

Le point sur les rétines artificielles en 2014

RÉSUMÉ : D'un simple concept au début des années 1990, la stimulation rétinienne des patients aveugles par dégénérescence des photorécepteurs est devenue une réalité. Plusieurs systèmes d'implants sous-rétiniens et prérétiniens sont sortis des laboratoires pour atteindre le stade des essais cliniques multicentriques, voire de la commercialisation.

Les résultats sont modestes dans l'absolu, mais permettent cependant d'améliorer l'autonomie de certains aveugles profonds, avec un retentissement significatif sur la qualité de vie. Le seul essai clinique actuellement en cours en France, celui de Pixium Vision, devrait confirmer les résultats de la stimulation prérétinienne qui a l'avantage, par rapport au système sous-rétinien, d'une relative simplicité d'implantation. Ce dernier, une fois débarrassé de la contrainte représentée par le câble d'alimentation, pourrait cependant devenir une voie d'avenir.



→ Y. LE MER

Fondation ophtalmologique
Adolphe de Rothschild, PARIS.

Parmi les méthodes décrites pour essayer de faire “re-voir” les aveugles, seuls les systèmes de *rétine artificielle* ont passé le stade de l'anecdote pour atteindre celui des essais cliniques. Les faux espoirs suscités par la stimulation corticale directe de la fin des années 1970 ou les résultats restés sans suite de la stimulation du nerf optique ont été abandonnés.

Au début des années 1990, il a été démontré que, contrairement à ce que l'on pensait, la dégénérescence des photorécepteurs laissait, même des années après l'apparition de la cécité, le système de transmission rétinien intact et fonctionnel. Jusque-là, la conviction générale était que, dans les maladies comme la rétinopathie pigmentaire (RP), la disparition des bâtonnets puis des cônes entraînait une dégénérescence des cellules de transmission intrarétinienne.

En 1992, des études *post-mortem* sur les yeux de patients aveugles par rétinopathie pigmentaire retrouvaient la persistance dans la rétine de neurones d'association (cellules horizontales, bipolaires, ganglionnaires et amacrines),

même en regard de zones où les photorécepteurs avaient disparu depuis de nombreuses années.

Quelques années plus tard, J. de Juan montrait que la stimulation électrique épirétinienne de patients en cécité totale par RP pouvait provoquer la perception de phosphènes, confirmant donc l'histologie : malgré une cécité par disparition des photorécepteurs, un sujet atteint garde les étages de transmission rétinienne fonctionnelle. Cette démonstration est à l'origine des systèmes actuels de stimulateurs rétiniens, terme plus approprié que le mot de *rétine artificielle*.

Le préalable indispensable est donc que les connexions neuronales et les voies visuelles aient été utilisées de façon optimale avant que la cécité ne s'installe. En effet, en cas de cécité congénitale, il n'y a aucune chance de produire des stimulations utilisables par le patient. Seules les maladies dégénératives progressives laissant un système de transmission de la rétine interne et une mémoire des formes intacts peuvent bénéficier de cette approche.

REVUES GÉNÉRALES

Recherche

Deux voies se sont dès lors développées pour obtenir le même résultat : les stimulateurs sous-rétiniens et les systèmes épirétiniens.

Les stimulateurs sous-rétiniens

L'idée initiale est simple : les photorécepteurs ayant disparu, il suffit de les remplacer par des électrodes positionnées à leur place, entre l'épithélium pigmentaire et la rétine, pour provoquer des stimulations qui vont suivre le même trajet que celui que pouvaient suivre les informations données par les photorécepteurs *naturels*.

Plusieurs projets ont été développés sur ce principe et, finalement, seul celui du Pr Zrenner (Retina Implant AG) est arrivé à une phase d'étude multicentrique, en cours en Allemagne, en Grande-Bretagne, à Hong Kong et en Hongrie. Plutôt que des électrodes de stimulation, le système utilise des photodiodes, stimulées directement par les images du système optique du patient, comme cela se passe pour les photorécepteurs. Les images formées suivent donc le trajet habituel des cellules bipolaires puis ganglionnaires jusqu'au nerf optique, ce qui simplifie l'apprentissage et l'utilisation des images par le patient.

Le seul problème vient de la source d'énergie, qui est externe : l'implant glissé sous la rétine est relié par un câble transscléral à la source d'énergie que le patient porte sur lui. Ce câble passe dans l'orbite, puis suit un trajet sous-cutané sur la paroi de l'orbite jusque derrière l'oreille où se trouve une bobine électrique reliée par un système magnétique transcutané à la source d'énergie principale (**fig. 1 et 2**). La mise en place chirurgicale du système est donc complexe, nécessitant 6 à 8 heures d'intervention. Les premiers patients opérés avaient tous eu une vitrectomie avec tampon-

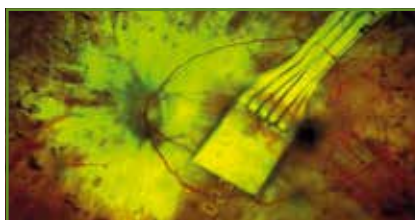


Fig. 1 : Implant sous-rétinien en position, relié par un câble transscléral.



Fig. 2 : Vue en radiographie conventionnelle du trajet orbital puis sous-cutané du câble d'alimentation de l'implant sous-rétinien.

nement permanent par huile de silicone pour éviter les risques de décollement de la rétine. Ce tamponnement deviendrait facultatif dans l'essai multicentrique en cours.

Le stimulateur sous-rétinien peut donc être activé par les images rétinienne, ce qui est un avantage car le patient peut utiliser les microsaccades physiologiques pour améliorer la qualité des images, mais pourrait aussi être une limitation dans les performances par rapport aux autres systèmes utilisant une caméra et un traitement de l'image, comme nous le verrons plus loin.

La seule action sur le résultat visuel, du fait du câble nécessaire à l'apport d'énergie au système, est le contrôle de la luminosité et du contraste de l'image par la variation du voltage des photodiodes. Celles-ci sont au nombre de 1 500, regroupées de façon à offrir un champ de vision de 15° centraux environ. La vision semble se faire sur 5 à 6 niveaux de gris.

Les stimulateurs prérétiniens

Ils sont fondés sur le même principe de stimulation des étages de transmission rétinienne restés intacts, mais en contournant la difficulté de l'implantation chirurgicale par la fixation du stimulateur à la surface de la rétine, les électrodes tournées vers la limitante interne.

Plusieurs équipes travaillent en parallèle sur ce projet dans le monde. La compagnie américaine Second Sight a produit l'Argus II qui a obtenu un marquage CE en 2011 et l'approbation par la FDA début 2013. Pixium, une société française ayant repris une partie du travail de la société allemande Intelligent Medical Implant en l'améliorant, vient de lancer une étude multicentrique en France, Allemagne et Autriche.

Le principe général de ces stimulateurs rétiniens est le même : une caméra, fixée sur des montures de lunettes, envoie un signal vidéo qui est transformé en signal électrique par un micro-ordinateur fixé à la ceinture du patient. Le signal généré est retransmis aux montures de lunettes duquel il est envoyé par infrarouge à un composant scléral d'où part un câble qui traverse la sclère pour aller sur le stimulateur prérétinien final (**fig. 3**). Cet implant rétinien comporte de 49 à 60 électrodes, chacune pouvant stimuler la zone de rétine sous-jacente.

Le système n'utilise donc pas le système optique du patient mais le signal d'une caméra, et la différence entre les stimulateurs tient à la densité des électrodes mais aussi à la qualité du logiciel de codage des images. Par ailleurs, grâce à la caméra, il est facile de modifier la luminosité, le contraste, mais aussi d'utiliser une vision nocturne ou des images en négatif si ceci peut améliorer l'utilisation.

L'inconvénient théorique majeur réside dans le fait de ne pas utiliser les voies optiques naturelles : la stimulation doit

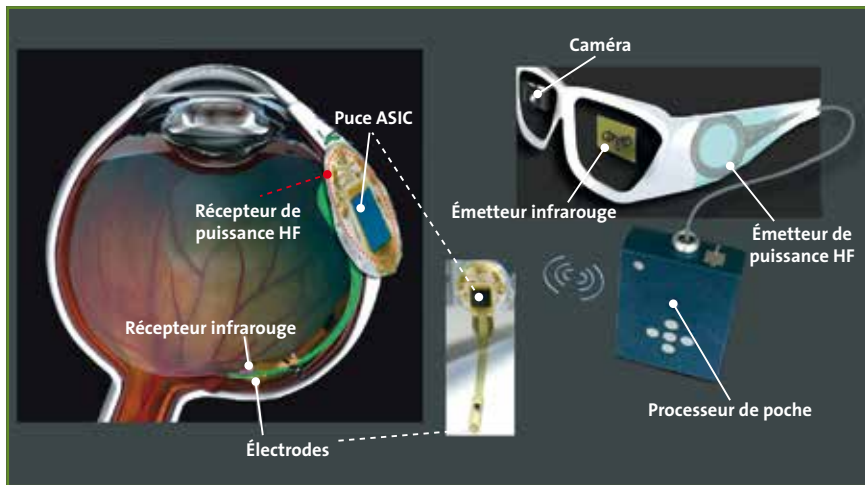


FIG. 3 : Schéma résumé de fonctionnement du système IRIS 1 de Pixium.

d'abord traverser les axones avant de stimuler les cellules ganglionnaires, ce qui est source de parasites, et cette stimulation ne correspond plus à la rétinotopie naturelle. Du fait de la distance, le stimulus touche plusieurs cellules en même temps, ce qui est éloigné du fonctionnement physiologique où la connexion entre photorécepteurs et cellules bipolaires se fait directement. On sait que le rôle des cellules horizontales est de gérer le fonctionnement des associations de cellules visuelles en modulant l'activité de cellules voisines, certaines étant inactivées quand d'autres sont activées. Ce système initial de traitement de l'information n'est plus respecté. Il y a donc une longue phase de réglages et d'apprentissage pour que le patient soit capable d'interpréter correctement les informations visuelles générées par l'implant pré-rétinien. Ces réglages servent également à déterminer la plus faible stimulation minimale efficace, électrode par électrode, pour diminuer les risques de lésions rétinienne.

Les résultats

Ils sont modestes dans l'absolu en termes d'acuité visuelle, mais les essais cliniques actuels ne s'adressent qu'à des

patients profondément aveugles, n'ayant au mieux qu'une perception lumineuse plus ou moins orientée.

Tous les essais ont en commun de recruter des patients adultes, gardant une mémoire des formes, sans autre pathologie associée à la dégénérescence rétinienne et qui ont été capables de voir normalement dans l'enfance ou l'adolescence. L'évaluation avant l'implantation comporte un examen ophtalmologique complet, une électrophysiologie confirmant l'extinction de l'ERG, des OCT vérifiant la préservation de la rétine interne et éventuellement des tests de mobilité pour évaluer le plus objectivement possible les capacités du patient à s'orienter. Une acuité visuelle utilisant des grilles de barres noires et blanches (*grating test*) a été retenue dans toutes les études comme mesure objective des capacités visuelles pour pouvoir mesurer une éventuelle différence après implantation. Aucune reconnaissance de l'orientation des barres ne doit être possible en préopératoire.

Les tests après chirurgie comportent, en plus des critères précédents, des tests de reconnaissance des formes et de localisation d'objets, soit réels, soit présentés sur

écran informatique, et des tests de mobilité spontanée du patient étudiée dans des reconstitutions de situations réelles.

Les résultats visuels après implantations ont tous été contrôlés en les mesurant à plusieurs reprises, avec l'implant activé et désactivé. Les périodes d'observations reportées vont de 3 à 9 mois pour les implants sous-rétiniens et sont de 36 mois pour les implants pré-rétiniens.

1. Implants sous-rétiniens

La publication la plus récente porte sur les 9 patients opérés avant le début de l'étude multicentrique actuelle et va de 3 à 9 mois après l'implantation. Un patient ayant perdu toute perception visuelle par traumatisme sur la papille optique durant l'implantation, seuls 8 sujets ont pu être évalués.

Dans tous les cas, la perception de la lumière était améliorée. Sept patients pouvaient reconnaître un carré lumineux sur un écran, 5 percevaient les déplacements d'un carré lumineux sur un écran, l'acuité visuelle au *grating test* devenait possible chez 6 patients et, pour 2, une acuité visuelle de 20/2000 et 20/546 était mesurée.

Cinq patients disaient pouvoir voir des formes au loin, reconnaître la présence de silhouettes ou des expressions de visage.

2. Implants pré-rétiniens

Les résultats portent sur les 30 patients inclus dans l'étude multicentrique de l'Argus II avec un recul de 6 mois à 3 ans. Cette étude a d'ailleurs permis d'obtenir le marquage CE puis l'approbation par la FDA début 2013. Ce marquage a permis la mise à disposition commerciale du système, et plusieurs dizaines de patients ont, depuis, été implantés en Europe, que ce soit en Italie, en Allemagne ou en France. Une éventuelle prise en charge par l'assurance maladie pourrait d'ailleurs être obtenue dans

REVUES GÉNÉRALES

Recherche

POINTS FORTS

- ➞ Les rétines artificielles sont des stimulateurs rétinien qui ne s'adressent qu'aux patients ayant perdu la vue par dégénérescence des photorécepteurs.
- ➞ Des progrès considérables ont été faits en 10 ans et, si les résultats restent modestes en termes d'acuité visuelle, ils sont néanmoins importants pour l'aide à la vie quotidienne de certains patients.
- ➞ Les stimulateurs sous-rétiniens sont en théorie plus physiologiques, mais leur implantation est actuellement très difficile.
- ➞ Les stimulateurs prérétiniens sont relativement plus faciles à poser, mais nécessitent une longue rééducation visuelle du patient.

quelques mois, permettant de compenser le prix prévu de l'ordre de 100 000 €.

Deux patients ont perdu la mauvaise perception lumineuse qu'ils avaient avant l'implantation mais, chez l'un, cette perte s'est faite sur les deux yeux, donc probablement sans rapport avec l'opération. Parmi les patients implantés, 96 % sont capables de reconnaissance de la localisation des objets, 57 % perçoivent les mouvements et 23 % ont une acuité visuelle mesurable au *grating test*. La meilleure acuité visuelle obtenue est de 20/1 260. Pour les tests de mobilité, à 24 mois, 60 % des patients étaient capables de trouver la localisation d'une porte contre 8 % avec le système éteint, 54 % pouvaient suivre une ligne sur le sol contre 15 % avec le système éteint.

Conclusion

Les résultats des deux voies d'abord, sous-rétinienne et prérétinienne, donnent dans un premier temps la preuve que le concept est correct : en stimulant la rétine interne laissée intacte par une dégénérescence de la rétine externe, on peut redonner une capacité visuelle à des patients aveugles et totalement incurables jusqu'à présent. Cette information est récente, et le chemin parcouru entre sa conception et sa mise en pratique est déjà considérable.

Les résultats restent cependant modestes, mais une amélioration de la qualité de vie et des possibilités d'autonomie est obtenue chez la majorité de ces patients sévèrement handicapés. Il semble qu'à long terme les résultats restent identiques, ce qui lève quelques craintes sur les risques de lésions provoquées par la répétition des stimulations et le contact permanent des implants avec la rétine.

Plusieurs points restent cependant difficiles à comprendre quand on compare les deux systèmes :

– l'implant sous-rétinien, théoriquement plus physiologique et avec une densité de stimulateurs 20 fois supérieure aux implants prérétiniens, donne des résultats sensiblement identiques. Savoir si la limitation est technique ou liée à l'atteinte rétinienne est une inconnue qu'il faudra résoudre avant d'envisager le développement de nouveaux systèmes plus performants ;
 – une augmentation de la densité des électrodes de stimulation peut-elle permettre une meilleure aide visuelle ? La comparaison habituelle de la densité de la stimulation rétinienne avec une image informatique, mesurée en pixels, n'est peut-être pas adaptée à la physiologie de la rétine, qui semble davantage fonctionner en détection des bords, des contrastes et des mouvements pour donner une information utilisable par

le cerveau qu'en simple densité optique, peut-être plus accessoire. Dans ce cas, il y aurait plus d'avenir dans le développement des logiciels de transformation de l'image en stimulus rétinien qu'en la simple augmentation du nombre d'électrodes actives ;

– pourquoi les stimulateurs rétinien sont-ils plus efficaces pour certains patients que pour d'autres ? À état fonctionnel et anatomique semblant équivalents, aucun critère ne permet *a priori* de déterminer le résultat. L'ancienneté de la cécité, sa vitesse d'apparition et son importance ne paraissent pas non plus déterminantes. Il semble que la volonté du sujet à utiliser les nouvelles informations visuelles soit un des éléments subjectifs fondamentaux, peut-être à relier avec la plasticité cérébrale.

Au total, les stimulateurs rétinien représentent une réelle avancée dans le traitement compensatoire des cécités provoquées par dégénérescence des photorécepteurs. Les séries publiées en 2013 ne concernent que quelques dizaines de patients avec un recul restant faible mais, s'il ne faut pas attendre de miracle et une restitution d'une acuité visuelle chiffrable pour l'instant, la voie est certainement ouverte pour le développement de ces technologies. Elles sont seules capables actuellement de restaurer une capacité visuelle utilisable pour certains patients totalement aveugles.

Bibliographie

1. HUMAYUN MS, DE JUAN E JR, DAGNELIE G *et al.* Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:40-46.
2. STINGL K, BARTZ-SCHMIDT KU, BESCH D *et al.* Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proc Biol Sci*, 2013;280:20130077.
3. HUMAYUN MS, DORN JD, DA CRUZ L *et al.* Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*, 2012;119:779-788.

L'auteur a déclaré être consultant auprès de Pixium Vision.