

## I Revues générales

# Où en est-on des rétines artificielles ?

**RÉSUMÉ :** Les systèmes de rétine artificielle sont passés en une dizaine d'années du stade de recherche à celui de la pratique clinique. Elles fonctionnent en stimulant les étages de transmission de la rétine et les indications sont donc limitées aux patients devenus progressivement aveugles par dégénérescence complète des photorécepteurs dans le cadre d'une dystrophie génétique.

Les résultats, modestes dans l'absolu, donnent une amélioration incontestable de la qualité de vie chez la majorité des patients implantés en les aidant dans les activités de la vie quotidienne. Les systèmes prérétiniens sont plus faciles à implanter et nécessitent un apprentissage visuel de plusieurs mois pour optimiser les performances. Le système sous-rétinien, d'utilisation plus simple, est beaucoup plus difficile à implanter ce qui peut limiter sa diffusion. Les deux types de systèmes donnent des performances probablement équivalentes.



**Y. LE MER**  
Fondation Ophtalmologique  
A. de Rothschild, PARIS.

Le principe des rétines artificielles, capable de stimuler la partie fonctionnelle des rétines ayant perdu toute fonction visuelle par dégénérescence des photorécepteurs a été découvert dans les années 90. Les premières applications cliniques humaines ont été réalisées il y a maintenant une dizaine d'années et plusieurs systèmes ont pu passer du stade de recherche en laboratoire à celui de l'étude humaine puis de la commercialisation.

Plutôt que de parler de "rétine artificielle", il faudrait plutôt utiliser le mot de stimulateur rétinien pour bien traduire le principe de fonctionnement de ces systèmes.

### Principe général de fonctionnement

Dans certaines dystrophies rétiniennes d'origine génétique, la perte de fonction visuelle se fait par disparition des photorécepteurs, le plus souvent progressive

et soit simultanée sur les cônes et bâtonnets, soit sur les bâtonnets initialement, la disparition de ceux-ci entraînant la mort des cônes à plus long terme. Les bâtonnets secrètent un facteur de survie indispensable pour les cônes, le RdCVF (*Rod derived Cone Viability Factor*), mis en évidence par l'équipe du Professeur Sahel [1,2]. Ceci, comme par exemple dans la rétinopathie pigmentaire peut amener dans ses formes sévères, à la perte totale de la fonction visuelle.

On a longtemps pensé que la disparition des photorécepteurs provoquait en cascade la disparition des cellules bipolaires puis des cellules ganglionnaires. En fait, pendant longtemps, ces étages de transmission du stimulus visuel restent préservés au moins partiellement et ce sont les travaux de G. de Juan et M. Humayun au début des années 90 qui ont montré qu'on pouvait stimuler ces étages de transmission [3] et provoquer des phosphènes perçus par les patients. De là est né le concept de stimulateur

## I Revues générales

rétinien en utilisant des électrodes qui vont stimuler les cellules ganglionnaires soit par voie épitréiniennne soit par voie sous-rétinienne. De nombreuses équipes travaillent sur ces technologies avec des niveaux d'avancement variables et nous ne parlerons ici que des trois systèmes ayant obtenu un marquage CE pour l'utilisation humaine.

### ■ Les systèmes prérétiniens

Cette voie de stimulation est celle qui a été historiquement la première testée puisque la possibilité de créer des phosphènes a été démontrée *in vivo* par une électrode de stimulation posée et tenue à la main après vitrectomie chez un patient opéré sous anesthésie locale, pouvant ainsi décrire les sensations perçues.

Deux systèmes existent actuellement ayant obtenu un marquage CE permettant son utilisation chez l'homme. Il s'agit d'Argus II de la société américaine Second Sight (Sylmar, Californie) et de IRIS II de la société française Pixium-Vision (Paris, France).

Argus II est le système le plus ancien puisque les premières études ont commencé au Mexique en 2005, suivies par l'Europe et les États-Unis. Une première étude a permis l'obtention du marquage CE et de l'approbation FDA en 2013 et en France, l'utilisation ne se fait que dans un forfait Innovation Recherche, la prise en charge partielle du financement s'accompagnant d'une étude à long terme de l'efficacité et de la sécurité pour statuer plus tard sur un remboursement définitif par l'Assurance maladie après le suivi qui devrait aller jusqu'en 2019.

IRIS II est issu de nombreuses années de recherche puisqu'à sa création, Pixium-Vision a repris une part des acquis de la société allemande Intelligent Medical Implants qui avait développé le système IRIS I. Pixium a amélioré et développé le système pour parvenir à la mise au point de IRIS II. Le marquage CE a été

obtenu en 2016 après une étude clinique multicentrique européenne (France, Allemagne, Autriche, Grande-Bretagne et Espagne) dont les résultats définitifs demanderont encore plusieurs mois, le recrutement venant de se terminer avec un suivi qui ira jusqu'à fin 2018.

Ces deux systèmes ont de nombreux points communs dans la façon de provoquer une stimulation visuelle utilisable par le patient.

Une caméra miniature portée sur des lunettes capture l'image et la transmet par un câble à un micro-ordinateur porté à la ceinture (fig. 1). Le signal visuel est traité dans ce micro-ordinateur qui le transforme en code de signaux électriques et est renvoyé par câble à

la branche des lunettes d'où un transmetteur envoie sans fil le signal sur la partie oculaire du dispositif. Celle-ci est faite elle-même de deux parties : un composant scléral qui reçoit l'information traitée et le transmet aux électrodes prérétiniennes par une languette de quelques microns d'épaisseur qui contient les micro-câbles alimentant les électrodes, rentrant dans l'œil par une ouverture pratiquée en avant de l'ora et fixée en bonne position sur la rétine par un clou scléral posé après vitrectomie (fig. 2 et 3). L'ensemble de l'intervention, habituellement faite sous anesthésie générale, dure entre 90 et 180 minutes selon le système et le chirurgien.

Après implantation chirurgicale de la partie oculaire, le système est activé.

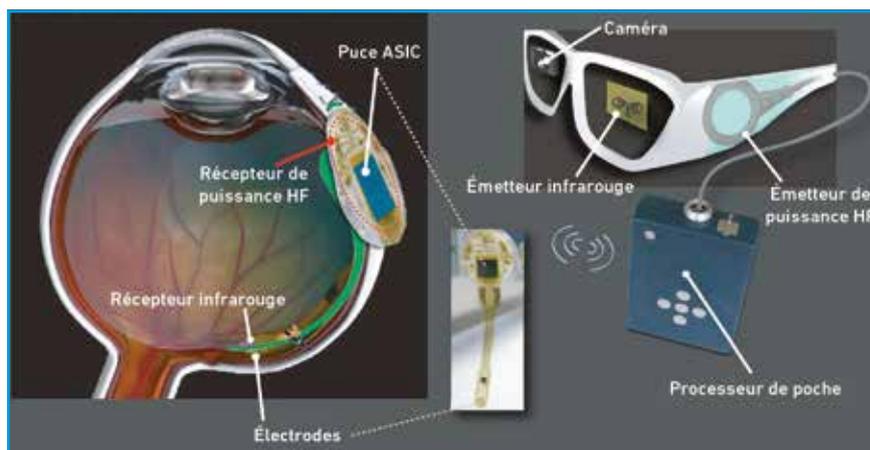


Fig. 1 : Vue d'ensemble du système prérétinien IRIS II : boîtier relié aux lunettes. L'implant est fixé sur la sclère et la languette avec les électrodes est fixée sur l'œil.

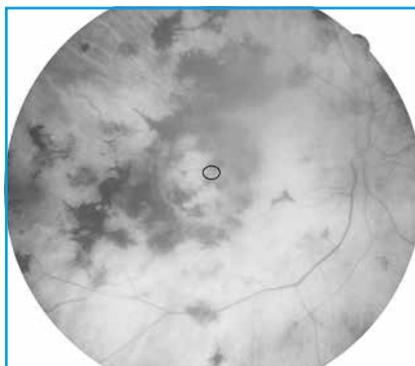


Fig. 2 : Image préopératoire d'une patiente avec rétinopathie pigmentaire terminale. Le cercle montre la position de la fovéa.

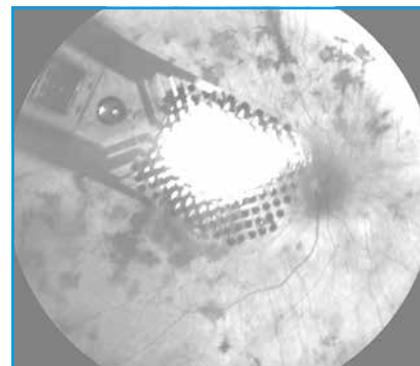


Fig. 3 : Même patiente en postopératoire. Stimulateur en place, couvrant une grande partie du pôle postérieur.

Il ne devient utilisable par le patient qu'après une longue rééducation de plusieurs heures par semaine pendant une durée variable, habituellement de quelques mois.

En effet, le stimulus visuel obtenu n'a pas grand-chose à voir avec la vision normale et il faut donc apprendre au patient à utiliser ces signaux. Cette longue rééducation est le point clé pour obtenir un résultat utilisable par le patient. Sans elle, les informations transmises au cerveau sont inutilisables, le patient se trouvant un peu dans la situation de quelqu'un essayant d'apprendre à lire des idéogrammes chinois sans aucune référence : ce qu'il voit reste sans aucune signification. La possibilité et la volonté de venir régulièrement aux centres de rééducation sont un critère aussi important que la pathologie rétinienne responsable de la perte d'acuité et il peut même sembler illusoire de proposer une implantation à un patient qui n'a déjà pas accepté sa cécité et n'est pas déjà autonome ou n'a pas appris l'utilisation d'une canne blanche de locomotion. Cette volonté d'apprendre et cet accompagnement sont indispensables au succès de l'implantation.

Les différences principales entre les deux systèmes épitrétiens sont :

- la caméra, celle de IRIS II ne transmettant que les images qui se sont modifiées entre deux captures pour diminuer et accélérer la transmission des données (caméra ATIS neuromorphique car reproduisant probablement le système de fonctionnement de la rétine normale) [4];
- le traitement des images par le micro-processeur;
- le système de fixation intraoculaire permettant une explantation probablement plus facile de IRIS II si nécessaire;
- le nombre d'électrodes qui est de 60 pour Argus II et de 150 pour IRIS II sans que l'on puisse être certain de l'avantage pratique qu'amène un nombre plus grand d'électrodes en l'absence de comparaison directe.

Les résultats fonctionnels n'ont été publiés que pour le système Argus II, le plus ancien avec un suivi de plusieurs années sur plusieurs dizaines de patients opérés [5-7]. Ceux de IRIS II ne sont pas encore publics, le suivi de dix-huit mois minimum de tous les patients n'ayant pas été encore obtenu. Cependant, les différents tests de mobilité, de répétition des tâches de la vie courante, d'évaluation de l'amélioration de la qualité de vie ne sont pas superposables ni d'une étude à l'autre ni d'un système à l'autre ce qui rend toute comparaison très aléatoire.

Dans une méta-analyse canadienne publiée en 2016 et étudiant les publications des différents résultats dans les différents sites d'implantation dans le monde [8], les conclusions étaient que Argus II amenait une amélioration de la fonction visuelle, des performances fonctionnelles dans la vie quotidienne et de la qualité de vie des patients implantés si la vision initiale était limitée, à la suite d'une rétinopathie pigmentaire avancée, à une perception lumineuse ou même sans perception lumineuse (et dans ce cas avec une rétine interne préservée en OCT). Évaluer cette amélioration des performances visuelles est

extrêmement difficile et, plutôt que des tests d'acuité classiques, il est préférable d'utiliser des tests de vie courante (trier des chaussettes, localisation d'un carré sur un écran, suivre le bord d'un trottoir, attraper un objet sur une table, déterminer l'orientation d'un mouvement, etc.) faits de façon calibrée et répétés avec le système allumé et éteint.

### ■ Le système sous-rétinien

Seul le système alpha-AMS, successeur du alpha-IMS (Retina Implant AG, Reutlingen, Allemagne) est passé du stade de recherche à l'utilisation humaine pour cette voie.

Si le principe de fonctionnement est voisin des implants épitrétiens, il se différencie par plusieurs points importants, le principal étant son implantation sous-rétinienne. Le système est composé de 1 600 diodes qui vont transformer les images en impulsions électriques (**fig. 4**); la stimulation se fait par des électrodes associées aux diodes et qui vont donc stimuler les couches internes de la rétine, presque comme le feraient les photorécepteurs disparus. L'énergie néces-



Fig. 4 : Stimulateur sous-rétinien Alpha-IMS.

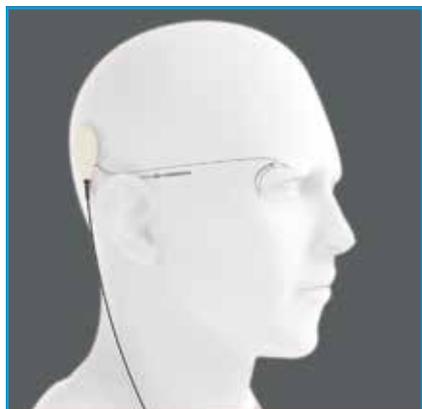
## I Revues générales

### POINTS FORTS

- Les rétines artificielles ne s'adressent pour l'instant qu'aux pertes complètes de vision par dystrophie rétinienne génétique (RP, choroidémie, Usher, etc.).
- Les trois systèmes disponibles marqués CE donnent probablement des résultats équivalents mais aucune étude comparative n'est possible.
- Un apprentissage de plusieurs semaines ou mois après la chirurgie est indispensable, peut-être plus facile avec le système sous-rétinien.
- L'avenir passera probablement par des systèmes sous-rétiens sans fils dont le développement prendra encore plusieurs années.

saire au fonctionnement du système est amenée par un câble sous rétinien, qui sort dans l'orbite à travers la sclère et chemine de là en sous-cutané jusqu'à un boîtier fixé en arrière de l'oreille. Ce boîtier reçoit l'énergie nécessaire au fonctionnement du système par induction sans fil venant d'un transpondeur relié à un boîtier porté dans la poche. Cette transmission par induction permet également de faire varier la luminosité et le contraste de l'image au niveau du composant sous-rétinien (*fig. 5*).

Un avantage important est donc que le système n'utilise pas de caméra mais



**Fig. 5:** Ensemble du système Alpha-IMS avec le boîtier rétro-auriculaire et schéma du passage du câble sous cutané jusqu'à l'orbite.

directement le système optique de l'œil du patient. Les images sont donc directement "vues" par le stimulateur rétinien, implanté sous la rétine. Ceci rend l'utilisation plus simple puisqu'il n'y a pas besoin de lunettes porteuses de caméra mais simplement d'une correction optique. La vision est plus "naturelle" car plus physiologique [9] et suivant la direction du regard [10] alors que pour les systèmes épitrétiens, le patient doit apprendre à tourner la tête pour voir ce qui se passe sur les côtés puisque c'est en fait la caméra qui voit pour lui. En revanche, la caméra peut aussi être utilisée pour agrandir les objets, améliorer les contrastes, etc.

Un inconvénient majeur de Alpha-AMS est donc la complexité de la chirurgie d'implantation [11]. Elle se fait en deux phases, sous anesthésie générale : une phase extra oculaire pour la mise en place du boîtier sous cutané derrière l'oreille et installation du câble de liaison puis une phase intraoculaire avec implantation sous rétinienne de la languette portant les photodiodes et les électrodes. Chaque phase dure de 3 à 4 heures et requiert habituellement la coopération d'un ORL et d'un ophtalmologiste.

Le système est activé après une phase de cicatrisation de 3 à 4 semaines et la réhabi-

litation visuelle peut commencer. Elle est plus simple qu'avec les autres systèmes car, si le patient doit apprendre à comprendre et utiliser les signaux visuels, il n'a pas en plus l'apprentissage de la gestion de la direction du regard à intégrer.

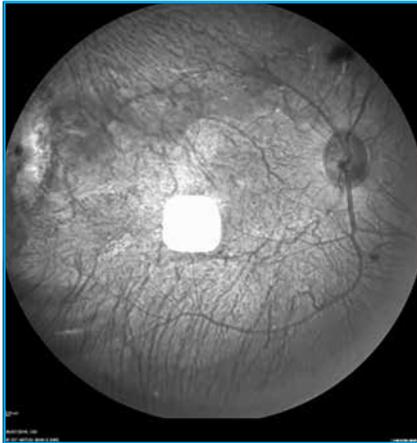
Là encore, les publications sur les 30 premiers patients [12] montrent une amélioration des performances visuelles et de la qualité de vie significativement différente entre les mesures faites avec l'implant allumé et éteint.

### ■ Le futur

Comme nous l'avons vu, il est difficile de comparer les différents systèmes et de savoir si une voie de stimulation des étages de transmission laissés intacts par la dégénérescence des photorécepteurs dans les dystrophies rétiniennes est plus efficace que l'autre.

Les systèmes prérétiens sont d'implantation plus simple mais les performances sont limitées par le nombre d'électrodes. Malgré des progrès technologiques rapides, implanter une nappe de plus de 150 électrodes comme c'est le cas actuellement semble presque impossible : chaque électrode est reliée par un câble de quelques microns au boîtier scléral et le facteur limitant est pour l'instant la largeur de la nappe portant entre autres les 150 micro-câbles ce qui nécessite déjà une sclérotomie de 5 mm de large. Il est difficile d'envisager un câble plus épais ou plus large si on augmente le nombre d'électrodes. De plus, la stimulation épitrétinienne des cellules ganglionnaires par les électrodes va d'abord traverser la couche des axones avant d'atteindre sa cible, induisant des phosphènes parasites qui diminuent probablement la qualité du signal visuel.

Le système sous rétinien est donc plus physiologique, la stimulation se faisant par des électrodes situées à la place des photorécepteurs disparus, au contact d'éventuelles cellules bipolaires et



**Fig. 6 :** Puce sous-rétinienne sans fil Prima implantée chez un singe.

surtout des cellules ganglionnaires, reproduisant probablement mieux la rétinopathie originelle. L'absence de caméra permet une vision plus simple puisque dans la rééducation, la phase d'apprentissage de l'utilisation du système est plus naturelle. L'inconvénient majeur est la nécessité d'un câble d'alimentation sous-rétinien rendant l'implantation longue et complexe, même pour un chirurgien entraîné. De plus, les performances de ce système avec 1 600 électrodes sont en moyenne semblables à celles des systèmes prérétiniens qui ont au mieux 10 fois moins d'électrodes. On ne sait pas exactement si cette absence de différence est due à une limitation technique ou si elle vient des conséquences de la dégénérescence rétinienne...

De grands espoirs sont donc fondés en matière de prothèses rétiniennes sur les études animales faites par Pixium-Vision sur un système réunissant à la fois un système de puce sous-rétinienne et de transmission sans fil de l'énergie. Le principe du système PRIMA est d'implanter chirurgicalement sous la rétine cen-

trale, par voie de vitrectomie une puce de 1,5 à 2 mm de côté (**fig. 6**), comportant plusieurs centaines de photodiodes [13]. Celles-ci sont sensibles au proche infrarouge qui va amener à la fois l'image et l'énergie nécessaire au fonctionnement du système. Le fonctionnement fait appel aux lunettes quasi identiques à celles qui portent la caméra dans le système IRIS II, l'image capturée par la caméra biomorphique étant traitée par le boîtier porté à la poche et renvoyée aux lunettes qui vont émettre le faisceau infrarouge de stimulation vers la puce sous-rétinienne.

Les études animales sont terminées et les premières études humaines devraient pouvoir commencer en fin de cette année, avec aussi comme cible potentielle les pertes de vision centrale par atrophie rétinienne à champ visuel périphérique conservé comme dans la DMLA atrophique avancée. La chirurgie d'implantation est incomparablement plus simple que celle des systèmes nécessitant un câble pour amener l'énergie et donc les risques d'aggravation de la vue résiduelle des patients resteraient limités.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. LÉVEILLARD T, MOHAND-SAÏD S, LORENTZ O *et al.* Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet*, 2004;36:755-759.
2. NARAYAN DS, WOOD JP, CHIDLOW G *et al.* A review of the mechanisms of cone degeneration in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*, 2016;94:748-754.
3. HUMAYUN M, PROPST R, DE JUAN E JR *et al.* Bipolar surface electrical stimulation of the vertebrate retina. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:110-116.
4. SIMON CHANE C, IENG SH, POSCH C *et al.* Event-Based Tone Mapping for Asynchronous Time-Based Image Sensor. *Front Neurosci*, 2016;31:10:391.
5. DA CRUZ L, DORN JD, HUMAYUN MS *et al.* Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2016;123:2248-2254.
6. CHUANG AT, MARGO CE, GREENBERG PB. Retinal implants: a systematic review. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:852-856.
7. HUMAYUN MS, DORN JD, DA CRUZ L *et al.* Argus II Study Group. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*, 2012;119:779-788.
8. LEE C, WEIR M, HOLUBOWICH C *et al.* Retinal Prosthesis System for Advanced Retinitis Pigmentosa: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 2016;16:1-63.
9. ROUX S, MATONTI F, DUPONT F *et al.* Probing the functional impact of sub-retinal prosthesis. *Elife*, 2016 23;5:e12687
10. HAFED ZM, STINGL K, BARTZ-SCHMIDT KU *et al.* Oculomotor behavior of blind patients seeing with a subretinal visual implant. *Vision Res*, 2016;118:119-131.
11. STINGL K, BARTZ-SCHMIDT KU, BESCH D *et al.* Subretinal Visual Implant Alpha IMS--Clinical trial interim report. *Vision Res*, 2015;111:149-160.
12. KOITSCHEV A, STINGL K, BARTZ-SCHMIDT KU *et al.* Extraocular Surgical Approach for Placement of Subretinal Implants in Blind Patients: Lessons from Cochlear-Implants. *J Ophthalmol*, 2015;2015:842518.
13. GOETZ GA, Palanker DV. Electronic approaches to restoration of sight. *Rep Prog Phys*, 2016;79:096701.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour la société Pixium-Vision.