

Traitements des dystrophies rétinienues : essais cliniques en cours et perspectives à moyen terme

RÉSUMÉ : De nombreuses stratégies thérapeutiques entrent dans une phase d'expérimentation clinique avec comme objectif l'arrêt de la progression des processus dégénératifs et de la perte des fonctions visuelles. Ces approches permettront certes de répondre à l'attente de la grande majorité des patients, mais pour ceux qui auront atteint un stade très avancé de ces affections, ce ralentissement ou arrêt de la maladie n'aura qu'un retentissement très limité en termes de bénéfice fonctionnel. Le développement des stratégies de substitution ou de restitution fonctionnelles trouve dans ces cas toute sa justification. Les implants rétinienus artificiels entrent dans cette catégorie et un essai clinique a démontré récemment la faisabilité, la sécurité, et leur intérêt sur une trentaine de patients atteints de rétinopathies pigmentaires à des stades très avancés. Des capacités de discrimination visuelle ont pu être restaurées chez des patients à un stade de quasi-cécité grâce un dispositif ARGUS II (Second Sight, CA, USA).



→ S. MOHAND-SAID

Centre d'Investigation Clinique,
Centre national d'Ophthalmologie
des Quinze-Vingts,
PARIS.

En dehors de la prise en charge des complications pouvant survenir dans le cadre de ces affections, les alternatives thérapeutiques curatives pour les dystrophies rétinienues d'origine génétique restent toujours limitées. Des mesures hygiéno-diététiques sont généralement recommandées, consistant à conseiller aux patients une protection solaire et l'éviction de toxiques comme le tabac. Des compléments alimentaires sont parfois prescrits, mais à ce jour, seule la vitaminothérapie A à fortes doses permet de ralentir modérément la progression des rétinopathies pigmentaires. L'effet obtenu au bout de six années qu'a duré l'essai d'un traitement par une dose quotidienne de 15 000 UI est certes modeste, mais il est raisonnable de penser que le bénéfice de ce ralentissement pourrait être plus significatif sur une plus longue période et permettre une prolongation conséquente de la préservation des

fonctions visuelles sur la durée de vie d'un patient. Les mécanismes d'action de la vitamine A restent toujours peu connus, mais comme elle représente un composant essentiel de la rhodopsine, on pense qu'en se liant à l'opsine, elle en limite la disponibilité sous forme libre. L'opsine seule, en absence de vitamine A, aurait en effet un certain degré de toxicité cellulaire. Ce traitement nécessite la surveillance des fonctions hépatiques et des taux sanguins en vitamine A annuelle, et devrait être interrompu en cas de grossesse.

De nombreuses perspectives thérapeutiques issues des travaux de recherche reposant sur différentes stratégies et ciblant différentes voies physiopathologiques sont attendues dans les prochaines années. Parmi celles-ci, quelques-unes sont assez bien avancées dans leur développement et sont déjà en phase d'expérimentation clinique.

Thérapies géniques

Cette stratégie consistant à corriger le défaut génétique à l'origine de la maladie est plus aisée à concevoir dans les formes récessives. En effet, au cours de ces affections, les troubles sont secondaires à une perte de fonction liée à l'absence ou à un défaut de la protéine codée par le gène défectueux. Le traitement consiste dans ce cas à pallier l'insuffisance de cette protéine en introduisant dans les cellules où elle est produite une copie saine du gène responsable de sa synthèse. Malgré la grande diversité génétique des rétinopathies pigmentaires, cette approche fait actuellement l'objet d'au moins trois essais cliniques ciblant une forme particulièrement sévère de rétinopathie pigmentaire, l'amaurose congénitale de Leber, liée à une mutation du gène RPE65. Ce gène code pour une protéine exprimée spécifiquement dans l'épithélium pigmentaire rétinien et qui joue un rôle important dans le cycle de renouvellement de la rhodopsine.

Trois essais cliniques de phase I, une étude anglaise (*Moorfields Eye Hospital*, Pr Ali) et deux études américaines (*Department of Ophthalmology, University of Florida*, Hauswirth *et al.*, et au *Scheie Eye Institute, University of Pennsylvania*, Maguire *et al.*) sont toujours en cours et les premiers résultats préliminaires sont très encourageants [2-6]. Tous les essais reposent sur le même vecteur AAV2 contenant le gène humain RPE65 injecté dans l'espace sous-rétinien dans une solution (150 μ L à 1 mL) à des concentrations différentes (1 000 à 4 000 vp/mL). Les trois études ont démontré la sécurité à court terme de cette stratégie et toutes ont rapporté des bénéfices fonctionnels ; augmentation de l'acuité visuelle, amélioration du réflexe pupillaire, meilleure sensibilité à la lumière, navigation dans un parcours d'obstacle...

Ces bénéfices peuvent être jugés modérés, mais ils restent très encourageants. Cet effet modéré pourrait être expliqué

par les contraintes méthodologiques imposées par ce type d'essais qui ne permettent le recrutement que de patients relativement âgés et, par conséquent, à des stades bien avancés, avec donc des possibilités de récupération visuelle limitées. Après la publication des premiers résultats sur la sécurité du traitement, quelques patients plus jeunes ont été inclus afin d'évaluer avec plus de précision le bénéfice visuel de cette approche.

Toujours dans le cadre des dystrophies rétinienne autosomiques récessives, une approche similaire est en cours de développement et un essai thérapeutique devrait débiter très prochainement visant à évaluer cette approche dans la maladie de Stargardt liée à une mutation sur le gène ABCA4. Ce gène code pour un transporteur d'ATP spécifique des photorécepteurs [7] qui jouent un rôle majeur dans le transport des pigments visuels à l'intérieur de ces cellules. Un vecteur viral différent, le lentivirus VAIE (virus de l'anémie infectieuse équine), capable de véhiculer des gènes de plus grande taille que l'adénovirus, sera utilisé dans le cadre de cet essai.

Pour les formes à transmission dominante des dystrophies rétinienne, où la maladie est liée à une action nocive d'une protéine ou d'un composé codés par un gène défectueux, les approches envisagées sont un peu plus complexes. Il s'agit, dans ces cas, d'inhiber l'expression du gène muté en bloquant son ARN messager et en introduisant dans les cellules des petits fragments d'ARN interférents ; c'est la stratégie des siRNA (*small interfering RNA*) [8]. Une autre stratégie est également proposée ; elle consiste à bloquer entièrement l'expression du gène endogène et délivrer par transfection une copie normale "exogène" du gène [9, 10]. Ces deux approches ont déjà montré des effets assez encourageants dans des modèles animaux de rétinopathies pigmentaires et représentent des perspectives prometteuses.

Neuro-protection et pharmacologie

Ces approches agissent sur des mécanismes intervenant en aval des mutations, ciblent par conséquent un nombre encore plus important de patients. L'action protectrice de différents facteurs trophiques et de survie a été démontrée par de nombreux travaux de recherche menés par de nombreuses équipes sur de multiples modèles animaux de dystrophies rétinienne [11].

Certaines de ces approches sont bien avancées et font l'objet de différents essais cliniques.

1. Le CNTF (*Ciliary Neuro-Trophic Factor*) : le NT-501, développé par la société Neurotech

Il s'agit d'un implant intraoculaire renfermant des cellules modifiées, programmées pour libérer de façon continue le facteur neurotrophique ciliaire (CNTF), un facteur qui joue un rôle dans le développement et la survie des photorécepteurs rétinien [12, 13].

Une étude de phase I a été déjà publiée [14] et a démontré la faisabilité et l'innocuité de la procédure sur une dizaine de patients chez lesquels un implant de polymère a été implanté dans la cavité vitréenne pendant 6 mois.

Des études multicentriques de phases II/III sont actuellement en cours dans deux cadres pathologiques, les DMLA atrophiques et les rétinopathies pigmentaires. Les résultats préliminaires de ces études ont montré une action protectrice documentée uniquement par des tests morphométriques. Des analyses par des outils d'imagerie à haute résolution ont permis de noter une meilleure densité en photorécepteurs et une préservation structurelle de ces cellules au niveau des rétines des yeux traités par rapport aux yeux contrôles [15]. Aucune différence fonctionnelle (acuité visuelle, champ

visuel) n'a pu malheureusement être observée à ce stade. Les résultats attendus à long terme permettront peut-être de corréler ce bénéfice anatomique à une préservation fonctionnelle.

2. Le RDCVF (*Rod Derived Cone Viability Factor*)

L'étude du rôle des interactions cellulaires entre les photorécepteurs dans les mécanisme de dégénérescence impliqués dans les rétinopathies pigmentaires a permis de mettre en évidence que la survie des cônes dépend de la présence de bâtonnets et que cette action dépend des facteurs libérés par les bâtonnets ou nécessitant leur présence [16, 17]. Le RDCVF est un des médiateurs de cet effet de survie qui a été identifié par l'équipe du professeur Sahel, à l'Institut de la Vision. Son action protectrice des cônes a été démontrée sur différents modèles animaux de rétinopathies pigmentaires. Les derniers travaux ont démontré un bénéfice anatomique (préservation de la structure et de la densité des cônes) corrélé à un bénéfice fonctionnel (préservation d'un ERG photopique) [18, 19]. Les derniers développements de cette approche sont en cours et les premières études de phase I sont espérées dans un futur très proche.

3. Brimonidine

Le tartrate de brimonidine, un sympathomimétique agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques, est largement proposé comme traitement dans le glaucome sous forme de collyre (Alphagan) depuis quelques années. Son action dans ce cadre pathologique est liée à son effet réducteur de la production de l'humeur aqueuse. Les bénéfices fonctionnels notés chez les patients traités par cette molécule sont liés à la diminution de la pression intraoculaire, mais une action neuroprotectrice a été également suggérée. De nombreux travaux expérimentaux ont prouvé cet effet [20, 21] et une étude clinique pilote a déjà été réalisée chez des patients atteints de rétinopathie

pigmentaire traités pendant 6 mois par instillation locale de cette molécule. Les résultats publiés de cette étude ont rapporté un certain degré de protection [22]. Ils ont encouragé le développement d'un système de délivrance intraoculaire de produit (*Tartrate Posterior Segment Drug Delivery System : Brimonidine Tartrate PS DDS*) par l'Allergan qui fait actuellement l'objet d'une étude clinique de phase I/II dans plusieurs centres européens et américains, ciblant deux cadres pathologiques : les DMLA atrophiques et les rétinopathies pigmentaires.

4. Acide valproïque

Nous pouvons citer également l'acide valproïque, un médicament déjà prescrit comme antiépileptique, dans les troubles bipolaires de l'humeur et dans les migraines. Il agit comme GABA-mimétique en inhibant l'enzyme GABA-transaminase. Une étude sur un nombre réduit de patients atteints de rétinopathies pigmentaires, publiée récemment, montre un certain degré d'atténuation de la progression des déficits visuels [23]. Malgré les réserves formulées par rapport à l'interprétation de ces résultats [24], un essai clinique multicentrique de phase II a récemment été initié aux Etats-Unis.

[Les prothèses rétiniennes

Les implants rétiniens s'adressent à des patients présentant une perte de vision profonde, liée à une dégénérescence massive des photorécepteurs, mais qui conservent encore des fibres optiques pour véhiculer jusqu'au cortex le signal généré par une stimulation électrique de la rétine. Cette technique repose sur la possibilité de générer des perceptions lumineuses (des phosphènes) en stimulant électriquement les neurones résiduels de la rétine. L'objectif est d'arriver, en utilisant des implants composés de plusieurs électrodes, à structurer ces perceptions lumineuses et à apprendre aux patients à les interpréter.

Le dispositif est composé de trois éléments :

- un système de capture de l'image qui repose sur une caméra miniature enchâssée dans une monture optique portée par le patient ;
- le deuxième composant est un système de traitement et de codage de l'image captée par la caméra. Il s'agit d'un microprocesseur transportable de la taille d'un téléphone cellulaire, relié à la caméra par un câble discret qui sort par l'extrémité d'une des branches de la monture ;
- enfin, le troisième élément est représenté par l'implant lui-même, intraoculaire, qui renferme une soixantaine d'électrodes en contact direct avec la rétine.

L'image est ainsi captée par la caméra, puis transmise au processeur où elle subit un traitement et un codage pour être "imprimée" sur l'implant sous forme de stimulations électriques qui généreront des perceptions lumineuses que devra apprendre à interpréter le patient. Différentes études cliniques ont déjà démontré la faisabilité de cette approche [25, 26]. Des perceptions lumineuses ont pu en effet être générées par des stimulations électriques de la rétine chez des patients aveugles implantés. Le nombre d'électrodes stimulables, leur emplacement, l'intensité et les sites des stimulations (horizontales, verticales) ont permis de restituer aux patients des capacités de discrimination visuelle minimales, grâce auxquelles ils peuvent s'orienter vers une source lumineuse, suivre des lignes au sol ou percevoir et reconnaître des formes ou objets. Dans cette approche, l'implant est positionné en prérétine, stimulant directement les cellules ganglionnaires. Un implant avec 60 électrodes (ARGUS II) est actuellement en phase de validation clinique. Une trentaine de patients sont inclus, implantés et suivis dans le cadre d'une étude multicentrique internationale (France, Grande-Bretagne, Mexique, Suisse, USA), sous la promotion de *Second Sight Medical Products, Inc* (Californie, USA).

Les résultats intermédiaires de cette étude sont très encourageants. La faisabilité et la sécurité de l'approche sont confirmées, et ils indiquent des performances du système bien plus importantes que celles observées avec l'ARGUS I [27, 28]. Les tests d'orientation et de mobilité sont concluants et des capacités de reconnaissance de lettres de l'alphabet et de chiffres ont été notées chez quelques patients capables, grâce à ce dispositif, de lire les titres de journaux ou revues. Il s'agit bien sûr d'une lecture peu efficace, mais la vision de ces patients était limitée à une vague perception de la lumière avant d'être implantés.

L'acquisition de ces performances n'est cependant pas spontanée. Un apprentissage progressif reposant sur de nombreuses séances de paramétrage et d'apprentissage est indispensable.

Un autre mode d'implantation rétinienne est également proposé et en cours d'évaluation. L'équipe du Pr Zrenner (Tübingen, Allemagne) évalue, en effet, un implant positionné en sous-rétinien. L'avantage supposé de cette approche est de "remplacer" directement les photorécepteurs et par conséquent de solliciter toutes les cellules des couches internes de la rétine pour le codage et la transmission du signal généré par la stimulation des électrodes de l'implant. Dans cette technologie, les électrodes sont couplées à des cellules photoélectriques. C'est l'énergie électrique induite par la stimulation de ces cellules par la lumière qui contrôle une source énergétique externe. Le fonctionnement du dispositif dépend d'une source énergétique extérieure reliée à l'implant par un câble fin. Les résultats préliminaires de cette approche, communiqués en congrès et dans la presse, rapportent une restitution de capacités de discrimination visuelle assez spectaculaires chez un seul patient. L'évaluation de cet implant sur un groupe de patients plus important permettra de vérifier la reproductibilité de cet effet, dont la résolution semble reposer sur un très grand nombre d'électrodes.

Combien d'électrodes faut-il pour restituer une vision utile? Le nombre d'électrodes que contient un implant rétinien joue certainement un rôle important. L'augmentation du nombre d'électrodes, de 16 à 60 en quatre années, est une première étape et reste vraisemblablement un des points clés à améliorer pour rendre la vision artificielle plus confortable. Les performances visuelles des patients ayant reçu l'implant à 60 électrodes sont en effet significativement améliorées par rapport à celles obtenues avec les premiers implants de 16 électrodes. Il est tout à fait imaginable que le doublement du nombre d'électrodes pourrait apporter encore une amélioration à la résolution du système, mais celle-ci dépendra également de l'optimisation du traitement et du codage du signal. La stimulation d'une électrode donnée déclenchera en effet la réponse d'un certain nombre de cellules ganglionnaires en regard et d'autres cellules ganglionnaires à distance, dont les axones passent à proximité. Il est par conséquent difficile, à ce stade, de prédire le nombre maximal d'électrodes nécessaires pour optimiser les possibilités de discrimination visuelle de cette approche, mais en plus de l'augmentation du nombre d'électrodes, l'amélioration des performances visuelles des futurs implants devrait sans doute reposer sur le développement de biomatériaux innovants offrant une meilleure interaction implant/cellules rétinienne qui permettront une résolution plus fine et plus ciblée de chaque impulsion. Par ailleurs, une miniaturisation optimale de l'électronique "embarquée" associée à des stratégies de traitement de signal adaptées sera nécessaire pour contrôler avec une précision suffisante un nombre d'électrodes de plus en plus important.

Optogénétique

Il s'agit d'une voie de recherche récente dans le domaine de la lutte contre la cécité. Elle repose sur les techniques de thérapie génique, mais au lieu d'expri-

mer au niveau des cellules ciblées des gènes nécessaires pour pallier un déficit, cette approche consiste à "greffer" une fonction nouvelle en y exprimant, par exemple, des canaux sensibles à la lumière qui rend ces cellules photostimulables. Dans le cadre des rétinopathies pigmentaires, l'expression de ces protéines au niveau des cellules bipolaires et/ou ganglionnaires pourrait les rendre sensibles à la lumière et permettre ainsi de restituer une vision chez les patients porteurs de ces maladies.

De multiples travaux sur différents modèles animaux ont déjà été réalisés et rapportent des résultats prometteurs [29, 30]. L'expression au niveau des cellules des couches internes de la rétine de la channelrhodopsin, un canal ionique sensible à la lumière (il s'agit d'une protéine qui a pour origine l'algue verte unicellulaire), a permis de restituer des fonctions visuelles chez des modèles animaux de dystrophies rétiniennes. Il est également possible de cibler les photorécepteurs eux-mêmes avec cette stratégie, en réactivant les photorécepteurs à cônes dits "dormants" et en les rendant de nouveau fonctionnels [31].

En effet, nous avons pu grâce aux techniques d'imagerie rétinienne à haute résolution observer que même chez des patients atteints de rétinopathies pigmentaires à des stades extrêmement avancés, ayant perdu toute perception lumineuse, il persiste au niveau fovéolaire une couche de noyaux de photorécepteurs. L'expression de ces canaux ioniques photosensibles au niveau de ces cellules pourrait les rendre de nouveau sensibles à la lumière et restituer ainsi des fonctions visuelles chez ces patients. Des résultats encourageants ont été récemment rapportés, basés sur l'expression d'une halorhodopsin, un canal chlore photosensible d'origine bactérienne, au niveau des photorécepteurs résiduels de rétine de souris rd1, un modèle animal de rétinopathie pigmentaire [30]. Grâce à cette approche,

des réponses visuelles ont pu de nouveau être enregistrées chez les animaux traités. Ces canaux étant stimulés par une longueur d'onde bien précise, un équipement optique devra être porté afin de filtrer et moduler les flux lumineux. En revanche, cette approche présente l'avantage de pouvoir reposer sur la circuiterie visuelle rétinienne naturelle pour le traitement de l'information et sa transmission vers les centres corticaux.

Les aides visuelles et la suppléance sensorielle

Au-delà de ces différentes approches et surtout en attendant leur validation clinique, des aides visuelles pourraient aider les patients à surmonter dans une certaine mesure leur handicap visuel en optimisant leurs capacités visuelles résiduelles.

Une des approches actuellement en cours d'évaluation repose sur l'utilisation de lunettes "informatives". Il s'agit d'un dispositif nomade et versatile intégrant la projection d'une image informative à l'intérieur du verre de lunettes. L'image informative, virtuelle, est superposée à la scène naturelle perçue à travers le verre, permettant ainsi de maintenir accessible l'environnement devant lequel se trouve le patient. Selon leur déclinaison, les lunettes informatives offrent la possibilité de regarder une vidéo ou d'appliquer un grossissement variable et des traitements d'image à la scène filmée à l'aide d'une caméra et projetée dans le verre. Les traitements d'image permettent d'enrichir en temps réel l'information visuelle et d'optimiser la perception de l'environnement.

Bibliographie

1. BERSON EL, ROSNER B, SANDBERG MA *et al.* Vitamin A supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 1993; 111: 1456-1459.
2. BAINBRIDGE JW, SMITH AJ, BARKER SS *et al.* Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2231-2239.

POINTS FORTS

- ➞ Restitution d'une fonction de discrimination visuelle chez des patients à l'état de cécité.
- ➞ Première prothèse rétinienne validée cliniquement.
- ➞ L'amélioration des performances des implants rétiniens se fera grâce à un apprentissage et dépendra de l'optimisation du nombre et de la qualité des électrodes de stimulation et surtout du traitement et du codage du signal.

3. MAGUIRE AM, HIGH KA, AURICCHIO A *et al.* Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*, 2009; 374: 1597-1605. Erratum in *Lancet*, 2010; 375: 30.
4. SIMONELLI F, MAGUIRE AM, TESTA F *et al.* Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1,5 year after vector administration. *Mol Ther*, 2010; 18: 643-650.
5. CIDECIYAN AV, HAUSWIRTH WW, ALEMAN TS *et al.* Vision 1 year after gene therapy for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2009; 361: 725-727.
6. BENNET J, ASHTARI M, WELLMAN J *et al.* AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med*, 2012; 8: 120ra15.
7. Sun & Nathans Stargardt's ABCR is localised to the disc membrane of retinal rod outer segments 1997. *Nat Genet*, Vol. 17, 15-16.
8. CASHMAN SM, BINKLEY EA, KUMAR-SINGH R. Towards mutation-independent silencing of genes involved in retinal degeneration by RNA interference. *Gene Ther*, 2005; 12: 1223-1228.
9. CHADDERTON N, MILLINGTON-WARD S, PALFI A *et al.* Improved retinal function in a mouse model of dominant retinitis pigmentosa following AAV-delivered gene therapy. *Mol Ther*, 2009; 17: 593-599.
10. PALFI A, ADER M, KIANG AS *et al.* RNAi-based suppression and replacement of rds-peripherin in retinal organotypic culture. *Hum Mutat*, 2006; 27: 260-268.
11. THANOS C, EMERICH D. Delivery of neurotrophic factors and therapeutic proteins for retinal diseases. *Expert Opin Biol Ther*, 2005; 5: 1443-1452.
12. TAO W, WEN R, GODDARD MB *et al.* Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002; 43: 3292-3298.
13. DUTT K, CAO Y, EZEONU I. Ciliary neurotrophic factor: a survival and differentiation inducer in human retinal progenitors. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2010; 46: 635-646.
14. SIEVING PA, CARUSO RC, TAO W *et al.* Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006; 103: 3896-3901. Epub 2006 Feb 27.
15. TALCOTT KE, RATNAM K, SUNDQUIST SM *et al.* Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52: 2219-2226.
16. MOHAND-SAID S, DEUDON-COMBE A, HICKS D *et al.* Normal retina releases a diffusible factor stimulating cone survival in the retinal degeneration mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 8357-8362.
17. MOHAND-SAID S, HICKS D, DREYFUS H *et al.* Selective transplantation of rods delays cone loss in a retinitis pigmentosa model. *Arch Ophthalmol*, 2000; 118: 807-811.
18. LEVEILLARD T, MOHAND-SAID S, LORENTZ O *et al.* Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet*, 2004; 36: 755-759. Epub 2004 Jun 27.
19. YANG Y, MOHAND-SAID S, DANAN A *et al.* Functional cone rescue by RdCVF protein in a dominant model of retinitis pigmentosa. *Mol Ther*, 2009; 17: 787-795.
20. WHEELER L, WOLDEMUSSIE E, LAI R. Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. *Surv Ophthalmol*, 2003; 48 Suppl. 1: S47-51.
21. SAYLOR M, MCLOON LK, HARRISON AR *et al.* Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent: an evidence-based review. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127: 402-406.
22. MERIN S, OBOLENSKY A, FARBER MD *et al.* A pilot study of topical treatment with an alpha2-agonist in patients with retinal dystrophies. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2008; 24: 80-86.
23. CLEMONSON CM, TZEKOV R, KREBS M *et al.* Therapeutic potential of valproic acid for

- retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*, 2011; 95: 89-93.
24. SANDBERG MA, ROSNER B, WEIGEL-DiFRANCO C *et al.* Lack of scientific rationale for use of valproic acid for retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*, 2011; 95: 744.
 25. CASPI A, JESSY D, DORN, KELLY H, McCLURE *et al.* Feasibility Study of a Retinal Prosthesis. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127: 398-401.
 26. HUMAYUN MS, DORN JD, DA CRUZ L *et al.* Interim results from the international trial of second sight's visual potesis. *Ophthalmology*, 2012 [Epub ahead of print].
 27. HUMAYUN MS, DORN JD, AHUJA AK *et al.* Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009; 2009: 4566-4568.
 28. AHUJA AK, DORN JD, CASPI A *et al.*; Argus II Study Group. Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br J Ophthalmol*, 2011; 95: 539-543.
 29. GREENBERG KP, PHAM A, WERBLIN FS. Differential targeting of optical neuromodulators to ganglion cell soma and dendrites allows dynamic control of center-surround antagonism. *Neuron*, 2011; 69: 713-720.
 30. THYAGARAJAN S, VAN WYK M, LEHMANN K *et al.* Visual function in mice with photoreceptor degeneration and transgenic expression of channelrhodopsin 2 in ganglion cells. *J Neurosci*, 2010; 30: 8745-8758.
 31. BUSSKAMP V, DUEBEL J, BALYA D *et al.* Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa. *Science*, 2010; 329: 413-417.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.