



servir à régénérer ou recréer des tissus détruits, ce qui pourrait arrêter ou même inverser la perte de vision induite par la DMLA.

En Angleterre, un projet pour guérir la cécité a été lancé avec le professeur Pete Coffey de « *l'University College of London* » et le professeur Lyndon da Cruz, chirurgien rétinien au « *Moorfields Eye Hospital, NHS Foundation Trust* ». Ces équipes ont permis à deux premiers patients atteints de la DMLA humide de recevoir un nouveau traitement dérivé de cellules souches. Les deux patients ont retrouvé suffisamment de vision pour être capable de lire à nouveau. Des cellules souches embryonnaires ont servi à fabriquer un tissu rétinien qui a ensuite été greffé au cours d'une intervention chirurgur-

gicale. Ils ont été suivis pendant douze mois : « *Ils sont passés de l'incapacité à lire même avec des lunettes, à une capacité à lire 60 à 80 mots par minute avec leurs lunettes d'origine* », a précisé l'hôpital. Bien que l'étude reste limitée à deux patients, les traitements cellulaires promettent des avancées spectaculaires à la médecine régénérative de demain.

Notre centre de recherche est en partenariat avec plusieurs associations et laboratoires, tel que « *Eyevensys* », sur des projets de recherche innovants en ophtalmologie, afin de développer les traitements de la DMLA ainsi que d'autres maladies oculaires. Vos donations peuvent aider à financer d'autres projets similaires à ceux évoqués et nous aider à mettre fin à ces maladies.



La cornée et sa transparence

Comment un tissu épais qui comporte une matrice et des cellules différentes peut-il être transparent ?

Comment peut-il le rester malgré d'importants échanges de fluides et un contact permanent avec le milieu environnant externe ?

par le Pr. J.-L. Bourges, Ophtalmologiste, Université de Paris, OphtalmoPôle, Hôpital Cochin, INSERM UMIRS 1138 E17

L'ARTICLE « *La cornée et sa transparence* », est à suivre sur notre site :

 <http://www.pourlavision.org>

Merci à Patrick Desnos pour la mise en page de ce bulletin et au groupe d'impression pour les tirages.



CENTRE DE RECHERCHE D'OPHTALMOLOGIE « TOUS UNIS POUR LA VISION »



Association loi de 1901

MAI 2020

BULLETIN D'INFORMATION

Centre de Recherche d'Ophtalmologie
CRO - TOUS UNIS POUR LA VISION

15, rue de l'École de Médecine - 75270 Paris Cedex 06



L'édito

par le Pr. F. Behar-Cohen

Cette année notre association

le Centre de Recherche en Ophtalmologie
annonce la disparition d'une grande figure
de l'Ophtalmologie Française

le Professeur Y. Pouliquen.

Conseil d'administration

Pr. Francine Behar-Cohen
Présidente

Dr. Marianne Berdugo
Trésorière

Dr. Jean-Claude Jeanny
Secrétaire

André About

Suzanne About

Georges Blanchard

Pr. Claudine Botteri

Pr. Jean-Louis Bourges

Dr. Yves Courtois

Dr. Patricia Crisanti-Lassioz

Pr. Ariel de Kozak

Dr. Yvonne de Kozak

Yves Dedieu

Patrick Desnos

Brigitte Goldenberg

Michel Goldenberg

Françoise Hirzel

Colette Jeanny

Michèle Savoldelli

Dr. Alicia Torriglia

Pierre Watrin

Dr. Min Zhao

Dans notre dernier éditorial, intitulé « *Cette année, notre Association CRO a 40 ans* », nous avons évoqué sa création en 1979 par le Professeur G. Offret, suivi du Professeur Y. Pouliquen. Malheureusement, cette année, il nous faut annoncer le décès de ce dernier, intervenu le 5 Février 2020. C'est une grande figure de l'Ophtalmologie Française et un grand humaniste, qui vient de disparaître.

Ophtalmologiste des Hôpitaux et Professeur agrégé en 1966, il avait pris la tête, en 1980, du Service d'Ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu de Paris, poursuivant l'œuvre de son maître, le Professeur G. Offret, pour en faire un Service de réputation internationale. Il était à la pointe et à l'avant-garde des techniques chirurgicales dans les domaines de la cataracte et de la greffe de cornée. Ses travaux scientifiques portaient sur la structure de la cornée normale et pathologique, en particulier sur le kératocône, une dystrophie idiopathique caractérisée par un amincissement progressif, non inflammatoire, de la cornée. Il a formé des générations d'ophtalmologistes français ou étrangers,

mais aussi de chercheurs. Il dirigea, en effet, de 1979 à 1998, la seule unité d'Ophtalmologie de l'INSERM (U86) localisée à l'Hôtel Dieu pour la recherche plus clinique et aux Cordeliers pour celle plus fondamentale.

En 1998, son unité et celle du *Docteur Yves Courtois* (U450 de 1994 à 2005) n'en ont fait plus qu'une, jusqu'à l'actuelle Direction par le *Professeur Francine Behar-Cohen* (UMRS1138), qui fut son élève, tant en clinique qu'en recherche.



De nombreux personnels de l'unité (*actuels ou à la retraite*) lui sont redevables de leur carrière et ont signé de nombreux articles scientifiques avec sa collaboration et sous sa responsabilité.

Nous ne pouvons pas omettre de rapporter qu'il avait 495 publications scientifiques et 19 ouvrages à son actif, qu'il a été *Directeur de la Banque Française des Yeux* de 1985 à 1998, qu'il a été élu membre de l'Académie Nationale de Médecine en 1992, puis à l'Académie Française en 2001 au 35^{me} fauteuil. Outre la Médecine, il était passionné de Musique et d'Histoire. Il a reçu le *Prix Mondial Cino del Duca* en 1994, qui récompense un littéraire ou un scientifique dont l'œuvre constitue un message d'humanisme moderne. Il était depuis 2006 le Président de la *Fondation Singer-Polignac*, qui se consacre au mécénat en faveur des arts, des lettres et des sciences humaines et médicales.

A notre tour, il nous revient, Monsieur, de vanter vos qualités d'accueil et d'écoute, votre extrême compétence, votre grande humilité, et de vous exprimer toute notre reconnaissance et considération.



<https://www.labiotech.eu/wp-content/uploads/2017/04/Eyevensys-Eye-Gene-Therapy-Approval-France-7>

En France, une société de biotechnologie au stade clinique « Eyeevensys » avec laquelle nous travaillons, a développé une méthode pour effectuer une thérapie génique, cette fois-ci non virale dans l'œil, dans le but de traiter les maladies oculaires. Le système utilise de l'électrotransfection oculaire technique inventée par le Pr. F. Behar-Cohen pour fournir aux muscles ciliaires les plasmides d'ADN codant pour des protéines thérapeutiques. Une fois à l'intérieur du muscle ciliaire, le muscle devient un site de production, comme une « biofactory », et peut commencer à produire les protéines, qui ensuite se déplacent vers la rétine. Le modèle a été validé chez l'animal et une efficacité de ces études précliniques a été

observée pour le traitement de l'uvéïte, de la DMLA humide et de la dégénérescence rétinienne.

Par ailleurs, les chercheurs sur les cellules souches font de grands progrès dans leurs efforts pour remplacer l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR ou RPE, pour « Retinal Pigmented Epithelium »), puisque c'est lui qui nourrit les cellules nerveuses spécialisées de la rétine : les photorécepteurs.

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées, capables de s'auto renouveler et de se différencier en n'importe quel type de cellules. Elles sont issues de l'embryon ou du fœtus, ou bien de tissus adultes avec ou sans transformation. Grâce à ces propriétés, elles peuvent



La thérapie génique pour stopper la DMLA

1. Des yeux sains
Dans un oeil sain, la macula assure une vision centrale et nette.

2. La DMLA
Dans la DMLA, une anomalie génétique signifie que le système immunitaire de l'oeil commence à attaquer les cellules photoréceptrices.

3. La thérapie génique
Une injection est faite à l'arrière de l'oeil contenant un virus inoffensif, qui porte un gène synthétique.

4. Les protéines fabriquées
Le virus délivre l'ADN dans les cellules rétiniennees où il produit une protéine destinée à empêcher le système immunitaire d'attaquer les cellules rétiniennees et à garder la macula saine.

<https://www.acuite.fr/sites/acuite.fr/files/capture>

BBC

“ A quoi ont servi vos dons ? ”

Le budget prévisionnel voté à l'occasion de l'Assemblée Générale du 21 mai 2019 a permis, outre les dépenses inhérentes au fonctionnement de l'Association, d'acquérir une cuve et des gels pour la réalisation d'électrophorèses.

Les fonds engagés ont aussi permis de financer la tenue d'une journée scientifique consacrée à la ChoroRétinopathie Séreuse Centrale (CRSC) le 21 juin 2019, à l'initiative du Pr, F. Behar-Cohen. La CRSC est une affection rétinienne qui entraîne des troubles de la vision et dont la lésion la plus caractéristique est le décollement séreux rétinien (DSR): une infiltration de liquide entre l'épithélium pigmentaire et les couches supérieures de la rétine.

Ils ont aussi rendu possible la participation des Docteurs A. Matet et J. Villaret au congrès de l'EVER (« European Association for Vision

and Eye Research »), à Nice du 17 au 19 Octobre 2019. Leur présentation portait sur le développement d'un nouveau modèle animal de rétinopathie radique induite par les traitements de radiothérapie réalisés sur une nouvelle plateforme d'irradiation (SARRP, « Small Animal Radiation Research Platform »). C'est un système de micro-irradiation guidé par l'image. Il est utilisé pour effectuer des recherches précliniques sur les effets des irradiations sur les tissus sains et leur traitement par radiothérapie.

Enfin, nous avons pu rémunérer, à partir de février 2020, deux étudiantes de Master 2 : Mesdames Pauline El Kaim (Interne en Ophtalmologie, année recherche) et Latifa Iguerda, respectivement sous la responsabilité du Pr, F. Behar-Cohen et du Docteur Marc Aribtol.

Tous les différents bénéficiaires de ces fonds remercient infiniment le CRO de son aide.



Nouveau Microscope à illumination Transscérale.

par Cécile LEBON, Centre de Recherche des Cordeliers

Grâce à une collaboration avec le laboratoire des dispositifs photoniques appliqués de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, dirigé par le Pr Christophe Moser, et un financement obtenu par l'European Institute of Technology, un microscope de nouvelle génération a été construit au laboratoire. Il permet de visualiser, avec une grande résolution et un contraste sans précédent, toutes les structures oculaires.

Ce microscope à illumination latérale tournante fonctionne avec des LEDs (« Light Emitting Diodes » ou Diodes Electro Luminescentes infra-

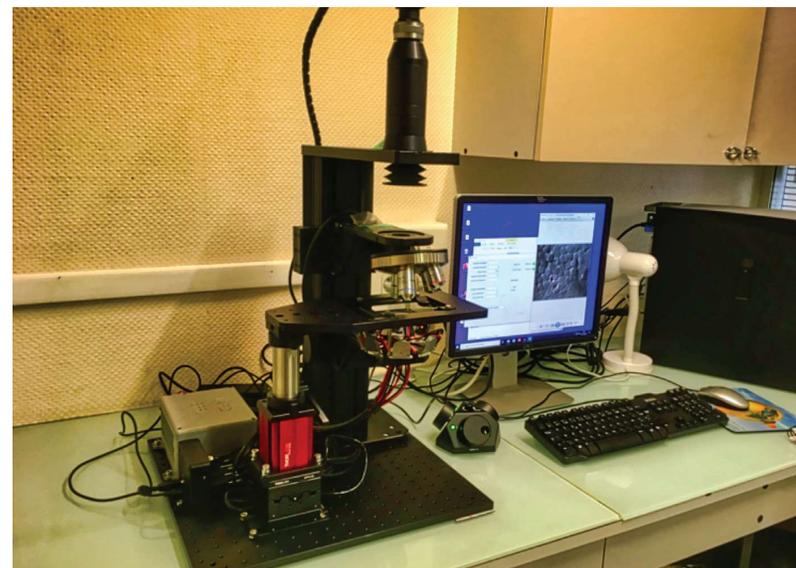
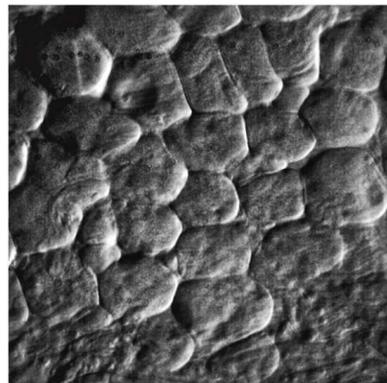


Image du microscope à illumination transscérale, conçu en collaboration avec l'EPFL (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne) et installé dans le laboratoire du Professeur Francine Behar-Cohen.

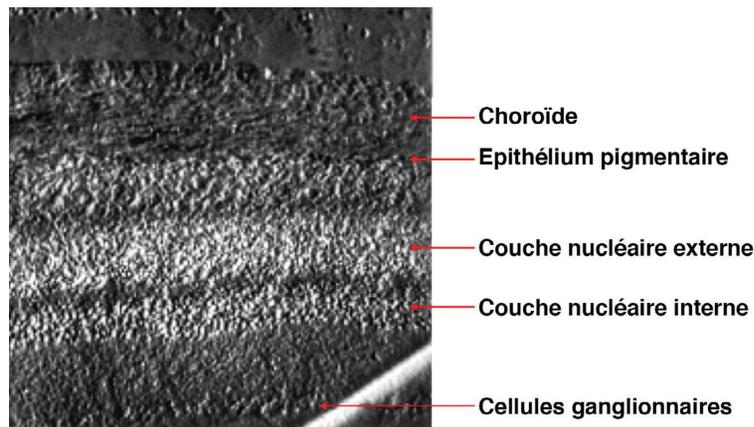


rouges) et ne nécessite pas de préparation particulière des échantillons, contrairement à la microscopie électronique qui nécessite beaucoup de temps dans la mise en œuvre des techniques histologiques pour la préparation des coupes *semi-fines* ou *ultra-fines* à observer. Il permet, à partir de coupes à congélation ou de montage à plat, l'obtention d'images ultra précises de toutes les structures de l'œil : de la cornée aux vaisseaux de la choroïde en passant par l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR). Ainsi, les différentes caractéristiques des cellules de l'EPR telles que leur taille, leur forme ou encore leur densité cellulaire peuvent être mesurées. L'ensemble de ces données nous permet de

détecter rapidement des changements structurels mineurs de la rétine et d'envisager des pistes thérapeutiques pour de nombreuses pathologies, dont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), dans laquelle l'EPR est atteint.



Cellules d'un montage à plat de l'épithélium pigmentaire de la rétine (objectif x20).



Coupe de rétine de rat où on peut distinguer toutes les couches cellulaires de la rétine (objectif x10).

de la rétine à l'aide d'un vecteur, le plus souvent un virus adéno-associé (AAV pour « *Adeno-Associated Virus* »), un virus non toxique, génétiquement modifié et autorisé par les autorités de santé. Celui-ci porte une séquence d'ADN spécifique qui reprogramme les cellules rétinienne et rétablit les voies cellulaires défectueuses.

L'œil fabrique alors une protéine conçue pour empêcher les cellules de mourir et garder la macula en bonne santé. La thérapie génique pourrait alors, non seulement alléger complètement le fardeau du traitement avec une approche « one-and-done », c'est-à-dire un traitement qui se fait en une seule injection, mais qui pourrait aussi entraîner de meilleurs résultats visuels.

Lors de la 123^{ème} réunion annuelle de « *l'American Academy of Ophthalmology* », le directeur de recherche et chef du service de pathologies rétinienne du « *Weill Cornell Medical College* », le Docteur Szilard Kiss a annoncé des résultats préliminaires prometteurs de son essai clinique de phase I. Jusqu'à présent, son équipe de recherche avait re-

cruté 12 patients dans les deux premières cohortes de l'essai. Ils continuent de recruter des patients dans les troisième et quatrième cohortes. Les six premiers patients qui ont déjà reçu la thérapie génique ont tous passé au moins 6 mois sans avoir besoin d'injections supplémentaires.

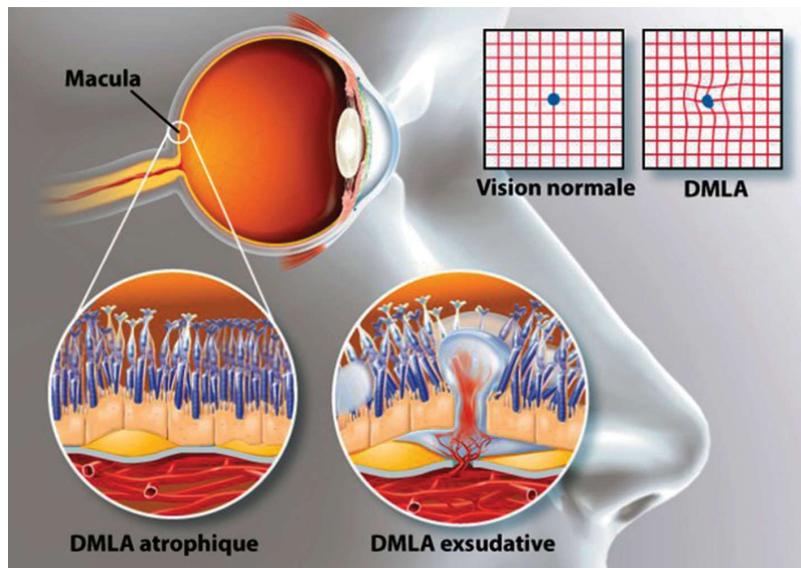
Les patients de la première cohorte ont présenté une inflammation de l'œil traité, mais le Dr Kiss a déclaré qu'elle était « généralement légère et gérable avec des instillations de gouttes ophtalmiques de stéroïdes ».

Il a ajouté que « *le contrôle de cette inflammation sera primordial pour le succès de la thérapie* ». Il est encore trop tôt pour savoir si cet essai particulier pourra être transposé en clinique. Si tout se passe pour le mieux, une thérapie génique pour traiter les patients atteints de la DMLA pourrait être disponible d'ici 3 à 5 ans.

Dans le cas contraire, il apportera sa pierre à la connaissance et à l'expérience scientifique qui aboutiront tôt ou tard à la mise au point de traitements novateurs de la DMLA.

efficaces temporairement et empêcher la progression de la maladie. Les patients ont alors besoin de fréquentes injections de médicaments dans l'œil (injections intra-vitréennes). Deux médicaments sont actuellement utilisés pour traiter la DMLA humide : le Lucentis (Ranibizumab) utilisé depuis 2007 et l'Eyelea (Aflibercept) dont l'autorisa-

tion de mise sur le marché est plus récente. Pour réduire la perte de vision et prévenir la cécité, les personnes atteintes de DMLA doivent consulter leur médecin toutes les 4 à 8 semaines afin de recevoir des injections de médicaments dans l'œil affecté. S'ils manquent ou sautent un traitement programmé, cela peut aggraver leur perte de vision.



https://cliniquekennedymontelimar.ramsaygds.fr/sites/default/files/styles/article_header_desktop/public/DMLA.jpg?itok=qdEe3xsN

Néanmoins, il existe aujourd'hui deux domaines d'études intéressants pour la DMLA : la thérapie génique et la thérapie cellulaire par cellules souches (« stem cells »). Ces

pistes ouvrent de nouveaux espoirs pour les patients atteints de la maladie.

La thérapie génique consiste à introduire un gène médicament dans des cellules cibles



La Myopie de l'enfant

par le Pr. Dominique Brémond-Gignac,
(Chef de service d'Ophthalmologie, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris ; Unité INSERM UMRS 1138, T17, Université Paris centre, Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie OPHTARA)

Qu'est-ce que la myopie ?

La myopie est une anomalie visuelle avec la vision de loin qui est abaissée. Le foyer de l'image formée dans l'œil est formé en avant de la rétine. Le plus souvent il s'agit d'un œil trop long. Des verres correcteurs ou des lentilles permettent de rétablir une bonne vision.

La myopie est l'anomalie de vision la plus répandue dans le monde et en augmentation majeure. En 2050 près de la moitié de la population sera myope.

La prévention de la myopie est un véritable enjeu de santé publique. Sa progression est définie comme une augmentation supérieure à -0,5 dioptrie par an.

La myopie peut être de plusieurs niveaux de gravité soit faible soit modérée soit

forte selon la puissance des verres correcteurs que l'enfant porte. Il existe plusieurs facteurs influençant la myopie comme les facteurs héréditaires, les facteurs environnementaux comme le type de lumière ou les activités de vision de près.

La myopie peut entraîner des complications comme le glaucome, la cataracte et surtout les complications rétinienne qui doivent être dépistées tôt et traitées si nécessaire.

Les anomalies de la myopie peuvent être corrigées par des lunettes (verres correcteurs concaves), des lentilles de contact ou pour les plus âgés la chirurgie réfractive. Cependant des complications peuvent toujours survenir et une surveillance régulière par l'ophtalmologiste est nécessaire.

Comment limiter la myopie ?

Plusieurs techniques permettraient d'en freiner la progression chez l'enfant quand la myopie s'accélère.

- la première mesure à prendre en terme de prévention est d'encourager les activités extérieures au minimum 40 minutes par jour.

- Le traitement quotidien par Atropine en collyre avec un très faible dosage est le traitement dont l'efficacité est la plus importante et qui a été démontré scientifiquement.

- L'orthokératologie est une technique visant à remodeler la surface de l'œil par un port d'une lentille de contact rigide la nuit évitant de porter des lunettes le jour. L'inconvénient majeur de cette technique est le risque infectieux (infection de la cornée), même s'il reste rare.

- les lentilles de contact incorporant de nouvelles technologies dans leurs dispositifs optiques.

- les verres correcteurs incorporant de nouvelles technologies dans leurs dispositifs optiques.

Chaque système sera adapté

à l'enfant selon les habitudes de vie quotidienne.

Conseils aux Parents

Consulter un ophtalmologiste devant des signes évocateurs d'anomalies visuelles : clignements, lecture rapprochée, maux de tête...

Faire pratiquer un contrôle ophtalmologique annuel pour les enfants comprenant systématiquement un examen avec dilatation.

Pour diminuer les risques d'apparition de la myopie ou la progression myopique, un minimum de 40 minutes quotidiennes d'activité à l'extérieur est recommandé.

Ne pas laisser lire les enfants dans une ambiance lumineuse faible.

Ne pas laisser lire les enfants à une distance inférieure à environ 30 cm.

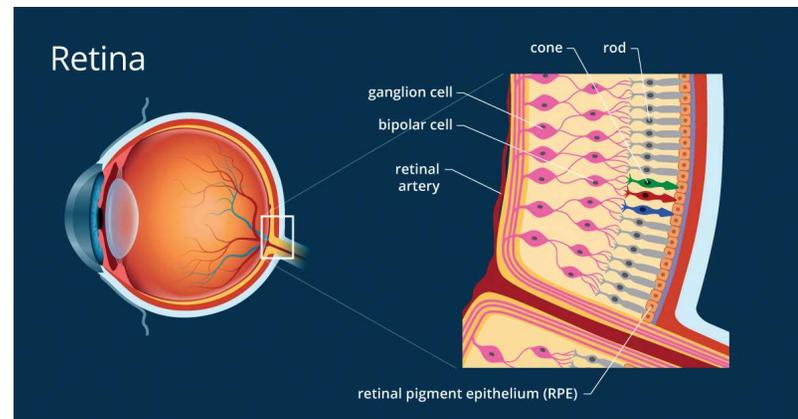
Faire pratiquer à l'enfant des sports d'extérieur pour qu'il soit exposé à la lumière naturelle le plus possible.

Limiter le temps passé devant les écrans, en particulier les petits écrans, tel celui d'un smartphone (moins de 30 minutes par jour).



Où en est la recherche sur la DMLA ?

par Laura Benichou, Centre de Recherche des Cordeliers



<https://www.biomedicale.parisdescartes.fr/comboines/retine/>

La rétine est une membrane qui tapisse le fond du globe oculaire et dont le rôle est de recevoir les images et de les transmettre au cerveau par le nerf optique. La rétine est composée de couches multiples dont la couche des photorécepteurs (cônes et bâtonnets), l'épithélium pigmentaire ; en dessous se trouve la choroïde. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche ou atrophique est une maladie dégénérative de la zone maculaire de la

rétine, qui déforme et altère la vision centrale du patient. La maladie peut parfois évoluer vers une DMLA humide ou exsudative, qui est plus sérieuse. Celle-ci provoque des saignements rétinien, des modifications de la vision et des lésions oculaires qui sont irréversibles.

Les traitements qui ciblent une substance dans le sang appelée facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF, pour « Vascular Endothelial Growth Factor ») peuvent être