

RETROUVER UNE VISION (ARTIFICIELLE) grâce aux implants rétiniens

Pierre-Olivier BARALE
Saddek MOHAND-SAID
Sarah AYELLO-SCHEER
Jeanne HAIDAR
Serge PICAUD
José Alain SAHEL
Centre d'investigation clinique
(Inserm CIC 503),
CHNO des Quinze-Vingts,
Institut de la Vision, Paris
pobarale@15-20.fr

Les implants rétiniens peuvent rendre une vision artificielle utile pour des patients atteints de rétinopathie pigmentaire devenus aveugles. L'implant pré-rétinien Argus II de Second Sight a obtenu le marquage CE en 2011. Il a pu être posé chez plus de 200 personnes dans le monde. Différents implants rétiniens sont en développements et confirment l'intérêt et l'apport de cette approche thérapeutique qui consiste à suppléer la déficience des photorécepteurs par une stimulation électrique.

Les implants rétiniens s'adressent à des patients présentant une perte fonctionnelle des photorécepteurs entraînant une cécité ou quasi-cécité avec conservation d'un nerf optique sain permettant le transfert du signal aux aires visuelles du cerveau, comme les patients atteints de rétinopathie pigmentaire. Le principe de ces implants est de stimuler par des électrodes les cellules neuronales rétiniennes (cellules ganglionnaires) résiduelles. Différentes études ont validé cette possibilité de stimulation et prouvé que des patients aveugles pouvaient percevoir des perceptions lumineuses par ces stimulations électriques. L'emplacement des électrodes, leur nombre, l'intensité et le site des stimulations (horizontales, verticales) ont permis à des patients de s'orienter vers une source lumineuse, de suivre des lignes au sol et de percevoir certains objets prédéfinis par contraste. Des résultats ont été obtenus chez l'homme par différentes équipes avec deux types d'implants : les implants sous-rétiniens (*figure 1*) avec des électrodes placées sous la rétine (Pr Zrenner, Allemagne) et les implants épi-rétiniens avec des électrodes placées en avant de la rétine (Pr Humayun, États-Unis). La taille et le nombre de phosphènes obtenus par les premiers systèmes (Argus I, 16

électrodes) ne permettaient pas une résolution spatiale importante, mais ils ont validé la tolérance et la faisabilité du principe.

Combien de pixels faut-il pour «voir» ?

Aujourd'hui, les implants disponibles et commercialisés ont au plus 60 électrodes (implant Argus II), ce qui permet une vitesse de lecture de 20 à 35 mots par minute. Or, d'après

les travaux du professeur Safran, à Genève, basés sur des simulations, il semble qu'un minimum de 600 points soit nécessaire pour lire un texte à une vitesse de 60 à 75 mots par minute. L'augmentation du nombre d'électrodes, de 16 à 60 pixels en quatre années, est une première étape mais reste un des points clés à améliorer pour rendre la vision artificielle confortable (*figure 2*). Actuellement des protocoles d'étude en Europe sont en cours avec un implant pré-rétinien

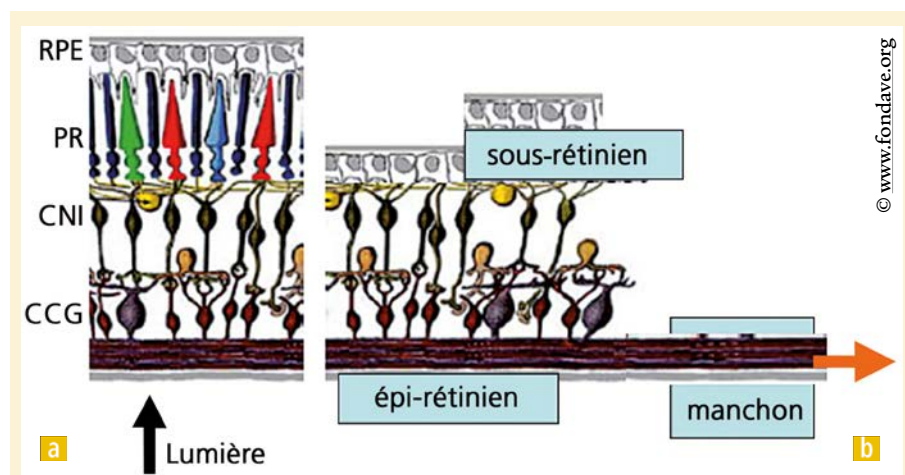
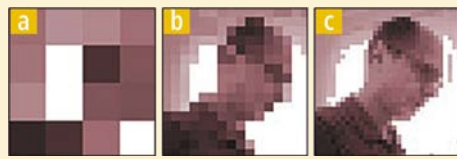
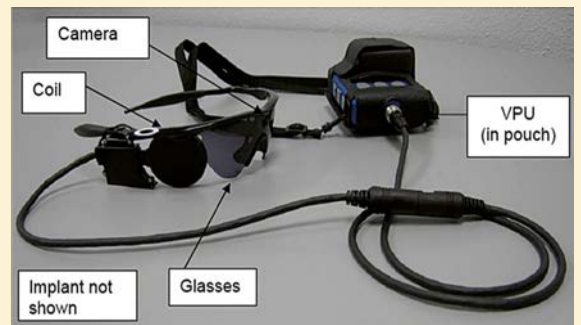


Figure 1. La rétine (a) est constituée de photorécepteurs (PR), véritables photorécepteurs biologiques, et d'un réseau neuronal en deux couches (couche nucléaire interne CNI, couche des cellules ganglionnaires CCG). (b) La perte des photorécepteurs laisse le réseau neuronal sans stimulation. L'objectif des implants rétiniens est de réintroduire une stimulation du réseau neuronal pour rétablir l'envoi d'images visuelles au cerveau par le nerf optique (flèche orange). Ces implants (rectangles bleus) peuvent être positionnés sous la rétine à la place des photorécepteurs (sous-rétinien), à la surface de la rétine du côté des cellules ganglionnaires (épi-rétinien) ou autour du manchon du nerf optique.



△ **Figure 2.** Images que percevraient des patients porteurs d'un implant rétinien à 16 (a), 256 (b) et 1000 électrodes (c) (images générées par l'Artificial Retinal Implant Vision Simulator développé par Wolfgang Fink au Visual and Autonomous Exploration Systems Research Laboratory, California Institute of Technology).



△ **Figure 3.** Patient portant le système Argus II et détail de celui-ci (Second Sight).

(implant Iris II, possédant 150 électrodes) développé par la société Pixium Vision, dont les résultats ne sont pas encore publiés. Son marquage CE obtenu récemment pourra permettre sa commercialisation.

Mise en pratique

L'étude internationale multicentrique (États-Unis, Mexique, Europe) financée par la société Second Sight, débutée en février 2008, au cours de laquelle quatre implantations épi-réiniennes de seconde génération (Argus II, 60 électrodes) ont été effectuées par l'équipe du Pr Sahel (Dr Barale, Dr Ayello-Scheer, Dr Mohand-Said) à l'hôpital des Quinze-Vingts (Paris)¹, a permis d'obtenir en 2011 le marquage CE puis l'approbation FDA du dispositif qui a donc prouvé son bénéfice pour les patients. Les patients sont toujours suivis régulièrement au Centre d'investigation clinique de l'hôpital et continuent à utiliser leur système.

L'implant épi-rétinien s'adresse à des patients présentant une rétinopathie pigmentaire évoluée (acuité visuelle maximale limitée à une perception lumineuse) ayant déjà eu une vision utile auparavant. Son principe est de transmettre l'information visuelle à la rétine via une caméra, un dispositif électronique et des électrodes posées sur la rétine. Le principe de cet implant repose sur le passage du signal visuel par une caméra, qui le transmet à un boîtier transformant en un signal transmis à un émetteur haute fréquence. Le signal est alors envoyé à un récepteur placé

sur l'œil du patient qui le transmet aux électrodes posées sur la rétine.

Dans le cas de l'Argus II, le patient porte des lunettes sur lesquelles une caméra est fixée. Il s'agit d'une mini-caméra numérique qui envoie l'image numérique à un boîtier (processeur visuel miniature, VPU) porté dans une poche par le patient (figure 3). Ce boîtier convertit le signal numérique de l'image en un signal électrique radio, qui est alors émis vers le récepteur posé sur l'œil du patient. Ce récepteur est fixé par des points de suture en fil non résorbable sur la sclère de l'œil, et maintenu plus solidement par une bande de silicone (cerclage) placée autour de l'œil (figure 4). Il est relié par un câble à une plaque de 60 électrodes placée à la surface de la rétine, maintenue par un clou rétinien transrétino-scléral (figure 5).

Cette plaque est l'implant rétinien : c'est elle qui envoie le signal électrique à la rétine. Cette dernière le réceptionne par les cellules ganglionnaires qui le transmettent enfin au cerveau

par les voies neuronales habituelles. On peut ainsi pallier au défaut de réception des cellules photoréceptrices rétinienne malades. Une fois le dispositif en place, un très important travail de suivi est nécessaire pour optimiser le codage de l'image avec l'aide active du patient qui doit, lui aussi, apprendre à utiliser ces nouvelles informations visuelles.

Résultats et voies d'optimisation

Les résultats de cette étude sont publiés avec maintenant un recul de plus de 5 ans, satisfaisant tant sur le plan de la sécurité (la faisabilité et l'innocuité de la procédure d'implantation ont été quasiment validées dans tous les centres et les effets indésirables sont similaires à ceux d'autres procédures de chirurgie de la rétine courantes) que d'un point de vue fonctionnel.

En effet, les performances visuelles testées dans le cadre strict du protocole sont très satisfaisantes et les capacités de discrimination escomptées semblent atteintes. Les patients peuvent à nouveau suivre sans interruption un tracé au sol ou encore, identifier et atteindre aisément une ouverture (porte ou fenêtre) dans un mur. Ainsi, les résultats sur l'ensemble des patients de l'étude montrent que 96 % des patients présentent une réelle amélioration de leur acuité visuelle après plusieurs séances d'entraînement et de rééducation. Les « meilleurs patients » (22 %) atteignent même une acuité visuelle que l'on peut estimer être entre « mouvement de la main »

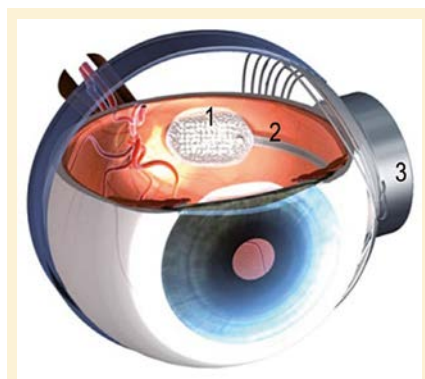


Figure 4. Principe de l'implant rétinien (Second Sight). (1) Plaque d'électrodes épi-rétinienne. (2) Câble reliant au récepteur. (3) Récepteur sur la sclère.

¹ Les auteurs n'ont aucun intérêt financier dans le produit.

et « compter les doigts » et peuvent également identifier des lettres et lire des mots de quatre lettres présentés sur un écran d'ordinateur. D'autres performances visuelles, dont l'évaluation n'était pas prévue dans le protocole initial de l'étude, ont été rapportées spontanément par certains patients, comme la capacité retrouvée de détecter des mouvements de personnes à travers leur fenêtre ou de noter des changements de disposition de certains éléments de décor de leur environnement domestique. Il est important de préciser que ces précieux résultats ne sont pas obtenus immédiatement et qu'ils dépendent de la motivation des patients à suivre un entraînement assidu et une rééducation appropriée. En effet, une fois la période post-chirurgicale immédiate passée, l'évaluation du nombre d'électrodes actives et la détermination des caractéristiques de stimulation efficace de chacune d'elles pour chaque patient permettent de mettre au point des procédures de traitement et d'encodage d'image spécifiques pour chaque patient. La stimulation d'une ligne d'électrodes, par exemple, ne déclenche pas forcément la perception d'une ligne lumineuse car il faut tenir compte du positionnement de l'implant par rapport à l'axe visuel. Par ailleurs, même s'il est bien admis que les couches rétinienne internes sont assez bien conservées y compris aux stades tardifs des rétinopathies pigmentaires, certains remaniements, même mineurs, peuvent perturber significativement la transmission des influx et engendrer des différences de perception majeures d'un patient à un autre.

Différents protocoles de programmation peuvent également être proposés en fonction de la tâche visuelle à accomplir. Nous ne mentionnons ici que quelques points qui jouent un rôle déterminant dans le contrôle de la stimulation et la perception visuelle engendrée chez les patients. Bien plus importants que le nombre d'électrodes en jeu, le traitement et le codage de l'information visuelle (intensité, durée, fréquence, modalité de

stimulation...) représentent la clé de voûte de cette approche de supplémentation ou substitution sensorielle. En France, dans le cadre d'un forfait innovation, la pose d'un implant Argus 2 est prise en charge et vingt-cinq patients ont pu être implantés par 3 équipes (à Bordeaux par l'équipe de Pr J.-F. Korobelnik et M.-N. Delyfer, à Paris par l'équipe du Pr Sahel, et à Strasbourg par l'équipe des Pr Dolfus et Gaucher). Les résultats seront bientôt publiés et présentés.

De nombreux axes de recherche sont lancés pour optimiser l'utilisation concrète et pratique de tels implants,

comme la miniaturisation des systèmes, l'amélioration des matériaux et de leur biocompatibilité: des systèmes de plaques de stimulation sous-rétiniennes autonomes seront bientôt testées chez l'homme (implant Prima de la société Pixium Vision), et l'implant sous-rétinien du Pr Zrenner a obtenu le marquage CE. Ces projets et les résultats obtenus pourront permettre dans les années à venir de mieux comprendre la formation du signal visuel pour tenter de lui suppléer artificiellement et de proposer des solutions de plus en plus performantes aux patients.

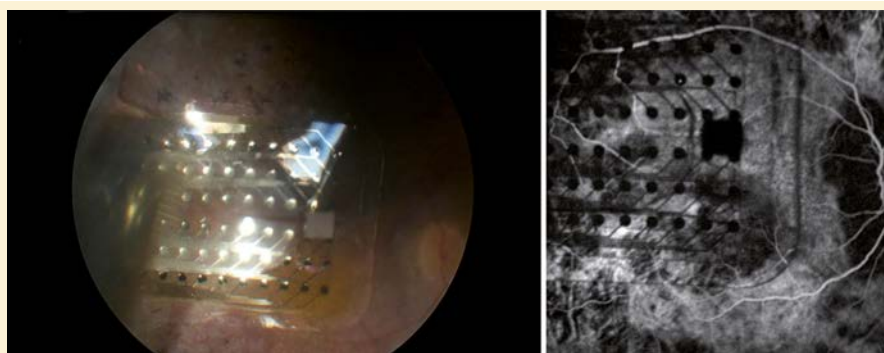


Figure 5. Image du fond d'oeil d'un patient montrant le positionnement de la plaque d'électrodes fixée en transrétino-scléral (implant rétinien Argus II).

RÉFÉRENCES

- Chow AY, Chow VY, Packo KH, *et al.* The artificial silicon retina micro chip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122: 460-469.
- Govare M, Korobelnik JF, Barale PO, *et al.* Postoperative imaging after ARGUS(R) II epiretinal prosthesis implantation in a patient with retinitis pigmentosa. *J Fr Ophtalmol.* 2016; 39: 114-115.
- Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, *et al.* Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology.* 2015.
- 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.
- Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, *et al.* Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology.* 2012; 119(4): 779-788
- Humayun MS, Weiland JD, Fum GY, *et al.* Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res.* 2003; 43: 2573-2581.
- Rizzo JF 3rd, Wyatt J, Loewenstein J, *et al.* Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with micro-electrode arrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 5355-5361.
- Rizzo JF 3rd, Wyatt J, Loewenstein J, *et al.* Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a microelectrode array during short-term surgical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 5362-5369.
- Salzmann J, Linderholm OP, Guyomard JL, *et al.* Subretinal electrode implantation in the P23H rat for chronic stimulations. *Dr J Ophthalmol.* 2006; 90: 1183-1187.
- Sommerhalder J, Oueghlani E, Bagnoud M, Leonards U, Safran AB, Pelizzone M. Simulation of artificial vision: I. Eccentric reading of isolated words, and perceptual learning. *Vision Res.* 2003; 43: 269-283.