Rétine artificielle : Pixium voit à moyen terme

La start-up Pixium Vision a développé une rétine artificielle destinée aux patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) mais aussi de rétinite pigmentaire.

Les résultats d'une étude menée sur cinq patients, avec un suivi d'un an, sont plutôt encourageants.

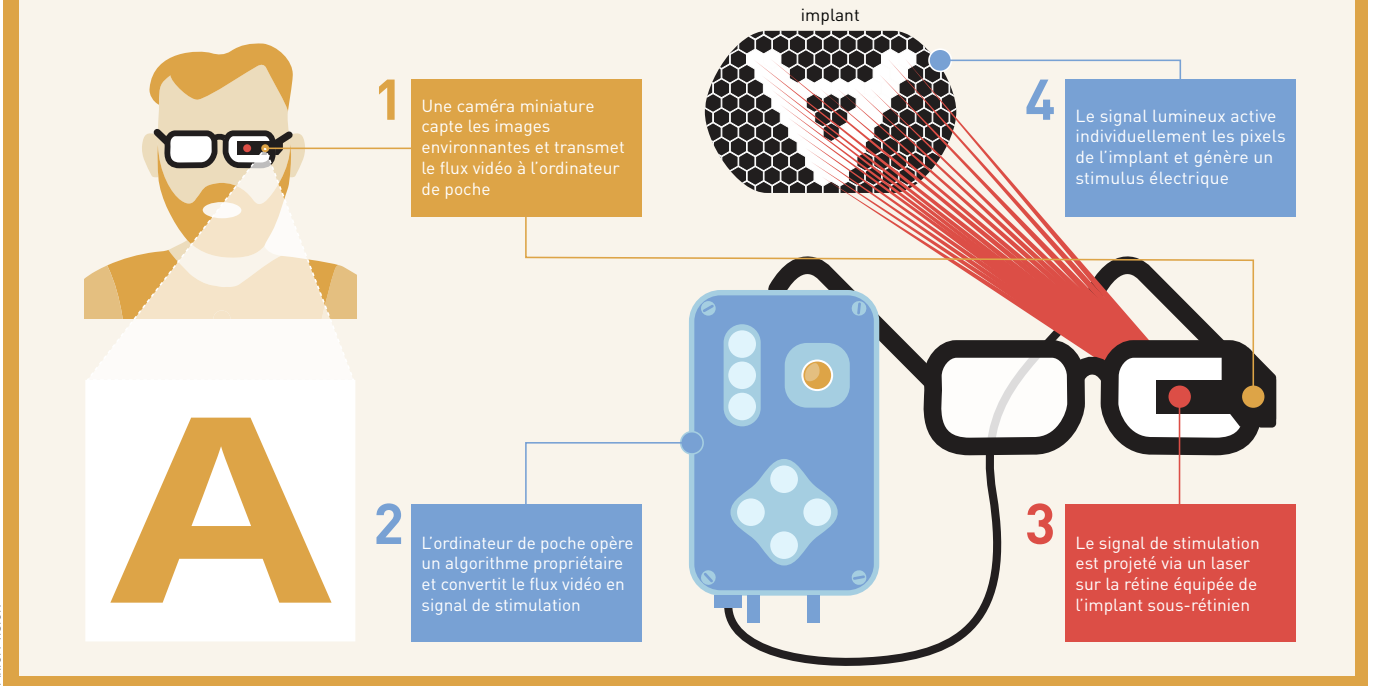
PAR **JONATHAN HERCHKOVITCH**

Il y a des pistes de recherche qui font rêver les amateurs de sciences médicales, les technophiles et les fans de science-fiction. En remontant quelques dizaines d'années en arrière, peu imaginaient encore voir les thérapies géniques entrer concrètement dans l'arsenal médical, les nanotechnologies être utilisées pour des traitements, ou même des chirurgiens opérer par robots interposés (il faut tout de même aller chercher un peu plus loin pour ça !). Toutes ces technologies sont pourtant accessibles aujourd'hui. Au-delà des technologies, il y a également des organes qui suscitent un intérêt particulier. C'est le cas des yeux, essentiels et symboliques à la fois. Redonner la vue à l'aveugle a depuis toujours représenté un fantasme pour les guérisseurs et les médecins, et les récits de miracles jalonnent la culture religieuse : les guérisons bibliques du père de Tobie après application de bile de poisson, ou celles pratiquées par Jésus et Mahomet.

« L'IMPORTANT ÉTAIT DE DÉMONTRER QUE LES PATIENTS ÉTAIENT EN CAPACITÉ DE VOIR »

En combinant la technologie à ce mythe, vous obtenez un projet particulièrement stimulant, tant d'un point de vue intellectuel que technique. Et ce prodige d'hier est désormais à portée de main. En partie. Dans la prise en charge de la DMLA ou de la rétinopathie pigmentaire, plusieurs se sont lancés dans la confection d'un œil bionique. L'une de ces entreprises, Pixium Vision, semble tenir dans la durée et propose

LE SYSTÈME PRIMA - L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE COMBINÉE À UNE INTERFACE "CERVEAU-MACHINE"



PIXIUM VISION

déjà un système qui montre des signes de viabilité. Des publications récentes apportent des arguments de performance intéressants *(voir ci-contre)*.

↘ LUNETTES DE RÉALITÉ AUGMENTÉE

Dans la DMLA, les photorécepteurs de la partie centrale de la rétine font défaut. En revanche, le reste de la chaîne de vision est en général toujours viable. L'idée simple de Pixium Vision est de proposer un substitut à ces photorécepteurs, dans une philosophie similaire à celle des implants cochléaires : contourner l'organe défaillant et fournir directement un signal électrique transmis au cerveau. Pour ce faire, Prima, la rétine artificielle conçue par la *start-up* et développée en partenariat avec l'Institut de la vision, se compose d'un petit palet de silicium, large de 2 mm sur 2 mm, et épais d'environ 30 µm. Elle est composée de 378 structures regroupant photodiodes et électrode, chacune d'un diamètre de 100 µm, qui transforment la lumière en activité électrique.

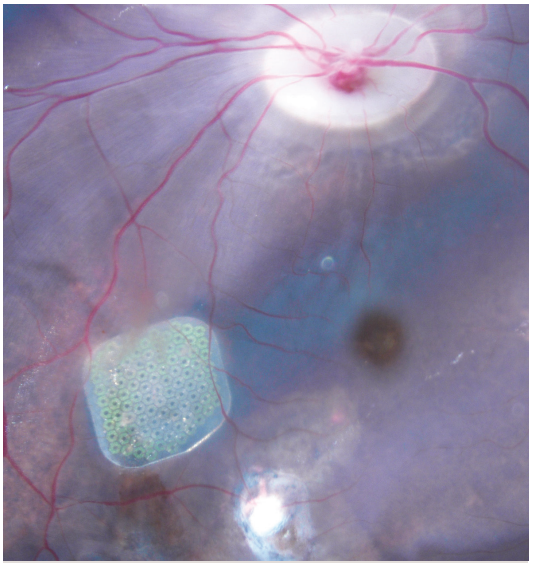
« L'originalité du dispositif réside dans le fait qu'il est construit en nid d'abeilles, précise Serge Picaud, directeur Inserm à l'Institut de la vision. *Chaque alvéole est composée de deux photodiodes et d'une électrode centrale. »* Ces alvéoles stimulent les cellules rétiniennes, qui transmettent l'information électrique vers le cerveau.

« Les tests menés à l'Institut de la vision montrent que les cellules rétiniennes répondent de manière spécifique à la stimulation d'une alvéole », ajoute Serge Picaud. Pourquoi ce résultat est-il important ? Parce que cette réponse spécifique est gage d'une haute définition pour le dispositif, laissant ainsi de la marge pour créer un système performant, capable de rendre des images précises, non déformées, et ainsi de restaurer une fonction visuelle suffisante pour la vie quotidienne des patients.

Pour capter l'image de l'environnement, Prima associe l'implant à une paire de lunettes. Celles-ci sont équipées d'une caméra, qui enregistre et traite le flux vidéo grâce à un petit ordinateur de la taille d'un smartphone que l'utilisateur peut porter dans une poche. Ce flux est ensuite projeté en lumière infrarouge, sans fil, vers les photodiodes de la rétine artificielle.

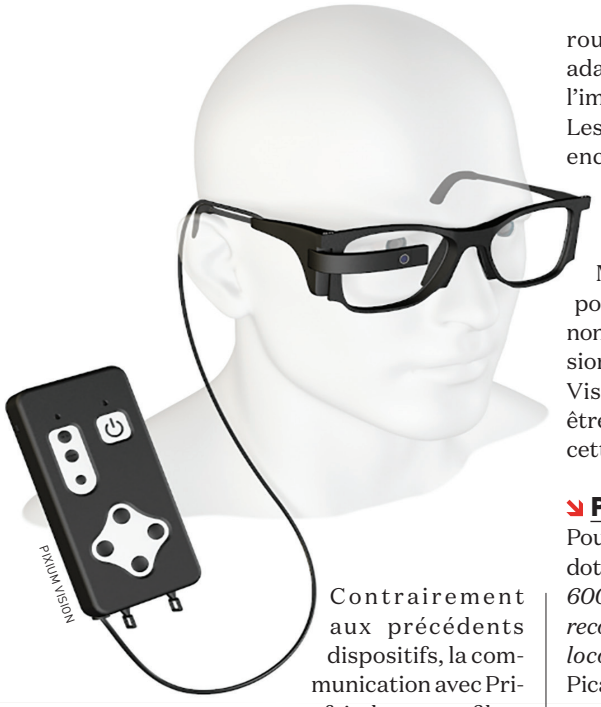
UN CONCEPT VALIDÉ PAR DES ÉTUDES RÉCENTES

Des expériences menées *ex vivo* sur des primates avaient montré l'existence d'une réponse et une haute résolution de l'implant : chaque électrode correspondait à un pixel, donc l'implant composé de 378 électrodes est théoriquement capable de rendre 378 pixels.
Des tests *in vivo* avaient également montré son efficacité, toujours chez des primates. En plus de l'observation d'une tolérance du dispositif, les auteurs de l'étude publiée dans *Nature Biomedical Engineering avaient pu montrer que l'activation d'un seul pixel permettait de générer une perception visuelle.**


SERGE PICAUD/INSTITUT DE LA VISION

Enfin, en février 2020, un article paru dans *Ophthalmology* confirme la validation du concept chez l'homme. Une étude destinée à tester la sécurité et l'efficacité de l'implant a inclus cinq patients entre novembre 2017 et mai 2018. Tous âgés de plus de 60 ans, ils souffraient d'une DMLA sèche avancée résultant en un scotome absolu et une acuité visuelle inférieure à 20/400. Les chirurgies ont été menées à l'hôpital Rothschild (Paris), et les suites opératoires aux Quinze-Vingts (Paris).**
Sur les 12 mois de suivi, aucun mouvement des implants n'a été observé sous la rétine. De manière rassurante, la vision résiduelle naturelle chez les patients implantés n'a pas baissé, et a même augmenté dans la plupart des cas, sans doute en raison d'effets secondaires positifs de la chirurgie, ou de la rééducation effectuée en post-chirurgie.
Les cinq patients ont également réagi positivement aux tests visuels effectués sur la zone implantée au moment de la stimulation infrarouge – à l'exception d'un patient qui a rapporté quelques perceptions visuelles fantômes. Pour trois d'entre eux, la puce était placée de manière optimale, au centre de cette rétine. Dans ces cas, l'acuité visuelle mesurée était comprise entre 20/460 et 20/550, soit proche du seuil de cécité tel que défini par l'Organisation mondiale de la santé (20/400). C'est entre 10 et 30 % inférieur à l'acuité visuelle théorique de la rétine artificielle. Pour les deux autres patients, les résultats étaient moins bons : 20/800 pour l'un, et aucune réponse aux tests de reconnaissance de lettres pour l'autre.
***« L'un des aspects les plus frappants des observations cliniques réside dans le fait que la vision prosthétique était particulièrement "naturelle" : dès que les patients ont su utiliser les lunettes, les motifs sont apparus dans leur forme correcte immédiatement »,* notent les auteurs.**
Pour expliquer ces résultats très positifs, ils notent également que les patients atteints de DMLA sont sans doute de meilleurs candidats que ceux atteints de rétinopathies pigmentaires, associées à une perte de photorécepteurs sur l'ensemble de la rétine, et pas seulement dans une zone délimitée de son centre. Cette étude importante, mais sur un nombre restreint de patients, fait office de bonne preuve de concept : les patients recouvrent une partie de leur vue perdue, sans perte de la vision périphérique restante et, point important, sans détérioration de l'implant dans le temps, après un an de suivi.

* Prévot P, Gehere K, Arcizet F, et al. Behavioural responses to a photovoltaic subretinal prosthesis implanted in non-human primates. Nat Biomed Eng 2020;4:172-80.
** Palanker D, Le Mer Y, Mohand-Said S, Muqit MMK, Sahel JA. Photovoltaic Restoration of Central Vision in Atrophic Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2020.



Contrairement aux précédents dispositifs, la communication avec Prima se fait donc sans fil. Le traitement vise notamment à transformer les images réelles en images dans l'infrarouge proche. Cette lumière infrarouge, invisible pour l'œil humain, est adaptée pour activer les photodiodes de l'implant, ce qui présente des avantages. Les patients atteints de DMLA disposant encore d'une vision périphérique, il est intéressant de pouvoir la conserver (les lunettes de Prima sont transparentes).

Malgré une lumière infrarouge forte pour la stimulation de l'implant, il n'y a pas non plus de risque d'éblouissement de la vision périphérique naturelle des patients. Visions naturelle et artificielle peuvent être combinées, sans risque de toxicité de cette lumière infrarouge.

PIXELS POUR LIRE

Pour l'instant, Prima propose un dispositif doté de 378 pixels. *« Nous pensons qu'avec 600, il sera possible aux patients de lire, de reconnaître des visages, et de disposer d'une locomotion autonome »,* anticipe Serge Picaud. Et déjà, avec cette définition, des essais menés sur l'homme ont rendu des résultats probants : la plupart des patients implantés, considérés comme aveugles à la suite d'une DMLA sèche, sont désormais capables de reconnaître des lettres de moins de 3 cm, placées à 30 cm de distance. La résolution ne progressera, en revanche, pas autant que celle des capteurs d'appareils photo ou des écrans de télévision : le système se heurtera à un plafond de verre. Pour augmenter la définition d'une image sur un capteur, et donc le nombre de pixels, deux solutions existent : réduire la taille des pixels pour en mettre plus sur le même support, et agrandir le support pour mettre plus de pixels de la même taille. Il serait, technologiquement parlant, possible de réduire la taille des pixels pour en augmenter le nombre. Mais en réduisant trop la taille des alvéoles, elles se retrouveraient dangereusement proches l'une de l'autre, avec un risque de court-circuit. Cette solution est donc limitée.

On pourrait alors agrandir les plaques de silicium pour augmenter le nombre de pixels. Mais, là encore, Prima sera confronté à une autre problématique. *« L'œil est courbe,* rappelle Serge Picaud. *Nous serons donc limités dans l'agrandissement de la plaque. »* La solution pourrait se trouver dans la multiplication des

LA CONCURRENCE DISTANCÉE

Pixium Vision n'est pas la seule entreprise à s'être lancée dans la rétine artificielle. Elle a dû faire face à deux concurrents : Retina Implant et Second Sight.

Retina Implant proposait un implant sous-rétinien composé d'une puce de 3 mm sur 3 mm équipée de 1 500 photodiodes. Le principe reste le même que pour ses concurrents : des photodiodes qui transforment la lumière en courant électrique, avec une originalité : il ne nécessite pas le port de lunettes. Son alimentation et l'amplification du signal électrique exigent néanmoins la présence d'un dispositif externe. L'implant est relié, *via* une nappe, à une bobine extérieure placée derrière l'oreille, et à un boîtier permettant de régler la luminosité et le contraste.

Malheureusement, plusieurs défauts ont conduit à l'arrêt de la production, annoncée à l'issue d'une assemblée générale le 19 mars 2019. Si elle critique des freins à l'innovation et une rigidité d'homologation qui lui ont *« mis des bâtons dans les roues »*, l'entreprise allemande reconnaît des résultats en deçà des attentes. L'implant dispose de 1 500 photodiodes, mais la résolution est en réalité bien moindre, voire pas au rendez-vous, car chacune d'entre elles ne produit pas un pixel indépendant (confusion des stimulations issues d'électrodes voisines). Mais c'est surtout la complexité de la pose du dispositif qui a représenté un frein à sa diffusion : elle nécessitait une chirurgie durant jusqu'à neuf heures – chez des patients souvent âgés – et ne donnait pas de gages de réussite, avec de nombreux échecs plus ou moins inexpliqués. Avec un prix pour les assureurs avoisinant les 100 000 euros, et des risques pour la santé des patients, la solution n'a pas convaincu.

Second Sight a, quant à elle, su convaincre. L'entreprise californienne a inventé un dispositif composé d'une caméra posée sur des lunettes qui récupère les images, les transmet sans fil à un microprocesseur qui traite le signal vidéo, le transmet à son tour à un boîtier attaché autour de l'œil et relié à la matrice d'électrodes fixée sur la rétine. Argus II, de son nom de scène, a reçu une certification européenne dès 2011, et celle de la Food and Drug Administration (FDA) en 2013 pour la rétinite pigmentaire. Mais après l'implantation chez plus de 350 patients – dont certains en France dans le cadre du forfait innovation, aux Quinze-Vingts et aux CHU de Bordeaux et de Strasbourg –, la société a concentré ses activités sur des implants différents, stimulant directement le cortex visuel. Avec ses 60 électrodes, Argus II présentait une résolution trop faible en comparaison de la concurrence, et des distorsions visuelles importantes.

Pixium Vision se retrouve ainsi seule dans la course à l'implant rétinien.

carreaux de silicium implantés dans l'œil. Mais, là encore, pas de miracle facile : *« Placer plusieurs implants est faisable d'un point de vue technique,* confirme Guillaume Buc, directeur de la technologie chez Pixium Vision. *Mais l'intérêt de la rétine artificielle est de compenser les zones touchées par une pathologie. La puce de 2 mm de large est adaptée à la perte de vision centrale qui caractérise la DMLA, mais il paraît difficile de poser plusieurs implants en fonction de l'extension de la tache, ou de réopérer les patients tous les ans en fonction des dégénérescences. On pourrait en revanche imaginer poser plusieurs implants dans le cadre d'une rétinite pigmentaire, qui touche plusieurs zones de la rétine. Il faut encore démontrer que cela fonctionne. »*

« Mais l'important, pour nous et à ce stade, était de démontrer que les patients étaient à nouveau en capacité de voir », souligne Serge Picaud. Une mission accomplie. Reste encore à améliorer le volet clinique. *« La réhabilitation visuelle est une partie importante de notre travail »,* ajoute Guillaume Buc. L'implant adopte les mouvements du reste de la rétine, ce qui rend la prise en main plus facile qu'avec d'autres dispositifs. Mais elle n'est pas complètement naturelle et demande un certain travail. *« C'est l'un des axes de développement important de la société. »*

Pixium Vision mise sur le moyen terme. La *start-up* aimerait engager une commercialisation de son implant rétinien d'ici à 2023. Pour l'instant, Prima a été testé sur l'être humain pour la DMLA. Les patients atteints de dystrophies rétiniennes pourraient également être éligibles.

APPEL AUX DONS

L'Institut de la vision est l'un des pôles de recherche de la Fondation Voir & Entendre, qui suit le régime des fondations reconnues d'utilité publique. Il accepte les dons ! Si vous souhaitez soutenir le développement de la vision artificielle ou, de manière générale, la recherche sur les maladies de la vision, rendez-vous sur idv-don.fr. Pour plus de renseignements : relation-donateur@institut-vision.org.

« Notre objectif est d'obtenir le marquage CE en 2023 »

ENTRETIEN AVEC
GUILLAUME BUC, directeur de la technologie à Pixium Vision

Qu'est-ce qui fait de Prima un dispositif viable comme rétine artificielle ?

Prima a été conçu par le Pr Daniel Palanker *[département d'ophtalmologie de l'université de Stanford aux États-Unis, NDLR],* et Pixium Vision a acheté la licence en 2014. Le défi était de trouver un équilibre entre une puissance de signal limitée pour remplir les conditions de sécurité, et suffisante pour activer les photorécepteurs et pour que l'image projetée se différencie du bruit. C'est ce qui a demandé le plus de développement. La projection de l'image sur l'implant se fait dans des fréquences infrarouges et le signal est modulé dans le temps (à environ 30 Hz), ce qui évite les échauffements mais conserve l'aspect de fluidité. Nous avons désormais montré que les patients implantés ont des perceptions lumineuses structurées, et qu'ils arrivent à reconnaître des lettres. La plus-value de Prima, c'est sa gestion de l'aspect encombrant d'un tel dispositif, lié au traitement du signal et à la gestion de l'énergie : il est miniaturisé et, dans sa dernière version, le dispositif extérieur fournit à la fois le signal et l'énergie pour l'implant, qui fonctionne sans fil.

« NOUS AVONS LA CAPACITÉ D'OBTENIR DES DÉTAILS PLUS FINS GRÂCE À DES ZOOMS NUMÉRIQUES »

Quels ont été les challenges de développement de Prima ?

Ils ont été multiples. Nous devions faire face à des défis au niveau optique et mécanique, tant sur le plan technologique que dans le design pour le dispositif externe ; Prima est en fait un système de réalité augmentée. Nous avons dû également travailler sur le traitement de l'image, qui est extrêmement important. Le challenge étant de faire ressortir l'élément important d'une scène pour le projeter sur l'implant. Ce qui a exigé de développer des technologies utilisant l'intelligence artificielle notamment. Il a fallu travailler au niveau microélectronique aussi, comme pour le dispositif interne. Pour l'implant, en plus de l'aspect technologique, les composantes médicale et chirurgicale ont demandé des développements, afin qu'il soit toléré, non toxique pour l'homme, et posé de manière optimale.

Quelles sont les limites ?

Pour la taille des pixels, nous nous heurtons à une question de seuil de stimulation : pour en augmenter le nombre, il faut pouvoir fournir autant de courant avec des pixels plus petits. Il faut donc qu'ils soient individuellement plus efficaces (en réduisant la surface de chaque pixel, on diminue le nombre de photons captés). Le Pr Palanker continue de travailler avec nous sur la question : les pixels font pour l'instant 100 µm de diamètre, et nous nous sommes fixés comme objectif 20 µm.

Ensuite, en termes d'acuité visuelle, nous pouvons aller plus loin par d'autres moyens. Nous avons la capacité d'obtenir des détails plus fins grâce à des zooms numériques. Le défi est alors de développer un outil qui garantit un confort d'utilisation.

Quelles sont les perspectives pour Pixium Vision ?

Nous allons continuer à développer Prima et à le tester, dans une étude pivot, avec un plus grand nombre de patients. Notre objectif est d'obtenir le marquage CE en 2023 *[qui ouvre les portes de la commercialisation, NDLR].* Pour cela, nous devrons présenter des résultats solides en termes d'acuité visuelle et de types de tâches accessibles. Les critères sont en cours d'élaboration, mais l'idée est de gagner deux lignes sur les tests d'acuité visuelle des patients.

Le projet Prima est ambitieux et extrêmement motivant, et nous avançons dans le développement avec confiance. Une trentaine de personnes sont impliquées, dont la moitié uniquement en recherche et développement...