

Les implants rétiniens : la fin ou le début d'une nouvelle ère ?

RÉSUMÉ : Les implants rétiniens sont testés dans les maladies cécitantes depuis plus de 10 ans. Certains, comme l'implant Argus 2, ont des résultats positifs démontrés concernant leur tolérance et l'amélioration des capacités visuelles. Les patients peuvent voir les formes, les contrastes et relire de grosses lettres pour certains. Ces résultats restent toutefois modestes et ne permettent pas encore aux patients de redevenir autonomes ni de relire de manière significative.

Cette technologie a reculé la barrière de la cécité et apporte un espoir énorme pour les patients aveugles. Elle a cependant du mal à trouver les investisseurs nécessaires pour la faire évoluer et, pour l'instant, les implants qui étaient les plus connus et commercialisés ont cessé d'être produits pour des raisons financières.

Plusieurs autres implants sont au stade de la recherche. Les implants à stimulation corticale constituent une autre piste qui pourrait supplanter la stimulation rétinienne... cette dernière aura alors ouvert la voie.

→ D. GAUCHER

Service d'Ophtalmologie, NHC,
Hôpitaux universitaires de STRASBOURG.

Les implants rétiniens, appelés aussi "rétines artificielles", agitent depuis plusieurs années la communauté des ophtalmologues. Derrière des effets d'annonce cherchant surtout à rassurer les investisseurs, comme l'augmentation à chaque nouvel implant du nombre de pixels vus par les patients ou les vidéos de patients aveugles qui regoûtent au plaisir de la lecture, se cachent 30 ans de recherche sur la possibilité de redonner de la vision aux aveugles en stimulant électriquement leur rétine malade.

Les résultats de cette technologie sont par certains aspects enthousiasmants, on peut effectivement permettre à certains patients de relire. Mais bien qu'extraordinaires pour nous médecins, ils restent encore en deçà des attentes des patients. Les implants rétiniens ouvrent donc la voie à une nouvelle ère de traitement, mais la route semble déjà longue et chaotique...

■ Un peu d'histoire

Les recherches sur la stimulation corticale et rétinienne pour restaurer la vision ont débuté au milieu des années 1950 [1] et, déjà, des sensations visuelles avaient été obtenues par stimulation électrique du cortex visuel [2].

Il faudra attendre les années 1990 pour qu'un chercheur, Mark S. Humayun, démontre que la stimulation électrique rétinienne par des électrodes permet de donner au patient une perception visuelle [3]. Ingénieur et ophtalmologue de formation à l'université de Californie du Sud, il est l'un des instigateurs des études Argus 1 et 2 et de la fondation de la compagnie Second Sight qui a produit les implants Argus en Californie. L'implant Argus 1 était un implant épirétinien comportant 16 électrodes implanté chez 6 patients, rapidement modifié dans sa version à 60 électrodes : l'Argus 2. L'étude de l'implantation d'Argus 2 chez 30 patients de 2007 à 2009 a permis d'obtenir l'accord de

commercialisation par la FDA (*Food and Drug Administration*) puis le marquage CE en 2011. C'est le premier implant rétinien commercialisé.

■ Différents types d'implants et différents types de stimulation

On distingue plusieurs méthodes de stimulation électrique de la rétine en fonction du type de cellules stimulées, mais aussi en fonction de la technologie permettant de transformer le signal lumineux en signal électrique. Plusieurs systèmes ont été développés.

1. Argus

Argus est le premier de ces systèmes. C'est un implant épirétinien qui se fixe à la surface de la rétine, ses électrodes stimulent les fibres optiques et dans une moindre mesure les cellules bipolaires sous-jacentes. Les impulsions électriques sont générées par un logiciel qui adapte

L'importance de la stimulation en fonction de l'importance du signal lumineux recueilli par une caméra montée sur une paire de lunettes. L'énergie est fournie au système par un boîtier électronique fixé à la surface du globe et relié à l'implant par un câble qui traverse la sclère. Un processeur de poche, que le patient porte sur lui, transforme le signal de la caméra en impulsions électriques et communique avec le boîtier par transmission radio à ultra hautes fréquences (fig. 1).

Argus 2 est à ce jour l'implant le plus fiable et le plus étudié. Commercialisé depuis 2013, plus de 70 publications le concernant et plus de 300 patients ont été implantés à travers le monde selon une technique standardisée (fig. 2). Malgré cela, il n'est plus fabriqué depuis juin 2019 faute d'investisseur. Second Sight, la société qui le fabriquait, recentre depuis sa recherche sur la stimulation corticale.

2. Alpha IMS et AMS

La technologie développée par Retina Implant en Allemagne est différente. L'implant n'a pas besoin de caméra. Il utilise la lumière directe dont il amplifie le signal grâce à 1 500 photodiodes, chacune couplée à une électrode (fig. 3A). Ceci a un intérêt car le patient voit avec le mouvement de ses yeux et non en bougeant la tête pour que la caméra capte l'environnement. Néanmoins, l'implant a besoin d'énergie et un système filaire le relie à une batterie fixée dans le cuir chevelu en arrière de l'oreille. Cette caractéristique rend l'implantation complexe car elle nécessite la collaboration de neurochirurgiens et, comme pour Argus, le câble passe à travers la sclère. Les cellules stimulées sont les cellules bipolaires. L'implant doit être implanté sous la rétine, après avoir fait une rétinectomie large, et l'utilisation de silicone est obligatoire.

29 patients ont été implantés avec la première génération de l'implant (IMS) et 15 avec la deuxième génération (AMS).

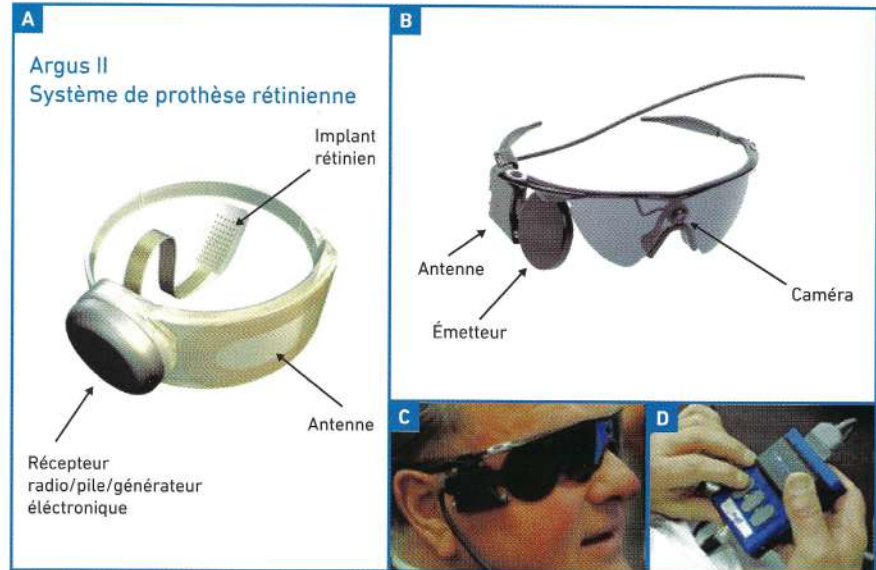


Fig. 1 : La prothèse rétinienne Argus 2. Elle est composée de la partie oculaire (A), qui se compose d'une partie externe (récepteur et antenne) se fixant à la sclère sous les muscles oculomoteurs et d'une partie interne, l'implant proprement dit, composé de 60 électrodes et qui se fixe sur la rétine (voir figure 2). En complément de la partie oculaire du système, le patient doit porter des lunettes caméra (B), qui transmettent via un émetteur radio à ultra hautes fréquences les informations de l'environnement captées par la caméra et recodées en stimulations électriques par un processeur de poche (C et D).

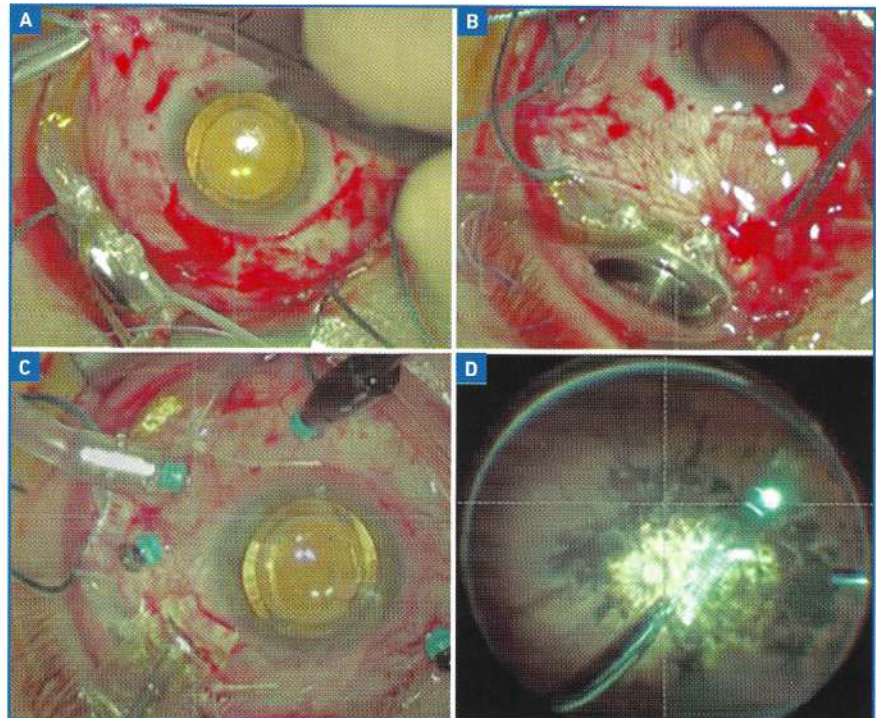


Fig. 2 : Chirurgie standardisée pour implanter Argus 2. A : la partie externe du système est placée autour du globe sous les muscles oculomoteurs. B : le boîtier et le câble qui relie ce dernier à l'implant sont dans le cadran temporal supérieur. C : après avoir réalisé une vitrectomie et une sclérotomie avec un volet scléral, l'implant est glissé dans l'œil. D : l'implant est "cloué" à la rétine grâce à un clou muni d'un ressort qui maintient l'implant en compression sur la rétine.

Les résultats étaient assez comparables à ceux de l'Argus à un an, les patients pouvaient localiser des objets et réaliser certaines tâches plus facilement [4-5]. Certains patients étaient capables comme pour Argus 2 de lire des grosses lettres (20/600-20/1 000^e aux C de Randolt). Il est toutefois difficile de comparer les résultats car les méthodes de mesure des très basses visions et de la réalisation des tâches étaient différentes d'une étude à l'autre. Une standardisation des tests serait souhaitable dans le domaine du traitement des maladies cécitantes. Aucune autre étude n'a été publiée à ce jour sur les résultats à long terme. Les complications liées à la complexité de mise en place étaient importantes (détachement de rétine, problèmes liés au silicone...). Comme Argus,

l'implant n'est plus produit depuis cette année par manque d'investisseurs.

3. Autres prototypes (fig. 3)

Il existe trois autres implants en cours d'étude. Très peu de résultats sont publiés. Aucun d'entre eux n'est pour l'instant commercialisé.

L'implant australien de **Bionic Vision** reprend la technologie de l'Argus, mais l'implant de 33 électrodes est souple et s'implante dans l'espace suprachoroïdien, c'est-à-dire entre la sclère et la choroïde. Il stimule donc les bipolaires à travers l'épithélium pigmentaire. 3 patients ont été implantés et des perceptions visuelles sont obtenues grâce au système [6]. L'implant japonais de **Nidek**

a la même technologie et une étude sur 3 autres patients a été réalisée. Des résultats similaires ont été décrit à un an [7].

L'implant **Prima** de la société française **Pixium** est un implant sous-rétinien mais qui n'est pas filaire. Une rétinotomie et du gaz sont obligatoires pour la mise en place. L'intérêt de cet implant réside dans le fait qu'il n'est relié à aucun câble. Il stimule électriquement les cellules bipolaires grâce à un matériau sensible à la lumière infrarouge. S'il n'y a pas de câble, il faut tout de même des lunettes qui transforment, grâce à une caméra, le signal lumineux de l'environnement en un signal infrarouge laser qui stimule l'implant. Des résultats très positifs ont été annoncés, avec une lecture possible pour certains des 5 patients

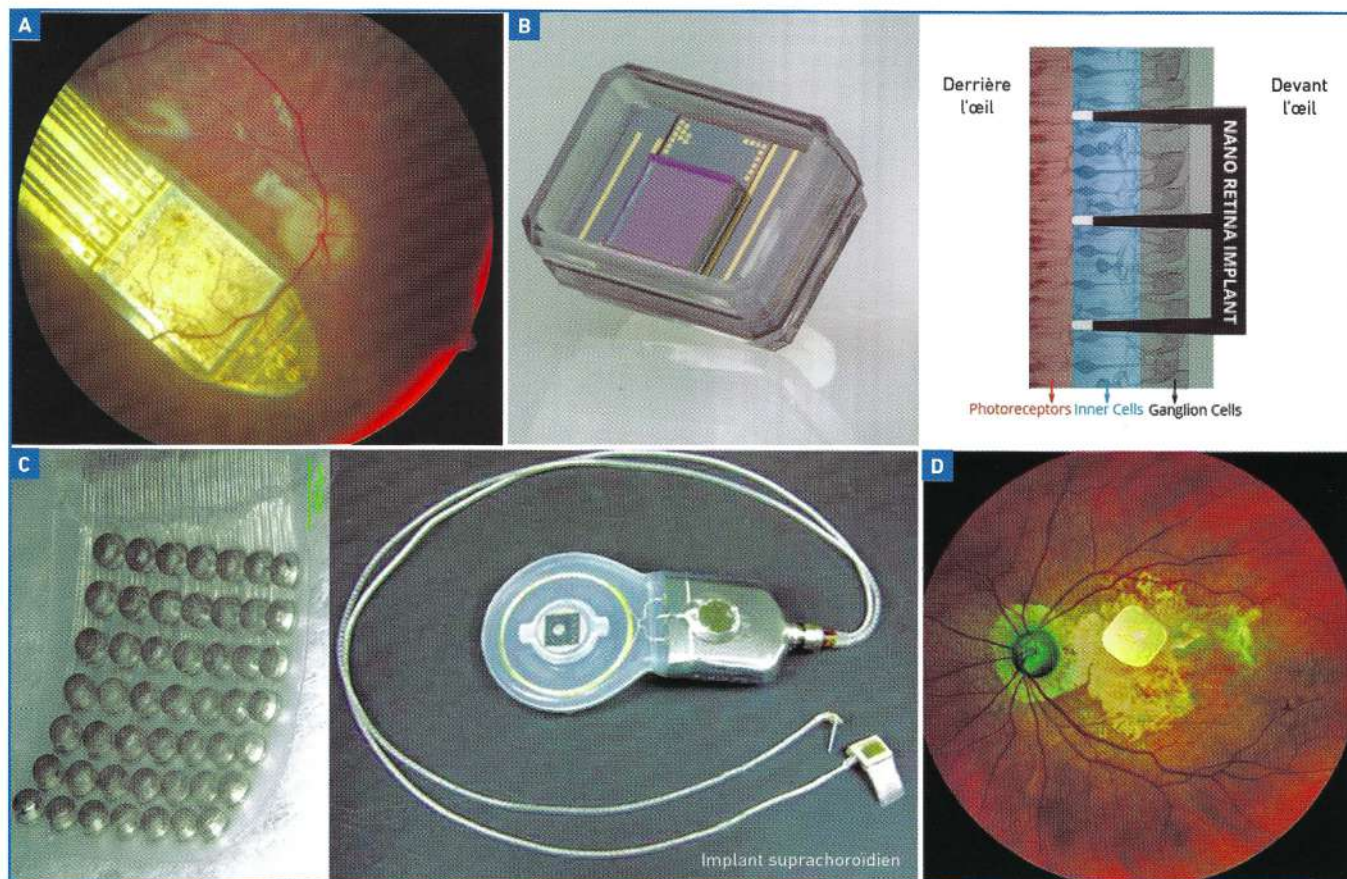


Fig. 3: Les autres implants: l'AMS de Retina Implant qui n'est plus fabriqué faute d'investisseurs comme l'Argus (A); l'implant NR600 de Nano Retina dont l'intérêt serait une implantation facile et rapide, cependant aucune donnée clinique n'est publiée sur cet implant (B); l'implant Nidek de 49 électrodes similaire à celui de Bionic Vision de 33 électrodes, ils se placent tous deux dans l'espace suprachoroïdien (C); l'implant Prima de Pixium, implant sous-rétinien testé actuellement dans la DMLA atrophique géographique étendue (D).

implantés. Une étude à plus grande échelle serait prévue prochainement. Enfin, il faut préciser que les patients implantés avec Prima étaient atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique et non de rétinite pigmentaire comme les patients traités avec les autres implants.

Nano Retina en Israël annonce la création d'un implant prérétinien de 600 nanoélectrodes (**NR 600**) facile à implanter et fonctionnant selon le principe de l'implant Prima, grâce aux infrarouges et sans fil. Aucune étude n'a été réalisée pour cet implant.

Enfin, **Pixium** avait réalisé il y a quelques années un implant épirétinien (**Iris 2**) ressemblant à l'Argus dont les résultats semblaient intéressants, mais sa production s'est arrêtée après qu'il a connu des problèmes de fiabilité.

Résultats des rétines artificielles

Les résultats visuels obtenus par les rétines artificielles ne sont donc connus aujourd'hui qu'à travers les études publiées sur les patients implantés avec l'Argus 2. Si environ 10 % des patients peuvent relire de grandes lettres, la majorité n'a qu'une vision des formes et des contrastes. Les patients localisent mieux et de manière significative un objet clair sur fond sombre et détectent mieux les réseaux contrastés (**fig. 4**), ce qui a permis de démontrer objectivement l'amélioration des performances visuelles chez ces patients. En effet, 15 à 30 % des patients selon les séries améliorent la détection des réseaux contrastés à 1 an et, en moyenne, la vision obtenue est de 2,5 LogMAR, ce qui représente environ 1/400° d'acuité [8]. Même si le système leur permet de réaliser un certain nombre de tâches plus facilement, il ne leur permet pas d'être indépendants dans leurs déplacements. La détection du mouvement est également peu améliorée avec l'implant.



Fig. 4 : Les tests utilisés pour démontrer une amélioration visuelle dans les études Argus. Le test de localisation du carré (A) et le test de détection de la direction des réseaux contrastés (B) qui, comme le BB vision, donne une idée du pouvoir séparateur du système et une évaluation de l'acuité visuelle des patients. Ces tests sont éloignés des tâches quotidiennes des patients et renseignent peu sur les capacités de déplacement ou de repérage du patient dans son environnement avec le système (C). Des tests de mobilités ont été créés pour quantifier les performances pour effectuer des tâches quotidiennes ou des déplacements. Des améliorations significatives en termes de facilité à réaliser des tâches quotidiennes ont été enregistrées avec Argus et avec l'AMS de Retina Implant.

Ces résultats sont stables dans le temps puisqu'ils ont été rapportés à 1 an, 3 ans et 5 ans après l'implantation. Les deux tiers des patients sont satisfaits de leur système, ce dernier les a aidés à gagner en confiance en soi et leur a pour beaucoup redonné le goût de refaire des projets.

Nous avons démontré, sur la cohorte française de 18 patients, que le jeune âge pour l'implantation était un facteur de bon pronostic, de même que l'amélioration des capacités de détection d'un carré clair sur fond sombre était corrélé

à une amélioration du score de qualité de vie. Ceci tend à démontrer que les résultats objectifs de détection d'objets, même s'ils semblent modérés, ont un retentissement significatif sur la qualité de vie du patient.

Cependant, les résultats sont encore en dessous des espérances des patients qui rêvent comme nous de retrouver une vision performante. Il faut maintenant attendre les résultats des prototypes en cours d'étude car, aujourd'hui, il n'y a plus d'implant rétinienn commercialisé.

POINTS FORTS

- Les implants réiniens ont été développés depuis les années 1990. Deux implants étaient jusqu'alors commercialisés mais, faute d'investisseurs, ils ne sont aujourd'hui plus fabriqués.
- Plusieurs techniques d'électrostimulation de la rétine ont été explorées par les implants réiniens : la stimulation sous-rétinienne ou surprachoroïdienne des cellules bipolaires par les électrodes de l'implant ou la stimulation épirétinienne des fibres ganglionnaires et des cellules amacrines.
- Certains implants transforment directement la lumière en électricité (Alpha AMS de Retina Implant), mais nécessitent une énergie importante pour alimenter les photodiodes couplées aux électrodes, et certains le font par le biais d'une caméra externe.
- Le signal lumineux de la caméra externe est transformé en impulsions électriques par un processeur et transmis aux électrodes grâce à un système de radio à ultra hautes fréquences ou transformé en lumière infrarouge projetée dans l'œil dans d'autres systèmes, qui stimulent directement un implant photovoltaïque (Prima de Pixium et NR 600 de Nano Retina).
- Certains implants sont reliés à un câble qui traverse la sclère pour leur alimentation (Alpha AMS de Retina Implant et Argus 2 de Second Sight).
- L'Argus 2 de Second Sight a permis de connaître les résultats à court et long terme des implants réiniens et, avec un recul de plus de 10 ans et 300 implants posés, a démontré l'effet positif sur la vision et la vie de la majorité des patients traités.

■ Conclusion

Les implants réiniens ont soulevé un immense espoir pour les patients et pour les médecins. Bien que les résultats soient enthousiasmants et même incroyables pour certains patients qui retrouvent une capacité de lecture, cela ne suffit pas à donner à nos patients aveugles une autonomie, ni manifestement l'envie aux investisseurs de soutenir la recherche dans ce domaine où le marché économique est étroit... La rétine artificielle a fait entrer l'ophtalmologie dans une nouvelle ère mais, au vu des prix de ce type de matériel et des résultats encore modérés du point de vue des patients, il faudra probablement encore attendre avant que ce type de traitement

ne devienne courant pour nos patients aveugles.

Il est possible que la stimulation corticale supplante la stimulation rétinienne car elle s'affranchit des voies optiques et permet en théorie de traiter plus de causes de cécité (traumatismes, etc.). Les défis de l'implantation corticale ne sont pas moindres que ceux liés aux implants réiniens : la neurochirurgie est probablement plus à risque et on peut se demander si la tolérance cérébrale à la stimulation sera bonne, en particulier vis-à-vis des risques d'épilepsie [9]. Que les implants réiniens deviennent ou non un traitement de la cécité, ils auront en tout cas ouvert la voie à des possibles jusque-là inespérés pour redonner la vue aux aveugles.

BIBLIOGRAPHIE

1. TASSICKER GE. Preliminary report on a retinal stimulator. *Br J Physiol Opt*, 1956;13:102-105.
2. BRINDLEY GS, LEWIN WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol*, 1968;196:479-493.
3. HUMAYUN MS, DE JUAN EJ, WEILAND JD *et al*. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res*, 1999;39:2569-2576.
4. STINGL K, BARTZ-SCHMIDT KU, BESCH D *et al*. Subretinal visual implant Alpha IMS--Clinical trial interim report. *Vision Res*, 2015;111:149-160.
5. STINGL K, SCHIPPERT R, BARTZ-SCHMIDT KU *et al*. Interim results of a multicenter trial with the new electronic subretinal implant Alpha AMS in 15 patients blind from inherited retinal degenerations. *Front Neurosci*, 2017;11:445.
6. AYTON LN, BLAMEY PJ, GUYMER RH *et al*. First-in-human trial of a novel suprachoroidal retinal prosthesis. *PLoS One*, 2014;9:e115239.
7. FUJIKADO T, KAMEI M, SAKAGUCHI H *et al*. One-year outcome of 49-channel suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:6147-6157.
8. 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.
9. LEWIS PM, ACKLAND HM, LOWERY AJ *et al*. Restoration of vision in blind individuals using bionic devices: a review with a focus on cortical visual prostheses. *Brain Res*, 2015;1595:51-73.



D. GAUCHER

Service d'Ophtalmologie,
NHC, Hôpitaux universitaires
de STRASBOURG.

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