnelle bilatérale pourrait s'expliquer par une plasticité neuronale induite par la restauration visuelle d'un œil (voir ci-après).

Cette forme de thérapie génique implique de connaître tous les gènes mutés et de produire un vecteur par gène muté. L'inconvénient est de ne pas pouvoir traiter les patients dont le gène causal n'a pas été identifié, ou les patients atteints de mutations autosomiques dominantes. Enfin, les validations précliniques et cliniques pour chaque gène entraînent des coûts très élevés (800 000 dollars US pour le traitement de Spark Therapeutics).

La découverte du facteur de survie des photorécepteurs à cônes<sup>3</sup> pourrait permettre le développement d'une thérapie génique indépendante du gène causal muté. En effet, ce facteur libéré par les photorécepteurs à bâtonnets disparaît dès lors que ces derniers dégèrent, entraînant alors la disparition progressive des photorécepteurs à cônes. Or si nous pouvons vivre sans la vision nocturne, dont sont

2. ELLOUZE Sami *et alii*, « Optimized Allotopic Expression of the Human Mitochondrial ND4 Prevents Blindness in a Rat Model of Mitochondrial Dysfunction », *The American Journal of Human Genetics*, vol. 83, n° 3, septembre 2008, p. 373-387. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2556433/>. Consulté le 6 mai 2019.

3. LÉVEILLARD Thierry *et alii*, « Identification and Characterization of Rod-derived Cone Viability Factor », *Nature Genetics*, vol. 36, juin 2004, p. 755-759. URL : <https://www.nature.com/articles/ng1386>. Consulté le 6 mai 2019.

responsables les photorécepteurs à bâtonnets, la disparition de la vision des couleurs en condition diurne, que procurent les photorécepteurs à cônes, entraîne la cécité. Cette découverte a permis de comprendre pourquoi les cônes dégénèrent dans de nombreuses dystrophies rétiniennes héréditaires bien que le gène causal muté ne soit pas exprimé dans les cônes. SparingVision, une autre *start-up* de l'Institut de la vision, propose de réintroduire par thérapie génique le gène de ce facteur de survie des cônes dans une cellule ne l'exprimant pas naturellement, et cette stratégie devrait permettre d'augmenter la longévité des cônes.

## La thérapie cellulaire

La possibilité de produire des cellules rétiniennes à partir de cellules souches ouvre également de nouvelles perspectives thérapeutiques. Cette opportunité est renforcée par la découverte du prix Nobel de médecine 2012, Shinya Yamanaka (université de Kyoto), décrivant la reprogrammation de cellules de peau en cellules souches pluripotentes. Son équipe a été la première à utiliser des cellules d'épithélium rétinien ainsi produites pour traiter une patiente atteinte de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Dans cette maladie, la dégénérescence des photorécepteurs pourrait provenir d'un dysfonction-

nement de l'épithélium pigmentaire mais, à l'heure actuelle, aucune véritable amélioration de la vision n'a été notée.

Cette approche à partir de cellules souches a également été développée à l'Institut de la vision en partenariat avec la société i-Stem (*biotech* française basée à Évry) pour le traitement de certaines dystrophies rétiniennes héréditaires causées par la dysfonction de l'épithélium rétinien<sup>4</sup>. La capacité de régénérer une rétine entière à partir de cellules souches pluripotentes ouvre également la perspective de la transplantation de photorécepteurs ou de cellules ganglionnaires, mais ces stratégies ne sont pas encore prêtes pour entrer en clinique.

## Les prothèses rétiniennes

Les rétines artificielles ou prothèses rétiniennes ont pour objet de redonner la vue aux patients ayant perdu leurs photorécepteurs. Le concept est de stimuler électriquement le circuit neuronal résiduel pour que les cellules (neurones) ganglionnaires communiquent à nouveau une information visuelle au cerveau. Différentes approches ont été développées pour activer les cellules ganglionnaires et le *standard* actuel est la stimulation directe de leur corps cellulaire<sup>5</sup>.

4. BEN M'BAREK Karim *et alii*, « Human ESC-derived Retinal Epithelial Cell Sheets Potentiate Rescue of Photoreceptor Cell Loss in Rats with Retinal Degeneration », *Science Translational Medicine*, vol. 9, n° 421, 2017. URL : <https://stm.sciencemag.org/content/9/421/eaai7471>. Consulté le 6 mai 2019.

5. CRUZ Lyndon (da) *et alii*, « Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial », *Ophthalmology*, vol. 123, n° 10, octobre 2016, p. 2 248-2 254.

ent de l'épithélium pigmen-  
mais, à l'heure actuelle, au-  
véritable amélioration de la  
n'a été notée.

ette approche à partir de cel-  
souches a également été déve-  
à l'Institut de la vision en  
marat avec la société i-Stem  
française basée à Évry) pour  
ttement de certaines dystro-  
réiniennes héréditaires cau-  
par la dysfonction de l'épi-  
rétinien<sup>4</sup>. La capacité de  
rer une rétine entière à par-  
cellules souches pluripo-  
ouvre également la pers-  
de la transplantation de  
récepteurs ou de cellules gan-  
glionnaires, mais ces stratégies ne  
sont encore prêtes pour entrer  
en clinique.

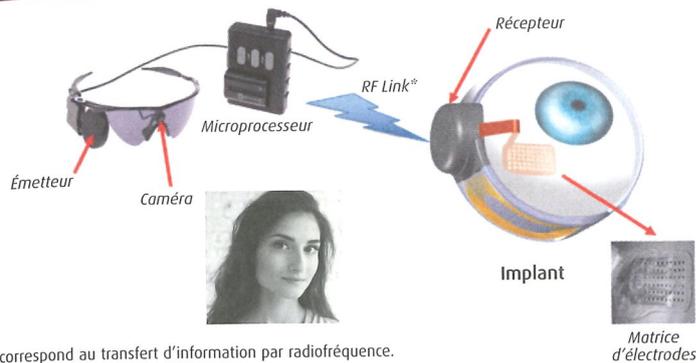
## Prothèses rétiniennes

rétines artificielles ou pro-  
thèses rétiniennes ont pour objet  
de restaurer la vue aux patients  
qui ont perdu leurs photorécepteurs.  
Le principe est de stimuler électri-  
quement le circuit neuronal résiduel  
à l'aide des cellules (neurones)  
ganglionnaires qui communiquent à  
l'aide d'une information visuelle  
de haut niveau. Différentes approches  
ont été développées pour activer les  
cellules ganglionnaires et le stan-  
dard actuel est la stimulation di-  
recte de leur corps cellulaire<sup>5</sup>.

Epithelial Cell Sheets Potentiate  
Neuronal Generation », *Science Translational  
Medicine*, [www.sciencemag.org/content/9/421/eaai7471](http://www.sciencemag.org/content/9/421/eaai7471).

Outcome Results from the Argus II  
Study », *Investigative Ophthalmology and Visual Science*,  
2013, n° 10, octobre 2016, p. 2 248-

### Illustration 2 — Le dispositif Argus II de restauration visuelle



\*RF Link correspond au transfert d'information par radiofréquence.

Source : images techniques Second Sight (<https://www.2-sight.com/system-overview-en.html?lang=fr>) ; visage © Irina Bg / Shutterstock ; adaptation de l'auteur.

La compagnie américaine Second Sight a obtenu l'autorisation de mise sur les marchés européen et américain de son dispositif, Argus II, et plus de 350 patients en sont actuellement équipés. Ce dispositif, montré sur l'illustration 2, se compose d'une paire de lunettes comportant une caméra qui acquiert des images dans le champ visuel. Les images sont transférées à un micro-ordinateur de poche qui les transforme en une matrice de stimulation électrique dont les codes sont envoyés par radiofréquence de la paire de lunettes vers

un boîtier attaché à la surface de l'œil. Dans ce boîtier, une puce électronique convertit les codes en courants électriques qui vont être conduits par une natte de fils conducteurs vers une matrice de microélectrodes attachée sur la rétine (prothèse épi-rétinienne), où elles excitent les cellules ganglionnaires. La matrice comporte 6 x 10 électrodes de 0,2 millimètre de diamètre dont toutes ne sont pas efficaces. La résolution spatiale avec un implant de 60 électrodes (60 pixels) reste limitée (illustration 3). Les patients peuvent détecter des

### Illustration 3 — Reconnaissance des visages avec une prothèse rétinienne



Visage avec différents niveaux de pixellisation de l'image (64, 625). Avec 64 pixels, c'est la vision optimale produite par les implants Argus II tandis que l'image avec 625 pixels pourrait correspondre à la vision future des implants PRIMA.

© Irina Bg / Shutterstock ; pixellisation Futuribles.

objets contrastés et quelques patients peuvent même lire des lettres ou des mots simples <sup>6</sup>.

Des tests psychophysiques suggèrent que la lecture, la locomotion autonome et la reconnaissance des visages pourraient être atteintes dès la production de 600 pixels. D'autres études, plus récentes, suggèrent que la reconnaissance d'un objet dans un environnement complexe pourrait requérir plus de 3 000 pixels. Si cette résolution a peu de chances de voir le jour dans un avenir proche avec les technologies épi-rétiniennes, les prothèses sous-rétiniennes sont plus puissantes. Le principe est de placer sous la rétine, dans la strate qui est normalement occupée par les cellules photoréceptrices, des photodiodes recevant la lumière à travers l'œil.

Au début des années 2000, les premières prothèses de ce type ont été développées avec des photodiodes solaires connectées à 5 000 électrodes. Malheureusement, la puissance individuelle de chaque unité de cet implant ne permettait pas d'activer le tissu rétinien. Par la suite, le concept fut repris avec 1 600 électrodes intégrant un circuit pour amplifier le courant produit au niveau de chaque photodiode. Cette technologie a donné lieu aux prothèses rétinienne Alpha-IMS développées par l'entreprise allemande Retina Implant AG. Cependant, la nécessité d'alimenter le circuit d'am-

plification dans chaque unité de la prothèse impose de relier le dispositif à une batterie externe par un lien filaire entraînant une chirurgie complexe de sept à neuf heures. De plus, si l'acuité visuelle est globalement au-dessus de celle des prothèses épi-rétiniennes, elle ne correspond pas à ce qu'autant de pixels laisseraient espérer.

Actuellement, ces dispositifs commerciaux ont tous une masse électrique commune et distante. La modélisation de la répartition des courants suggère que l'introduction d'une grille de masse entourant individuellement chacune des électrodes pourrait augmenter très significativement leur résolution spatiale. Cette différence étant d'autant plus importante que la grille de masse est conductrice, nous travaillons sur des matériaux semi-conducteurs comme le graphène ou le diamant <sup>7</sup>. Utilisant cet acquis, le professeur Daniel Palanker (université de Stanford) a produit une prothèse sous-rétinienne équipée de photodiodes infrarouges ne nécessitant aucune alimentation extérieure. L'illumination infrarouge est produite par des lunettes comportant une caméra vidéo couplée avec un système émetteur d'infrarouge pulsé. Avec ce nouveau dispositif, appelé PRIMA, son équipe a montré une bonne résolution spatiale chez le rongeur aveugle. Convaincu de la pertinence de l'approche, la *start-up* Pixium Vision de l'Institut

6. CRUZ Lyndon (da) *et alii*, « The Argus II Epiretinal Prosthesis System Allows Letter and Word Reading and Long-term Function in Patients with Profound Vision Loss », *The British Journal of Ophthalmology*, vol. 97, n° 5, mai 2013, p. 632-636.

7. BENDALI Amel *et alii*, « Purified Neurons Can Survive on Peptide-free Graphene Layers », *Advanced Healthcare Materials*, vol. 2, n° 7, juillet 2013, p. 929-933 ; BENDALI Amel *et alii*, « Synthetic 3D Diamond-based Electrodes for Flexible Retinal Neuroprostheses: Model, Production and *In Vivo* Biocompatibility », *Biomaterials*, vol. 67, octobre 2015, p. 73-83.

de la vision a produit ce dispositif en France après l'avoir adapté à une utilisation clinique.

Nous avons ensuite démontré *in vitro* la sensibilité de cellules ganglionnaires de primates à l'activation d'un seul et unique pixel, puis nous avons observé la capacité pour le primate de percevoir l'activation d'un seul pixel. Ces résultats ont permis le démarrage d'essais cliniques réalisés avec des patients atteints d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et non d'une rétinopathie pigmentaire comme pour les précédents dispositifs. L'implant de 2 millimètres de côté porte 378 électrodes avec un espacement de 0,1 millimètre. Trois patients sur cinq peuvent lire des mots ou des lettres, et leur acuité visuelle peut atteindre jusqu'à 20/460, la meilleure acuité visuelle rapportée actuellement pour des prothèses rétiniennes<sup>8</sup>. Pour améliorer ce dispositif, l'espacement des électrodes pourrait être réduit afin d'augmenter la résolution, ainsi que le nombre d'électrodes. D'autres possibilités reposent sur le développement de nouveaux matériaux comme les polymères photosensibles ou des nanotubes de titane.

## Plasticité du système visuel

Les travaux des lauréats du prix Nobel de médecine 1981, David Hubel et Torsten Wiesel, indiquaient

que l'apprentissage de la vision, le développement de la perception visuelle, devait avoir lieu avant la fin de la période critique placée 5-6 ans après la naissance. Ce dogme semble remis en question par l'opération bien après cette période critique de personnes devenues aveugles avant l'âge d'un an à la suite d'une cataracte congénitale. Leur opération à l'âge adulte ou à l'adolescence a montré qu'il reste possible d'apprendre certaines fonctions visuelles. Ainsi, ces patients ont permis de répondre à la question posée au XVIII<sup>e</sup> siècle par le philosophe irlandais William Molyneux.

Ce dernier s'interrogeait sur la capacité d'un aveugle retrouvant la vue à faire correspondre sa perception tactile d'un objet à son aspect visuel. Ce problème passionna les philosophes car il s'agissait de savoir si nos sens perçoivent le monde extérieur d'une manière amodale ou si les sens doivent se développer et s'adapter. Effectivement, des aveugles opérés ne peuvent pas établir la correspondance tactile-visuel immédiatement après l'opération, mais ils apprennent à réaliser cette correspondance<sup>9</sup>. Cet apprentissage se fait par l'intégration des formes par le mouvement, qui permet d'en produire une représentation spatiale et démontre l'importance de la perception du mouvement dans l'apprentissage visuel. La plasticité du système visuel des opérés est aussi démontrée par l'amélioration de la sensibilité aux contrastes<sup>10</sup>.

8. Voir le site Internet <https://www.pixium-vision.com/>

9. HELD Richard *et alii*, « The Newly Sighted Fail to Match Seen with Felt », *Nature Neuroscience*, vol. 14, avril 2011, p. 551-553.

10. KALIA Amy *et alii*, « Development of Pattern Vision Following Early and Extended Blindness », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 111, n° 5, 2014, p. 2 035-2 039. URL : <https://www.pnas.org/content/111/5/2035>. Consulté le 7 mai 2019.

Cette plasticité du système visuel à l'âge adulte est également activée chez les patients aveugles implantés avec une prothèse rétinienne. Elle est attestée par l'augmentation de l'activité cérébrale des aires visuelles un an après l'utilisation active de la prothèse rétinienne Argus II, mesurée par imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle en réponse à un *flash* de lumière, la prothèse rétinienne étant bien entendu désactivée. En réalité, l'augmentation de l'activité cérébrale naturelle est directement corrélée aux performances visuelles du patient lorsqu'il utilise sa prothèse rétinienne. Elle ne peut pas provenir d'un effet trophique de la chirurgie car un patient qui avait finalement décidé de ne pas utiliser le dispositif, ne présentait pas de modification d'activité fonctionnelle par IRM. Il semble donc que la restauration visuelle induise une plasticité cérébrale qui augmente la sensibilité à une stimulation visuelle naturelle. Cette plasticité cérébrale se traduit également par une amélioration du champ visuel mesuré avec le dispositif éteint, passant, chez un patient, d'aucune perception visuelle à un champ visuel relativement large dans les deux yeux. L'ensemble de ces résultats suggère que la réactivation rétinienne sur un œil peut induire une plasticité cérébrale sur les circuits

visuels des deux yeux pour une meilleure appréciation des informations visuelles naturelles résiduelles. Ce résultat montre l'importance du programme de réadaptation visuelle pour obtenir la progression continue des performances visuelles sur plusieurs mois.

## Conclusions

Les stratégies de restauration visuelle ou de prévention de la cécité bénéficient du développement d'un corpus de technologies incluant thérapie génique, thérapie cellulaire et neuroprothèse. L'œil se prête particulièrement à ces développements par son accès privilégié et son relatif isolement. Les résultats sont déjà spectaculaires pour les patients bien que nous soyons au début d'une révolution de la pratique du soin en ophtalmologie. Si pour l'instant, ces nouvelles technologies ciblent principalement les pathologies des photorécepteurs, elles pourraient s'étendre à celles conduisant à l'atrophie du nerf optique. Les premiers essais cliniques commencent ainsi sur la thérapie génique pour ces cellules ou la restauration visuelle par activation directe du cortex visuel. La révolution est en marche et l'Institut de la vision compte poursuivre son action pour prévenir la cécité, voire restaurer la vue. ■

---

*N.B.* : les travaux de recherche de Serge Picaud sur les prothèses rétiniennes sont financés par la Banque publique d'investissement (BPIFrance, projet 2014-PRSP-15), par la fondation Fighting Blindness, la Fédération des aveugles de France, le LabEx LIFESENSES (ANR-10-LABX-65), administré par l'Agence nationale pour la recherche (ANR) dans le premier programme d'Investissements d'avenir (ANR-11-IDEX-0004-02) et le financement de la communauté européenne *Horizon 2020 Research and Innovation Program* » (n° 785219 Flagship Graphene).