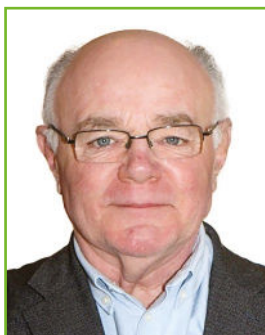


■ Revues générales

Pourquoi n'entend-on plus parler des implants rétiniens ?

RÉSUMÉ : À la fin du siècle dernier, les avancées technologiques ont pu faire croire que stimuler une rétine ayant perdu ses photorécepteurs par dystrophie génétique pourrait rendre la vue aux patients aveugles. La compétition était ouverte entre les partisans de la stimulation prérétinienne, plus facile techniquement, mais de moins bonne qualité, et les partisans de la stimulation sous-rétinienne, plus difficile chirurgicalement, mais peut être plus “physiologique” et plus prometteuse. Les stimulateurs ou implants rétiniens ont permis d’obtenir des améliorations parfois spectaculaires, mais limitées, quelle que soit la voie de stimulation choisie. Il reste encore des systèmes en cours d’étude, mais le seul qui ait permis d’obtenir des gains d’acuité visuelle significatifs est le système sous-rétinien Prima, de Pixium Vision, qui a été reprise par la société La Science, toutes les autres compagnies ayant disparu avec leurs stimulateurs rétiniens.



Y. LE MER

Hôpital Fondation A. de Rothschild, PARIS.

Les implants rétiniens ont été développés dans les années 1990 pour compenser la disparition de photorécepteurs dans les dystrophies rétiniennes. Plutôt que d’évoquer une rétine artificielle, il faut donc parler de stimulateurs rétiniens, puisque le rôle de ces implants est de transmettre un signal aux cellules ganglionnaires et, de là, au nerf optique, puis au cortex. Les premières études ont été réalisées sur des patients aveugles par rétinopathie pigmentaire avancée, chez qui il avait été démontré que la stimulation électrique épirétinienne par voie de vitrectomie sous anesthésie locale engendrait la perception de phosphènes de façon reproductible et que deux stimulations provoquaient deux phosphènes. À partir de ces études sont rapidement nés les implants rétiniens de stimulation épirétinienne par Second Sight, développant Argus 1 puis Argus 2.

Toujours dans les années 1990, en Allemagne, un projet fédéral voyait le jour pour financer la recherche sur les implants rétiniens, comparant les pos-

sibilités de stimulation épirétinienne, comme celle de Second Sight et de la stimulation sous-rétinienne. Ce plan de financement fédéral a fait éclore plusieurs compagnies, telles Intelligent Medical Implant (IMI), en 2002, pour la stimulation épirétinienne – devenue, en 2013, Pixium Vision en France – et Retina AG pour la stimulation sous-rétinienne ; sans oublier d’autres projets universitaires jamais passés au stade commercial.

Le résultat de cette recherche aboutissait au marquage CE du dispositif de Pixium Vision et d’Alpha-IMS de Retina AG, une dizaine d’autres étant soit en cours d’étude, soit abandonnés. Ces deux implants rejoignaient donc Argus II, de Second Sight, le seul à avoir obtenu à la fois le marquage CE et l’approbation FDA.

■ Les stimulateurs prérétiniens

1. Technique

Nous ne parlerons ici que d’Argus II, de Second Sight, le seul stimulateur

rétinien ayant été jusqu'à l'approbation par la FDA et à la mise sur le marché ; Iris II, de Pixium Vision (**fig. 1**), étant de conception voisine, mais n'a jamais été commercialisé. Le principe général est d'amener sur une rétine ayant perdu tout ou partie de ses photorécepteurs, un signal électrique stimulant les cellules ganglionnaires restantes, grâce à des électrodes posées à la surface de la rétine par voie de vitrectomie.

Le système comporte deux parties distinctes : des lunettes munies d'une micro-caméra capturant un signal vidéo envoyé à un processeur porté à la ceinture du patient. Ce processeur transforme le signal vidéo en impulsions électriques, renvoyées sur les branches de lunettes à un émetteur pour être transmises par une communication sans fil à un boîtier fixé sur la sclère. La deuxième partie comprend le boîtier scléral d'où part une languette traversant la sclère et porteuse d'électrodes de stimulation fixées à la surface de la rétine.

La chirurgie d'implantation était un geste relativement simple à apprendre, commençant par la fixation sclérale du système. Une vitrectomie complète était alors réalisée, vérifiant bien l'ablation complète de la hyaloïde postérieure. Finalement, le chirurgien effectuait une sclérotomie large pour le passage de la languette porteuse des électrodes de stimulation et une fixation de celle-ci sur

la rétine par un clou en titane, geste plus difficile psychologiquement que techniquement. Les sclérotomies étaient suturées et la conjonctive reposée, éventuellement renforcée en regard du point d'entrée de la languette. L'implantation était réalisée sous anesthésie générale en raison de sa durée en moyenne de 2 h 30.

2. Résultats

Considérant les critères visuels de sélection des patients inclus dans les études avec une acuité de l'ordre d'une faible perception de la lumière (PL) ou d'absence de PL essentiellement par disparition des photorécepteurs, il n'était pas possible d'obtenir des résultats fonctionnels chiffrables en termes d'acuité visuelle [1, 2]. Une réhabilitation visuelle était aussi nécessaire pour apprendre au patient à interpréter les signaux transmis. Second Sight a donc développé des scores d'amélioration visuelle dans les activités de la vie journalière avec des chiffres fondés sur l'observation de l'exécution de tâches par un observateur extérieur, le ressenti subjectif des patients ainsi que sur des scores plus objectifs (perception de mouvement, localisation d'un carré lumineux sur un moniteur d'ordinateur, projection de grilles avec des espaces plus ou moins larges et plus ou moins contrastés) constituant le système Flora, malheureusement modèle déposé inutilisable par les autres compagnies.

Trois ans après l'implantation, 80 % des patients ressentaient une évolution significative du score Flora [3]. Les rares sujets avec une amélioration visuelle mesurable à la perception des grilles atteignant LogMar 2.5 (1/200) gardaient ce score à trois ans et même s'amélioraient encore un peu à cinq ans. Les complications les plus fréquentes étaient essentiellement au niveau de la conjonctive avec des ouvertures en regard du point de pénétration de l'implant dans la sclère pouvant nécessiter une reprise chirurgicale.

■ Les stimulateurs sous-rétiens

1. Technique

Comme nous l'avons vu, la technique des stimulateurs prérétiens, relativement simple, implique que la stimulation ciblée sur les cellules ganglionnaires traverse d'abord la rétine, depuis la limitante interne jusqu'à la rétine externe, avant de repartir, par les fibres optiques, au nerf optique. La qualité de la stimulation transmise est donc forcément médiocre et parasitée, limitant les performances [4]. Pour améliorer les signaux, le mieux serait de faire une stimulation sous-rétinienne, à la place normalement occupée par les photorécepteurs, au contact direct des cellules bipolaires restantes ou des cellules ganglionnaires.

Cet emplacement permettait d'utiliser aussi ce qui pouvait rester des cellules horizontales d'association, réalisant un premier travail de décodage du signal. Les premières études étaient effectuées par la société Optobionics, qui utilisait une sous-rétinienne artificielle avec une lame de silicone porteuse de plusieurs centaines de micro-diodes [5], capables de transformer la lumière incidente en courant électrique stimulant les cellules au-dessus d'elle. Après des essais animaux encourageants, six patients aveugles par rétinopathie pigmentaire terminale étaient implantés sur le plus mauvais œil en rétine rétro-équatoriale [6].

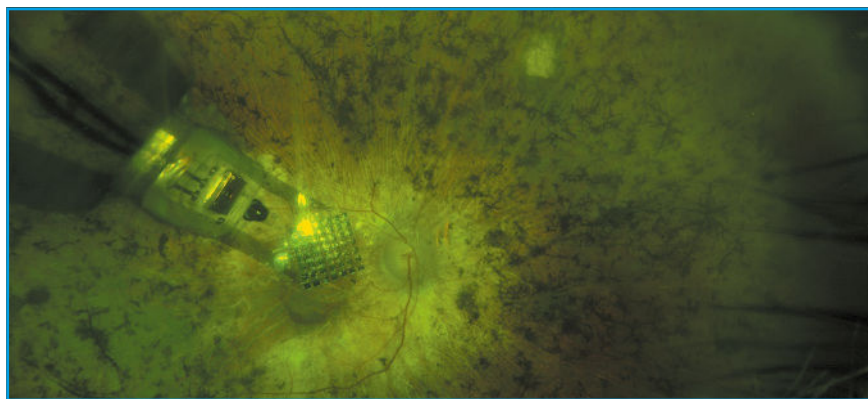


Fig. 1 : Stimulateur rétinien Iris II de Pixium Vision avec 49 électrodes prérétiennes. Il permettait de distinguer des formes, compter les marches d'un escalier, etc.

Revue générale

Si certains patients montraient une discrète amélioration subjective, aucun ne récupérait une réelle acuité visuelle. Si les principes étaient bons, en pratique, l'intensité du signal électrique produit par la lumière n'était pas assez forte pour générer un signal utilisable.

Une première parade était développée par la société Retina Implant GmbH, qui ajoutait à la languette porteuse de microdiodes, un câble amenant l'énergie nécessaire à l'obtention d'un signal efficace. Ceci devait entraîner une amélioration des performances, au prix d'une complexification de la technique chirurgicale d'implantation demandant des heures et la collaboration de plusieurs équipes d'ORL, de spécialistes de l'orbite et de la rétine [7]. De la batterie fixée à la ceinture, un premier câble allait à un dispositif fixé derrière l'oreille (**fig. 2A**). De là, par induction sans fil était alimenté un second câble cheminant dans l'orbite en sous-cutané, avant de passer sous la ténon et de passer sous la rétine pour rejoindre son emplacement final au pôle posté-

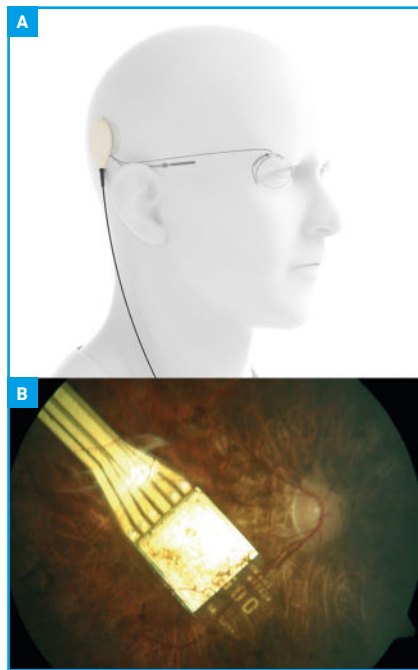


Fig. 2A : Trajet du câble d'alimentation du système Alpha IMS jusqu'au relais rétro-auriculaire, puis de là dans l'orbite. **B :** Stimulateur sous-rétinien en place sous la macula.

POINTS FORTS

- La stimulation prérétinienne ou sous-rétinienne des cellules ganglionnaires d'une rétine ayant perdu ses photorécepteurs permet la création d'une image transmissible au cerveau.
- L'information visuelle obtenue nécessite de longues heures de réhabilitation pour être utilisable.
- L'amélioration de la qualité de vie chez les aveugles reste limitée, quel que soit le système.
- Presque tous les implants rétiniens pour compenser l'acuité visuelle dans les dystrophies ont disparu.
- Seul le système Prima, qui a failli disparaître avec la société Pixium Vision, donne des résultats visuels justifiant sa reprise par La Science. Pour l'instant, il s'adresse non pas aux dystrophies, mais aux dégénérescences rétiniennes.

rieur (**fig. 2B**). L'œil avait subi une vitrectomie pour décoller la rétine par injection sous-rétinienne et l'ensemble était attaché par injection d'huile de silicone.

La deuxième parade pour augmenter la puissance était plus facile, puisque gardant la simplicité de la technique chirurgicale initiale d'implantation, mais en perdant l'utilisation de la lumière naturelle et de l'image initiale pour obtenir une stimulation : l'idée était de recourir au proche infrarouge à forte puissance que les microdiodes sous-rétiniennes "voyaient" et transformaient l'image en signaux électriques. Il fallait donc aban-

donner l'utilisation de l'image naturelle pour la remplacer par un projecteur monté sur lunettes, la lumière de stimulation étant transformée pour devenir pulsée avec une intensité augmentée par un processeur porté à la ceinture. La puce nommée Prima (**fig. 3 et 4**) a d'abord été employée dans une étude de faisabilité et sécurité en France, puis étendue à une étude multicentrique européenne sur 38 patients (étude PRIMAvra) [8]. Le but était d'éviter un éblouissement par une lumière trop forte, puisque l'infrarouge est presque invisible pour la rétine normale. Contrairement à toutes les autres procédures, cette technique



Fig. 3 : Puce sous-rétinienne PRIMA implantée sous la macula dans une atrophie géographique.

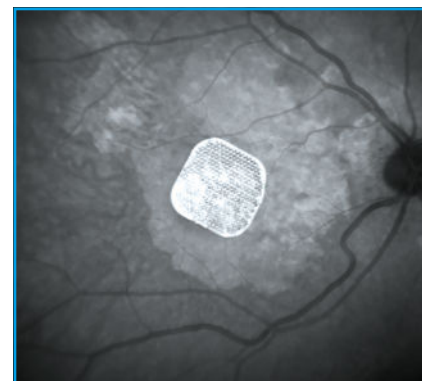


Fig. 4 : Une autre puce PRIMA sous-rétinienne en infrarouge, on voit bien les rangées de microdiodes qui convertissent l'image en stimulations électriques.

n'a été utilisée chez l'homme que dans l'indication d'atrophie géographique par DMLA sèche avancée, mais pas dans les dystrophies rétinienne héréditaires.

2. Résultats

Comme nous l'avons vu dans la description de la technique, ni les puces Optobionics ni le système Alpha-IMS n'ont permis d'améliorer de façon prolongée la vision des patients. Pour Alpha-AMS, la dernière étude en cours a été arrêtée avant la fin, la première portant sur six patients ayant montré une amélioration des performances, limitée, mais présente chez cinq sujets. Aucune acuité visuelle chiffrable n'a cependant pu être enregistrée malgré une bonne tolérance anatomique du stimulateur [9].

Pour PRIMAvéra, les résultats présentés ou publiés sont, en revanche, excellents à un an, avec des gains d'acuité visuelle de plusieurs lignes chez la majorité des patients [10], puisque à un an, le gain moyen était de 23 lettres (près de cinq lignes ETDRS).

■ Conséquences économiques

Le système Argus II, de Second Sight, a obtenu le marquage CE en 2011 et l'approbation FDA en 2013, puis a été commercialisé à environ 150 000 €, prix n'incluant ni la chirurgie d'implantation ni la rééducation nécessaire à l'utilisation du système. Près de 300 implantations ont été réalisées, mais sans évolution du système pour lequel était promis, bien sûr, un service dédié pour résoudre d'éventuels problèmes techniques, mais également des évolutions logicielles pour améliorer la qualité des stimulations et augmenter les performances.

En même temps, Second Sight essayait de développer une puce de stimulation implantée dans les aires visuelles occipitales (Orion), ce qui aurait pu proposer une solution à beaucoup plus de patients que ceux porteurs de dystrophie réti-

nienne avancée, seule cible d'Argus II. Malheureusement, ce développement a été un échec et Second Sight a disparu en 2020 après plusieurs tentatives de fusion et vente.

Presque en même temps, Retina Implant GmbH, malgré un marquage CE pour le système Alpha-AMS décida d'arrêter toute activité en 2019, en raison, selon leur communiqué, de résultats insuffisants pour changer la vie des patients et d'un climat européen trop rigide pour l'obtention des approbations. Les actionnaires optèrent pour la dissolution de la société, alors que des études cliniques étaient encore en cours.

Plus tard, Pixium Vision, qui avait initialement mis au point un système de stimulateur rétinien comparable à celui de Second Sight (système Iris I et II), développa la puce Prima, dont l'étude pivot PRIMAvéra (sur 38 patients en Europe) fut interrompue par une mise en liquidation judiciaire, fin 2023. L'entreprise put reprendre ses activités début 2024, grâce au rachat par la société américaine Science, permettant d'obtenir les résultats à un an pour les 38 patients implantés et d'ouvrir des perspectives vers de nouvelles indications.

■ Conclusion

Rendre la vue aux patients aveugles par dystrophie rétinienne est techniquement faisable, comme cela a été démontré par plusieurs études cliniques et avec certains types de stimulateurs, sous- ou prérétiniens. Cependant, les fabricants de ces systèmes de rétine artificielle ont tous disparu, l'investissement dans la recherche n'étant pas compensé par des revenus suffisants ou par une amélioration de qualité de vie pouvant justifier un reste à charge important pour les patients. On peut seulement espérer que l'évolution technique et la simplification de l'utilisation des systèmes de stimulation rétinienne favorisent une réapparition de cette voie de recherche

dans ces pathologies dégénératives pour lesquelles il n'y a pas d'autre voie thérapeutique actuellement. Il y a plusieurs études préliminaires sur d'autres techniques, mais la seule technologie proche d'obtenir le marquage CE est la puce Prima qui n'a, pour l'instant, été utilisée que dans les dégénérescences rétinienne, pas dans les dystrophies.

BIBLIOGRAPHIE

1. DA CRUZ L, DORN JD, HUMAYUN MS *et al.* Argus II Study Group. Five-Year safety and performance results from the argus ii retinal prosthesis system clinical trial. *Ophthalmology*, 2016;123:2248-2254.
2. MUQIT MMK, VELIKAY-PAREL M, WEBER M *et al.* Six-month safety and efficacy of the intelligent retinal implant system II device in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*, 2019;126:637-639.
3. MILLS J, JALIL A, STANGA P. Electronic retinal implants and artificial vision: journey and present. *Eye (Lond)*, 2017;31:1383-1398.
4. AYTUN LN, BARNES N, DAGNELIE G *et al.* An update on retinal prostheses. *Clin Neurophysiol*, 2020; 131:1383-1398.
5. CHOW AY. Retinal prostheses development in retinitis pigmentosa patients-progress and comparison. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2013;2:253-268.
6. CHOW AY, CHOW VY, PACKO KH *et al.* The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:460-469.
7. MACLAREN RE. Electronic retinal implant surgery. *Eye (Lond)*, 2017;31:191-195.
8. PALANKER D, LE MER Y, MOHAND-SAID S *et al.* Photovoltaic restoration of central vision in atrophic age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:1097-1104.
9. KUEHLEWEIN L, KITIRATSCHKY V, GOSHEVA M *et al.* Optical coherence tomography in patients with the subretinal implant retina implant alpha ims. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:993-999.
10. Publication en cours: on line <https://science.xyz/images/eureti-na-2024-prima.pdf>

Le Dr Le Mer est consultant auprès de la société La Science.