

Conférence invitée ¹

Vers la restauration visuelle, un point d'étape

José-Alain SAHEL *

Certains éléments de cette communication ont paru dans l'ouvrage « Rapprocher les regards », Les leçons inaugurales du Collège de France (Fayard, 2016) [1].

En dépit des progrès impressionnants de l'Ophthalmologie persistent des affections incurables. C'est le cas de la principale cause de cécité d'origine génétique, la rétinopathie pigmentaire qui touche environ une personne sur 3 000 à 4 000 dans la population générale. Cette maladie fut identifiée et appelée *Retinitis Pigmentosa* par Donders dès 1855. Ses modes de transmission **génétique** dominant, récessif, lié à l'X furent rapidement suspectés en dépit de l'existence de nombreux cas isolés, appelés sporadiques ou simplex, et d'autres modes de transmission qui ont été démontrés depuis. À partir de 1920 des modèles animaux sont identifiés chez la souris, le rat, le chien, le chat, qui permettent de déterminer le site initial, puis la séquence de dégénérescence de la rétine. L'identification de localisations chromosomiques dès 1984 [2], et les méthodes de génétique moléculaire, comme le séquençage de nouvelle génération, d'exomes, du génome, ont permis d'identifier l'anomalie génétique causale et les gènes modificateurs du phénotype, c'est à dire de l'expression clinique. Georges Canguilhem écrivait que « *si l'organisation est à son principe une espèce de langage, la maladie génétiquement déterminée n'est plus malédiction, mais malentendu* » [3]. Il est vrai que comprendre le déterminisme moléculaire permet de dédramatiser, de prévoir, et d'espérer corriger l'erreur causale. Le premier gène incriminé fut celui de la rhodopsine en 1989. Aujourd'hui près de 60 gènes et des milliers de mutations différentes ont été identifiés, permettant de décrypter les mécanismes de dégénérescence des photorécepteurs. Cela implique, dans un aller-retour constant entre le laboratoire et la clinique, **le recours aux modèles**. Ces modèles animaux, spontanés ou transgéniques, restent au cœur des développements

¹ Présentée mardi 5 décembre 2017 par José-Alain Sahel en séance

* Institut de la vision, Paris Sorbonne Universités, INSERM, CHNO quinze-vingts

Tirés-à-part : Professeur José-Alain SAHEL

de nos connaissances physiopathologiques et des avancées thérapeutiques. Il est important d'en cerner les limites, de recourir autant que possible à des modèles cellulaires, comme par exemple les cellules reprogrammées issues d'une biopsie cutanée chez le patient lui-même, et à la modélisation mathématique.

Le rôle de nombreuses protéines, dont certaines jusqu'alors inconnues, a été progressivement élucidé, contribuant à la caractérisation de la **physiologie moléculaire** des photorécepteurs. Les photorécepteurs sont l'indispensable premier maillon de la réponse visuelle à la stimulation lumineuse par ces « *ordinateurs du monde* » que sont les yeux, selon l'expression de Merleau-Ponty [4]. La rétine peut en effet être considérée comme un processeur parallèle qui détecte et code des caractéristiques variées et significatives du monde environnant dans une mosaïque de cellules photoréceptrices. Les photorécepteurs à bâtonnets représentent environ 95 % des photorécepteurs chez l'homme et répondent à de très faibles intensités lumineuses (d'un à dix photons selon les conditions). Les photorécepteurs à cônes qui ne sont que 5 % des photorécepteurs répondent à de plus fortes intensités de lumière, quasiment sans saturation. En réponse à la lumière, les photorécepteurs s'hyperpolarisent en amplifiant massivement le signal. Les cellules et leurs réseaux de connexions sont organisés en mosaïques de circuits locaux qui autorisent ce traitement parallèle. Il existe environ 20 types de ces mosaïques, constituées d'une soixantaine de types cellulaires, qui extraient de façon indépendante et parallèle, des caractéristiques différentes de la scène visuelle. Chaque mosaïque est associée à un réseau correspondant de cellules ganglionnaires qui transmettent l'information traitée aux centres visuels supérieurs du cerveau [5]. De la rétine au cortex, le système visuel est un des mieux caractérisés du système nerveux.

Plusieurs études ont montré que lors des dégénérescences rétinienne de type rétinopathie pigmentaire, la perte de fonction et de structure des photorécepteurs s'accompagne d'une plasticité des cellules post-synaptiques, sans que soit compromise la capacité des circuits restant à traiter efficacement, quoique imparfaitement, des stimulations. Ceci ouvre des possibilités de restauration partielle que nous évoquerons plus tard.

La dissection des mécanismes moléculaires de la dégénérescence des photorécepteurs est allée de pair avec des avancées significatives dans l'analyse du traitement de l'information visuelle. Cela a permis, ainsi que les progrès de l'imagerie, une **caractérisation phénotypique** précise, morphologique et fonctionnelle de ces maladies. Il est ainsi possible aujourd'hui d'effectuer une analyse des différentes couches de la rétine, de déterminer l'état des segments externes et internes des photorécepteurs, et d'en faire un marqueur de l'évolution de la maladie, grâce à la tomographie par cohérence optique. A l'initiative de Pierre Léna, depuis une quinzaine d'années, et en parallèle aux travaux de David Williams (Rochester, Minnesota), nous développons une évaluation morphologique de la rétine, en optique adaptative, une technologie dérivée de l'astronomie, qui permet de corriger des aberrations optiques dans l'observation de ce tissu. Une imagerie tridimensionnelle au niveau cellulaire et subcellulaire, est réalisable, de manière non invasive, permettant une caractérisation

de l'état morpho-fonctionnel de la rétine, qui est essentielle au pronostic et aux futurs choix thérapeutiques...

Pour préparer les essais cliniques et déterminer si le patient peut s'inscrire dans un parcours d'innovation thérapeutique, il est en effet nécessaire de connaître les caractéristiques morpho-fonctionnelles détaillées de son système visuel., (Figure 1). Aujourd'hui la prise en charge des patients atteints de dégénérescence rétinienne comporte la discussion des stratégies thérapeutiques innovantes en développement et les futurs essais cliniques.

ESSAIS CLINIQUES : MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES SELON LE STADE DE LA MALADIE

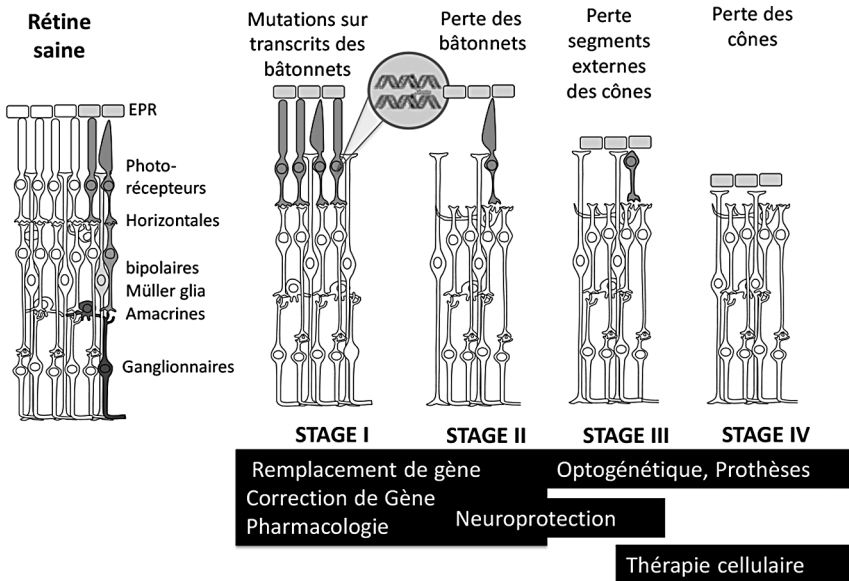


FIG. — Modalités thérapeutiques selon le stade de la maladie

THÉRAPIE GÉNÉTIQUE

La correction de l'anomalie génétique causale par **thérapie génique correctrice** semble une démarche évidente. Il s'agit de faire exprimer dans les cellules cibles la protéine manquante, en administrant un vecteur, généralement un virus inactivé, contenant la séquence d'ADN codant pour la protéine saine. Un promoteur spécifique contrôlera son expression dans les cellules cibles. Cette approche a connu un premier succès en ophtalmologie dès 2001 lors de la démonstration par l'équipe de

Philadelphie conduite par Jean Bennett, puis à Nantes, d'une correction phénotypique chez des chiens Briard porteurs d'une mutation du gène RPE65, un gène du métabolisme de la vitamine A, essentiel à la transduction visuelle. Sept ans plus tard les résultats prometteurs des premiers essais cliniques étaient publiés, avec des résultats convaincants en termes de sécurité et d'efficacité chez certains patients, surtout les plus jeunes [5, 6]. Ces premiers succès bénéficient de la situation particulière de mutations n'affectant pas directement les photorécepteurs. La thérapie génique semble florissante en ophtalmologie, comme l'atteste le nombre rapidement croissant d'essais cliniques et d'acteurs industriels [7]. Plusieurs essais cliniques prometteurs sont en cours, dont trois dans notre centre. L'approbation par la Food and Drug Administration et sans doute bientôt par l'EMA de la première thérapie génique en ophtalmologie devrait intervenir dans les prochains mois.

L'observation d'une progression de la dégénérescence cellulaire chez certains patients traités a conduit à s'interroger sur le traumatisme infligé au tissu maculaire lors des injections sous-rétiniennes. La réflexion porte sur la voie d'administration, le type de vecteur, la spécificité et la puissance des promoteurs. Le stade évolutif de l'affection, l'état des photorécepteurs résiduels constituent des paramètres clés alors même que la construction des protocoles d'essais impose de tester initialement, en phase Ib-IIa, les traitements chez des patients à des stades très avancés.

Dans le cadre des maladies associées à des mutations dominantes, une limite a été franchie par la chirurgie du génome, en délivrant des systèmes d'édition, comme les « clustered regularly interspaced short palindromic repeats/ CRISPR-associated protein (CRISPR/Cas), ce qui ouvre de larges perspectives.

Cependant, seule approche curative, la thérapie génique ne pourra être proposée à des patients dont les photorécepteurs ont déjà disparu. Le nombre de gènes mutés en réduit aussi le champ d'application. Ces limites justifient pleinement l'exploration de stratégies dites indépendantes du gène causal.

La NEUROPROTECTION, une approche indépendante de la mutation causale

Au début des années 90, alors que les premiers gènes étaient identifiés, Matthew La Vail proposait avec succès, dans une douzaine de modèles animaux, l'administration de facteurs de croissance qui sont des protéines essentielles à la survie des cellules, en particulier neuronales. L'un d'entre eux, le CNTF (Ciliary Derived Neurotrophic Factor), semblait prometteur mais les essais cliniques, n'ont pas confirmé ces espoirs.

Nous avons exploré une voie différente, sur la base d'une hypothèse clinique. Les patients perdent successivement la fonction des bâtonnets, donc leur vision crépusculaire, puis quelques années plus tard celle des cônes, donc leur vision diurne, y compris périphérique, colorée, et centrale. Or la plupart des gènes mutés identifiés ne s'expriment pas dans les cônes. Notre approche a été de bloquer la dégénérescence secondaire des cônes afin de préserver la vision restante, ce qui représente une

attente majeure des patients. Les travaux de Paul Sieving ont suggéré que la préservation de 50 % des cônes garantirait une acuité visuelle normale et que 5 % seulement des cônes suffiraient à des fonctions minimales d'orientation et de discrimination.

Après avoir postulé puis testé plusieurs hypothèses, l'une d'entre elles semblait à la fois logique et surtout étayée par les faits cliniques et les données expérimentales ; c'est celle d'une interaction trophique entre les cellules photoréceptrices, une interdépendance qui entraînerait la perte des cônes, suite à la dégénérescence des bâtonnets.

Avec Saddek Mohand-Said nous avons implanté dans l'espace sous-rétinien de souris dont les bâtonnets avaient dégénéré, une couche pure de cellules photoréceptrices, isolée à partir de rétines de souris saines. Nous avons observé une augmentation de près de 50 % de la survie des cônes restants dans la rétine hôte, y compris à distance du transplant. Postulant l'existence d'un signal diffusible libéré par le transplant, nous avons testé cette hypothèse dans un modèle de co-cultures et ainsi démontré que les interactions sous-tendant la survie des cônes étaient de nature paracrine. L'application de greffes de photorécepteurs en clinique posant des problèmes réglementaires majeurs, je me suis orienté vers l'identification du signal trophique, potentiel agent thérapeutique. Avec Thierry Léveillard nous avons lancé un programme systématique : le criblage par clonage par expression de ce qui s'avérait être une protéine, que nous avons appelée d'emblée : Rod-derived Cone Viability Factor (RdCVF) [8].

Cette stratégie, longue, a conduit à la caractérisation de RdCVF, facteur jusqu'alors inconnu, appartenant à une nouvelle famille dont il est le premier représentant : les nucleoredoxin-like proteins : *NXNLI*. *In silico*, un deuxième facteur de cette famille RdCVF 2 produit du gène *NXNL2*, a été découvert, dont l'expression, à la différence de RdCVF (*NXNLI*) purement rétinienne, est à la fois rétinienne et détectable dans d'autres parties du système nerveux, comme les systèmes sensoriels. Pendant que nous préparions le transfert clinique de cette découverte, en délivrant ce facteur par thérapie génique, Thierry Léveillard a conduit un travail, non moins systématique, d'identification des mécanismes d'action de RdCVF, bien traduit par son expression : « altruisme dans la rétine ». RdCVF est un produit d'épissage alternatif du gène *NXNLI* qui code aussi pour une enzyme de type thiorédoxine, forme longue dite RdCVFL qui protège les photorécepteurs des dommages causés par le stress photo-oxydatif. Les thiorédoxines sont essentielles à l'homéostasie redox. RdCVF ne possédant pas de domaine thiorédoxine fonctionnel, il a observé un site de liaison spécifique de RdCVF à la surface des cônes, ce qui a permis l'identification par spectrométrie de masse d'une protéine, basigin-1 (BSG1). Cette protéine possède un seul domaine transmembranaire, interagissant avec RdCVF à la surface des cônes. Nous avons là le récepteur, jusqu'alors orphelin, transmettant le signal de survie. BSG1 forme un complexe avec le transporteur du glucose GLUT1 (SLC2A1) à la surface des cônes. RdCVF stimule le transport du glucose en augmentant la vitesse d'entrée du glucose dans les cônes et la glycolyse aérobie, décrite par Otto Warburg

comme spécifique des cellules cancéreuses. Le glucose est utilisé pour produire des métabolites par glycolyse, dont le glycérol-3-phosphate qui entre dans la composition des lipides des segments externes des cônes [9]. Ce mécanisme explique une constatation faite lors de nos travaux précliniques préalables à l'administration de RdCVF en clinique. Nous avons en effet observé que l'injection de RdCVF chez le rat, dans un modèle de rétinopathie pigmentaire dominante par mutation du gène de la rhodopsine, augmentait significativement la densité cellulaire des photorécepteurs, mais avait surtout un effet marqué sur la fonctionnalité des rétines traitées, corrélé avec une longueur préservée des segments externes des cônes. Ces travaux devraient aboutir au lancement à court terme d'un essai clinique visant à démontrer la sécurité et l'efficacité de RdCVF, par thérapie génique. Cette stratégie serait indépendante de la mutation causale et applicable à des stades avancés de la maladie, sous réserve que des cônes soient encore présents.

Restaurer la fonction de la rétine restante : l'optogénétique

Il existe une approche innovante de médecine régénérative tirant partie des neurones restant connectés qui peut s'appliquer aux tableaux de cécité liés à la perte de fonction des photorécepteurs. Dans cette approche, l'expression de gènes spécifiques, appelés « optogènes » est rendue possible dans des types cellulaires spécifiques du tissu rétinien restant, rendant ces cellules et les circuits correspondant actifs en réponse à la lumière. Ces protéines, identifiées et caractérisées dans les dernières décennies au niveau d'algues et de bactéries, en particulier par le groupe d'Ernst Bamberg au Max Planck Institute de Francfort, comportent une pompe ou un canal ionique actif sous l'effet de la stimulation lumineuse, déclenchant dans ces organismes une réponse. Leur cinétique de réponse a été analysée et optimisée afin de mieux contrôler les paramètres de stimulation. En fonction de l'évaluation de l'état du tissu rétinien restant, plusieurs types cellulaires peuvent être ciblés : les cônes dormants (dont ne persiste que le corps cellulaire) et qui peuvent survivre de manière prolongée chez certains patients sans pouvoir répondre à la lumière, les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires, voire les cellules amacrines [6]. L'expression du transgène est dépendante du vecteur viral choisi, tel que l'AAV (adeno-associated virus) et du promoteur, qui en déterminent la puissance et la spécificité. Ces paramètres seront essentiels pour la qualité de la restauration visuelle atteinte, en fonction du type cellulaire activé et de l'état des circuits restants : ainsi l'activation des cônes foveaux dormants bénéficierait de la meilleure résolution et de l'ensemble des circuits de traitement de l'information.

Une des limites de cette technologie est l'absence d'adaptation des cellules activées en fonction des niveaux lumineux. De ce fait des systèmes de stimulation externes, sur le principe des lunettes à réalité augmentée, sont nécessaires. Ces systèmes permettent d'enregistrer la scène visuelle et de la projeter sur la rétine selon un spectre et une intensité lumineuse correspondant à l'optogène exprimé.

Le résultat visuel dépendra du degré de dégénérescence de la rétine et d'une phase de réadaptation, aboutissant à l'apprentissage du nouveau « langage rétinien » émis et capté, que nous concevons comme inspiré par le décodage déjà effectué d'une grande partie du système de traitement d'information au niveau rétinien. Les premiers programmes cliniques, dont certains menés par une start-up issue de l'Institut de la Vision bénéficieront du retour d'expérience des patients traités, de la génération de vecteurs, de promoteurs, d'optogènes et de codes de stimulation optimisés.

Les prothèses rétiniennes

Le principe des prothèses rétiniennes, appelées de manière abusive rétines artificielles, est de restaurer une vision utile sommaire à des patients ayant perdu des cellules photoréceptrices au cours de dystrophies rétiniennes diffuses comme la rétinopathie pigmentaire ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Ces prothèses stimulent les neurones restants de la rétine interne en réponse à la lumière. Même à des stades tardifs de la maladie, les neurones de la rétine interne restent connectés et actifs, en dépit d'un remodelage important de leurs connexions. Ceci a été confirmé par les patients implantés qui peuvent interpréter ces stimulations.

La stimulation électrique, quoique non spécifique d'un type cellulaire donné, peut être introduite soit sous la choroïde, dans l'espace sous-rétinien, soit à la surface rétinienne (implants épirétiens) ou autour du nerf optique. Ces différentes stratégies ont permis de provoquer la perception de phosphènes, et la meilleure résolution a été obtenue avec les implants épirétiens et sous-rétiens. Le premier type d'implant épirétinien a obtenu le marquage CE et un remboursement provisoire aux Etats-Unis (exemption humanitaire), en Allemagne, en France (forfait innovation). Des systèmes épirétiens et bientôt sous-rétiens de résolution supérieure entrent en essai clinique en Europe, développés par une start-up Française issue de l'Institut de la Vision. Il est en effet essentiel de dépasser les 50 à 60 pixels des systèmes actuels pour permettre une reconnaissance des visages, si possible de leurs émotions, et la lecture ou la mobilité dans des environnements inconnus, ce qu'une résolution supérieure à 600 pixels devrait permettre. Le positionnement sous-rétinien des implants aurait l'intérêt théorique de stimuler les circuits rétiens subsistants, ce qui reste à démontrer. L'optimisation passe par l'augmentation du nombre d'électrodes, mais aussi l'amélioration de leur résolution individuelle en améliorant leur géométrie, la présence d'électrodes de retour individuelles, l'utilisation de matériaux biocompatibles et semi-conducteurs comme le graphène ou le diamant [10]. La stimulation de ces implants par des lunettes similaires à celles développées pour l'optogénétique permet de coder l'information, en termes de sélection des éléments caractéristiques, mais aussi d'aspects cinétiques essentiels. Là encore, le retour d'expérience des patients, véritables investigateurs, et la reprogrammation adaptative du système, font partie de cette médecine participative.

La compréhension des circuits et des modes de traitement de l'information dans le système visuel amène à rechercher la nature du code que les cellules ciblées émettent/reçoivent. Cette approche bio-inspirée traite la vision comme un ensemble d'évènements, de changements de luminance point par point, pixel par pixel, comme le font les photorécepteurs : à chaque type de changement codé, un type neuronal rétinien correspondant. Ces caméras « évènementielles », paramétrées en fonction des caractéristiques physiologiques de la rétine ont une réactivité très rapide, de l'ordre de la milliseconde, fonctionnent à tout niveau lumineux et ne nécessitent pas de traitement lourd des données, celles-ci étant générées en temps réel directement dans un code naturel. Elles équipent maintenant les systèmes de simulation développés par nos partenaires industriels en optogénétique et dans le domaine des implants. Elles présentent de plus des avantages majeurs par rapport aux caméras classiques, en termes de réactivité, de rapidité, de sensibilité et de puissance, qui ont conduit à des développements en dehors du domaine de la restauration visuelle (transports, détection, computation...).

Ainsi, **restaurer la vision, ce n'est pas reproduire une image du réel**. Car le système visuel, depuis la mosaïque des photorécepteurs jusqu'au cerveau, est une unité fonctionnelle, structurée en modules anatomo-fonctionnels parallèles qui traitent l'information d'emblée et constamment, dans une fluidité qui concilie mise en alerte permanente, mobilisation des ressources de l'attention, de l'expérience et de la mémoire. Nous ne voyons pas d'images, nous codons les paramètres que nous voulons signifiants. Le système fonctionne, dès la rétine, en anticipation, *apprise en voyant*. Cette prédiction de ce qui est vu, est une façon de gérer un flux trop massif de sensations, en économisant l'attention requise par le prévisible et l'insignifiant, au profit d'une focalisation sur ce qui est guetté, laissant des ressources mobilisables par la surprise. Le connu bénéficiant des acquis, d'une forme d'habitude de voir que le réel confirme, une quête de l'inattendu, véritable visée du regard, est en œuvre. [11] Dans la situation paradigmatique de la restauration visuelle, les sensations visuelles perçues par le patient doivent être intégrées sous forme d'images au niveau du siège réel de la vision, le cerveau. Il va falloir des semaines et des mois de réhabilitation et d'apprentissage pour conquérir une forme de vision utile. Cela mobilisera l'expérience passée, la mémoire, les autres perceptions et nécessitera une motivation sans faille, faisant du patient le véritable expérimentateur.

En ces phases où le cerveau, le corps du patient, rencontrent ces nouvelles sensations, survient un bouleversement de l'expérience sensorielle acquise, dans **un environnement recomposé** par le déficit sensoriel. Réinscrire la vision dans la perception, c'est s'introduire dans la discontinuité d'une réaffectation des aires corticales et dans un espace de travail multisensoriel. C'est perturber des équilibres installés et éprouvés depuis des décennies voire depuis la naissance. L'expérience des implants cochléaires est déjà riche et informative. Lors de la privation sensorielle, en particulier congénitale, les aires corticales activées par les signaux codés au niveau rétinien, ne se développent pas normalement, comme cela a été démontré principalement par Hubel et Wiesel. De plus les aires dites « visuelles » sont stimulées par d'autres

entrées sensorielles. Ainsi les aveugles lisent le Braille avec leur cortex visuel et activent une aire de lecture identique aux voyants, comme cela a été démontré par Amir Amedi, Laurent Cohen et Stanislas Dehaene [12]. Ce seul exemple parmi beaucoup d'autres en physiopathologie sensorielle illustre d'une part les admirables capacités de remodelage, d'adaptation, de plasticité des réseaux neuronaux, d'autre part la notion d'un espace multimodal ou plutôt supramodal de perception [13].

Que devient cette structuration de la perception lors de la restauration visuelle ? Le problème est célèbre, c'est celui de Molyneux, dont Diderot fera l'argument initial de sa célèbre Lettre sur les Aveugles à l'usage de ceux qui voient. En ces années où grâce au grand chirurgien Français Daviel la chirurgie moderne de la cataracte était née, se pressaient dans les salons des curieux désireux d'assister au moment où l'aveugle-né percevrait le monde pour la première fois. La réponse au problème de Molyneux émerge progressivement, complexe, avec des implications pratiques majeures. Ces modalités, initialement compensatoires mais devenues « normales » vont-elles faciliter ou bien gêner la réhabilitation visuelle, voire subir un conflit menaçant le succès de cette approche thérapeutique, c'est à dire l'équilibre et le confort du patient ? C'est ce que nous apprenons aujourd'hui et serons amenés à découvrir lorsque la prise en charge des cécités non plus acquises, mais congénitales, sera tentée.

Nous ne faisons qu'illustrer ici le fait **qu'il ne s'agit pas de remplacer une pièce défectueuse dans une machine**, mais de contribuer à reconfigurer, avec en premier lieu le patient lui-même, l'ensemble d'un espace perceptif, d'une expérience de vie, rien de moins. A l'évidence nos travaux ne visent qu'à réparer les conséquences d'affections aujourd'hui incurables. Même si nous les prolongeons par des initiatives visant à stimuler directement le cerveau des aveugles, nous nous refusons à les inscrire dans le courant du transhumanisme, de l'augmentation des performances humaines. Les limites scientifiques et technologiques actuelles pourraient un jour être dépassées, celles relevant du registre de l'éthique s'imposeront toujours, espérons-le.

Rermerciement pour leur collaboration :

Serge PICAUD, Isabelle AUDO, Saddek MOHAND-SAID, Thierry LEVEILLARD, Ryad BENOSMAN, Deniz DALKARA, Jens DUEBEL.

RÉFÉRENCES

- [1] José-Alain Sahel. Rapprocher les regards, Les leçons inaugurales du Collège de France. (Fayard, 2016), EAN : 9782213701813, EAN numérique : 9782213704210, Code article : 5008799, Sciences humaines, Parution : 12/10/2016
- [2] Bhattacharya SS, Wright AF, Clayton JF, Price WH, Phillips CI, McKeown CM, Jay M, Bird AC, Pearson PL, Southern EM, et al. Close genetic linkage between X-linked retinitis pigmentosa and a restriction fragment length polymorphism identified by recombinant DNA probe L1.28. Nature. 1984 May 17-23;309(5965):253-5.

- [3] Georges Canguilhem. Le normal et le pathologique. Paris, Quadrige/Presses Universitaires de France, 1966, p. 210
- [4] Maurice Merleau-Ponty. L'Œil et l'Esprit. Collection Folio essais (n° 13), Gallimard
Parution : 11-04-1985, Première parution en 1964, p. 25
- [5] Sahel JA, Roska B. Gene therapy for blindness. *Annu Rev Neurosci.* 2013 Jul 8;36:467-88.
- [6] Scholl HP, Strauss RW, Singh MS, Dalkara D, Roska B, Picaud S, Sahel JA. Emerging therapies for inherited retinal degeneration. *Sci Transl Med.* 2016 Dec 7;8(368):368rv6.
- [7] Scholl HP, Sahel JA. Gene therapy arrives at the macula. *Lancet.* 2014 Mar 29; 383(9923):1105-7.
- [8] Léveillard T1, Sahel JA. Rod-derived cone viability factor for treating blinding diseases: from clinic to redox signaling. *Sci Transl Med.* 2010 Apr 7;2(26):26ps16.
- [9] Aït-Ali N, Fridlich R, Millet-Puel G, Clérin E, Delalande F, Jaillard C, Blond F, Perrocheau L, Reichman S, Byrne LC, Olivier-Bandini A, Bellalou J, Moyses E, Bouillaud F, Nicol X, Dalkara D, van Dorsselaer A, Sahel JA, Léveillard T. Rod-derived cone viability factor promotes cone survival by stimulating aerobic glycolysis. *Cell.* 2015 May 7;161(4):817-32.
- [10] Bendali A, Rousseau L, Lissorgues G, Scorsone E, Djilas M, Dégardin J, Dubus E, Fouquet S, Benosman R, Bergonzo P, Sahel JA, Picaud S. Synthetic 3D diamond-based electrodes for flexible retinal neuroprostheses: Model, production and *in vivo* biocompatibility. *Biomaterials.* 2015 Oct;67:73-83.
- [11] Jean-Luc Marion. La croisée du visible. Presse Universitaire de France, Paris, 2013
- [12] Striem-Amit E, Cohen L, Dehaene S, Amedi A. Reading with sounds: sensory substitution selectively activates the visual word form area in the blind. *Neuron.* 2012 Nov 8;76(3):640-52.
- [13] Struiksma ME, Noordzij ML, Postma A. What is the link between language and spatial images? Behavioral and neural findings in blind and sighted individuals. *Acta Psychol (Amst).* 2009 Oct; 132(2):145-56.