

Ophthalmologie^{MD}

Conférences scientifiques

MARS/AVRIL 2008
Volume 6, numéro 2

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DU DÉPARTEMENT
D'OPHTALMOLOGIE ET
DES SCIENCES DE LA VISION,
FACULTÉ DE MÉDECINE,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Mise à jour sur la rétinite pigmentaire

PAR TRACEY WONG, MBChB, FRANZCO, ET MICHAEL H BRENT, M.D., FRCSC

La rétinite pigmentaire (RP) se réfère à un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une dégénérescence graduelle des photorécepteurs entraînant des troubles visuels progressifs. Sa prévalence à l'échelle mondiale est d'environ 1 cas pour 4000. Elle se transmet selon le mode autosomique dominant (30 à 40 %), autosomique récessif (50 à 60 %) et lié au chromosome X (5 à 15 %). Les patients peuvent également être des cas isolés sans qu'il y ait de cas connus dans la famille. Plus de 100 formes de RP avec différents génotypes et phénotypes ont été identifiées. L'évolution de la maladie varie parmi les différents sous-types ainsi que parmi différents membres d'une même famille¹. Dans ce numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques*, nous examinerons les signes cliniques, l'étiologie et le diagnostic de la RP ainsi que les options thérapeutiques actuelles et les nouvelles recherches dans le traitement de cette maladie.

Caractéristiques cliniques

Le délai d'apparition et l'évolution de la RP sont extrêmement variables. Une altération de la vision peut être évidente chez le jeune enfant ou elle peut ne devenir apparente qu'à l'âge adulte. L'atteinte est généralement bilatérale et sa gravité est similaire dans chaque œil. Dans les cas extrêmement asymétriques, une étiologie post-infectieuse ou post-traumatique doit être envisagée.

Dans la RP typique, les signes cliniques incluent l'altération de l'adaptation à l'obscurité, la perte progressive de la vision périphérique débutant à la mi-périphérie et ultérieurement, la perte de la vision centrale. Les patients peuvent déclarer souffrir de héméralopie, d'une acuité visuelle périphérique et centrale réduite, d'une vision des couleurs médiocre et de photophobie. Physiologiquement, les bâtonnets sont généralement les premiers photorécepteurs à être affectés, bien que moins fréquemment, les cônes soient les premiers affectés².

L'apparition des symptômes n'est pas nécessairement un indicateur précis du début du processus morbide, étant donné que de nombreux facteurs peuvent être confusionnels et empêcher la reconnaissance de difficultés visuelles. Les patients peuvent n'avoir qu'un champ visuel de 50° et 10 % de cônes restants dans la fovéa et pourtant, ils peuvent ne pas avoir conscience de difficultés dans les tâches quotidiennes. L'acuité visuelle (AV) peut être préservée, même à un stade avancé, si la fonction de la rétine centrale subsiste^{3,4}. La RP liée au chromosome X est la forme la plus évolutive et elle est associée à un handicap visuel grave précocement dans la vie. Certaines femmes porteuses du gène responsable de la RP liée au chromosome X développent également une grave altération de l'AV. Les résultats typiques de l'examen dans la RP sont une pigmentation de la neuro-rétine en forme d'ostéoblastes à la mi-périphérie, un amincissement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et une atrophie rétinienne à la mi-périphérie et à la périphérie distale, une pâleur de la tête du nerf optique due à la gliose, et l'atténuation des artérioles rétinieniens (figure 1). Les manifestations plus tardives incluent une cataracte corticale et sous-capsulaire postérieure et un œdème maculaire cystoïde (OMC)¹.

RP syndromique

La RP survient généralement de façon isolée. Cependant, elle fait partie d'un syndrome dans 20 à 30 % des cas et un diagnostic d'affections systémiques associées peut avoir des implications médicales majeures. La forme syndromique la plus fréquente est le syndrome de Usher, dans lequel la RP est associée à une déficience auditive. D'autres formes syndromiques importantes de RP incluent le syndrome de Bardet-Biedl (qui peut être associé à une obésité, une déficience intellectuelle, une polydactylie, un hypogonadisme et une maladie rénale), le syndrome de Kearns-Sayre (avec des anomalies cardiaques pouvant entraîner des arythmies menaçant la vie) et la céréoïde-lipofuscinose neuronale (entraînant des problèmes neurologiques, tels que des convulsions et une détérioration mentale).

Marqueurs génétiques

Depuis que le premier gène responsable de la RP a été identifié en 1990, les connaissances dans ce domaine se sont accumulées rapidement. Jusqu'à présent, plus de 100 gènes responsables de la dégénérescence rétinienne ont été identifiés, et de ce nombre 45 gènes sont attribués à la RP. Ces gènes représentent environ 60 % des gènes responsables de la RP, mais les 40 % restants sont inconnus.

Disponible sur Internet à : www.ophtalmologieconferences.ca



FACULTY OF MEDICINE
University of Toronto



Département
d'ophtalmologie et des
sciences de la vision

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Jeffrey Jay Hurwitz, M.D., Rédacteur
Professeur et président

Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche

The Hospital for Sick Children

Elise Heon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital

Jeffrey J. Hurwitz, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Princess Margaret Hospital

(Clinique des tumeurs oculaires)
E. Rand Simpson, M.D.
Directeur, Service d'oncologie oculaire

St. Michael's Hospital

Alan Berger, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Sunnybrook Health Sciences Centre

William S. Dixon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

University Health Network

Toronto Western Hospital Division
Robert G. Devenyi, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

**Faculté de médecine
Université de Toronto**
60 Murray St.
Bureau 1-003
Toronto (Ontario) M5G 1X5

Le contenu rédactionnel d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto.

Figure 1 : Cliché du fond de l'oeil droit d'un patient atteint de rétinite pigmentaire (RP) montrant un disque optique d'une pâleur cirreuse, un rétrécissement des artérioles et une pigmentation des spicules osseux



Trois gènes sont collectivement responsables d'environ 30 % de tous les cas. Le gène de la rhodopsine (RHO) est le premier gène majeur de la RP identifié et le RHO est responsable d'environ 25 % des cas de RP autosomique dominante. Le gène Usher 2A (USH2A) cause environ 20 % des cas de RP autosomique récessive et le gène régulateur de la guanosine triphosphatase (GTPase) est responsable d'environ 70 % des cas de RP liée au chromosome X. La plupart des autres gènes identifiés ne sont responsables que d'une faible proportion des cas. *Retinal Information Network* (RetNet) et *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) sont d'excellentes sources de listes actualisées de gènes¹.

La majorité des gènes responsables de la RP affectent les éléments de la cascade de la phototransduction dans le photorécepteur de type bâtonnet. Dans le gène RHO uniquement, on a constaté environ 70 mutations différentes qui modifient de diverses façons la fonction de sa protéine. Une autre série de gènes codent pour les protéines structurales dans les cellules bâtonnets et incluent le gène de la dégénérescence rétinienne lente/périphérique et la protéine 1 au niveau du segment externe des bâtonnets (ROM1). Les gènes du développement interviennent également (p. ex. le gène CRX (cone-rod homeobox) dans le développement de la dégénérescence de type cône-bâtonnet.

Les mécanismes moléculaires par lesquels ces mutations causent la mort des bâtonnets n'ont pas été totalement élucidés, mais la voie commune finale est l'apoptose. Bien que de nombreuses voies aient été impliquées, on a suggéré que la réduction du taux de calcium qui en résulte est un facteur déclenchant l'apoptose. On n'a pas encore élucidé pourquoi les cônes meurent, mais une hypothèse suggère que la mort des bâtonnets entraîne un taux élevé d'oxygène et ultérieurement, des dommages oxydatifs aux cônes. Cela représente une cible possible pour la recherche de traitements, car si les cônes pouvaient être sauvegardés, on pourrait alors préserver la vision utile⁶⁻⁸.

Examens subjectifs

Vision des couleurs : Les tests de vision des couleurs fournissent des informations utiles sur la fonction des cônes. Le test D-15 de Farnsworth est un indice sensible qui peut détecter une atteinte précoce des cônes fovéolaires. Les planches d'Ishihara couramment utilisées sont moins utiles dans la RP, car elles détectent les anomalies congénitales de

type rouge-vert plutôt que l'anomalie des cônes sensibles au bleu (tritanopie acquise) qui peut apparaître chez les patients atteints de RP.

Sensibilité au contraste : On observe également une perte de la sensibilité au contraste dans la RP qui peut être évaluée à l'aide de la charte de sensibilité au contraste de Pelli-Robson.

Champs visuels : Les patients atteints de RP ont généralement des champs visuels anormaux, avec des scotomes à la périphérie dont la taille augmente avec la perte progressive des photorécepteurs. À un stade avancé de la maladie, il ne reste aux patients qu'un petit flot de vision centrale et de petits îlots isolés de vision à la périphérie distale. La périmétrie de Goldmann est le test de choix pour évaluer les limites des champs visuels dans la RP, car il produit habituellement les résultats les plus fiables et reproductibles. L'examen du champ visuel peut être réalisé avec un périmètre de Humphrey en utilisant les programmes 24-2 ou 10-2, mais la détermination du degré restant du champ de vision centrale n'est pas aussi précise avec ce test¹.

Examens objectifs

Électrophysiologie : Le test électrophysiologique est la mesure objective de choix de la fonction rétinienne. Il est également utile pour établir un diagnostic et un sous-typage précis, une évaluation de la gravité, la surveillance de la vitesse d'évolution et la détermination des effets du traitement et la détermination du statut génotypique du patient. L'électrorétinogramme de type champ complet (ffERG) reflète la somme des réponses de toute la rétine. Le degré relatif de l'altération des ERG scotopique et photopique permet de différencier les atteintes de type bâtonnets-cônes et des atteintes de type cônes-bâtonnets. C'est un indicateur pronostique utile. L'atteinte de type bâtonnets-cônes est habituellement plus grave, avec une perte éventuelle de la vision marquée, tandis que l'atteinte de type cônes-bâtonnets touche précocement la vision centrale et tardivement la vision périphérique, et le pronostic visuel est habituellement meilleur.

Chez les patients atteints de RP, l'ERG montre une amplitude réduite des ondes a et b, et un retard dans les temps implicites des pics (intervalle de temps entre le stimulus par flash et la réponse maximale). L'ERG est sensible à une légère altération des photorécepteurs ; l'amplitude de l'onde b des bâtonnets est diminuée même au stade précoce de la maladie. Le temps implicite prolongé est utile pour distinguer ces patients de ceux atteints de maladies sectorielles ou stationnaires, qui ont un temps implicite normal⁹.

Au stade avancé, le ffERG peut ne pas être suffisamment sensible pour détecter une réponse résiduelle minimale de la rétine centrale. L'ERG multifocal (mfERG) et le potentiel évoqué visuel multifocal (mfVEP) permettent une stimulation localisée de la rétine, et la mesure et la cartographie localisées de la réponse rétinienne. Le mfVEP mesure les réponses corticales à la stimulation de régions localisées de la rétine et permet de distinguer la fonction rétinienne de la dysfonction des voies visuelles. Les deux mesures sont utiles dans l'évaluation et la surveillance de la fonction résiduelle de la rétine centrale et du champ visuel central résiduel^{10,11}. Le statut de porteur de la RP liée au chromosome X peut être détecté chez environ 80 % des porteurs examinés au moyen du ffERG et d'un examen clinique ophtalmologique. Chez les porteuses, on note souvent un allongement du temps implicite de l'onde b des cônes en réponse à une stimulation lumineuse intermittente de 30 Hz. Les mfERG sont également utiles chez les porteuses de la RP liée au chromosome X, qui présentent souvent des zones éparses de dysfonction rétinienne, et dans

ces petites zones localisées, la fonction de la rétine peut être évaluée par un mfERG. Chez les enfants que l'on soupçonne être atteints de RP ou d'autres affections systémiques associées, l'électrophysiologie permet un diagnostic plus précoce et l'identification de problèmes visuels qui peuvent suggérer la nécessité d'une évaluation systémique¹⁰.

Tomographie à cohérence optique (TCO) : La TCO est devenue un outil important pour évaluer l'architecture rétinienne *in vivo* dans un certain nombre de maladies de la rétine. Dans la RP, la perte des photorécepteurs entraîne un amincissement de la rétine qui peut être démontré au moyen de la TCO à résolution standard. Récemment la TCO à ultra haute résolution a permis la visualisation et la mesure de l'EPR et de la couche des photorécepteurs de façon plus détaillée. En outre, l'épaisseur du tissu fovéal des photorécepteurs est corrélée à l'AV. La TCO est également utile dans la prise en charge et la surveillance des patients atteints d'OMC, et elle est plus sensible que l'angiographie à la fluorescéine pour évaluer les changements¹².

Dépistage génétique : La plupart des cas de RP peuvent être diagnostiqués sur la base d'une évaluation clinique, mais de nombreux phénotypes sont très similaires. Le dépistage génétique peut confirmer le diagnostic au niveau moléculaire et fournir un pronostic visuel, identifier les porteurs et confirmer un diagnostic prénatal. Actuellement, le dépistage génétique complet est coûteux, long et nécessite du personnel. De plus, le dépistage génétique sur une base clinique n'est possible que pour un petit nombre de maladies oculaires héréditaires et dans le monde, il n'est accessible que par l'intermédiaire de quelques laboratoires. Plutôt que de rechercher toutes les mutations possibles, une approche consiste à commencer les recherches par les gènes de la RP qui subissent fréquemment des mutations : RHO, RPGR et USH2A. Récemment, les techniques des microarrays ou « puces géniques » ont été élaborées pour identifier les mutations connues chez des patients atteints de la RP autosomique dominante, autosomique récessive et liée au chromosome X ainsi que de la dystrophie maculaire de Stargardt, de dystrophie de type cônes-bâtonnets et d'amaurose congénitale de Leber. Le dépistage au moyen de ces puces géniques est plus rapide (env. 4 heures par patient), moins coûteux (environ 150 à 200 \$US) et peut être actualisé à mesure que des « puces » pour de nouveaux gènes et de nouvelles mutations deviennent disponibles¹³.

Prise en charge de la RP

Actuellement, il n'existe pas de cure pour la RP. La prise en charge inclut la surveillance de l'évolution de la maladie, le traitement des pathologies associées (p.ex. cataracte et OMC) et la fourniture d'aides optiques pour la basse vision. Cependant, trois formes syndromiques sont particulièrement importantes, car elles peuvent être potentiellement traitées par des modifications alimentaires spécifiques et des suppléments nutritionnels. L' α - β -lipoprotéïnémie (syndrome de Bassen-Kornzweig) nécessite des doses orales élevées de vitamine A. Le déficit en phytanoyl acide (maladie de Refsum) nécessite la restriction de l'apport d'acide phytanique. Le déficit isolé familial en vitamine E (déficit en protéine de transport de l'alpha-tocophérol) nécessite un traitement par la vitamine E¹⁴.

La cataracte apparaît généralement à un plus jeune âge chez les patients atteints de la RP, comparativement à la population générale. Elle se présente comme une opacité corticale et sous-capsulaire postérieure et peut entraîner une incapacité disproportionnée dans la RP au stade avancé lorsqu'il ne reste qu'un petit îlot de vision centrale. Mis à part les risques

généraux de la chirurgie de la cataracte, des facteurs additionnels doivent être pris en considération chez ces patients, incluant : un risque accru de lésion rétinienne phototoxique durant la chirurgie, un risque de 10 à 15 % plus élevé d'œdème maculaire postopératoire et le risque d'une opacification corticale capsulaire postérieure et d'une contraction capsulaire antérieure plus marquées. Dans une étude rétrospective menée auprès de 89 patients atteints de la RP dont le champ visuel central était $< 10^\circ$ subissant une chirurgie de la cataracte, l'AV s'est améliorée d'environ 75 %, et 96 % des patients ont rapporté une amélioration fonctionnelle des symptômes visuels, incluant la réduction de l'éblouissement¹⁵.

L'OMC est une autre complication reconnue de la RP entraînant une AV réduite. On pense qu'il serait dû à une dysfonction de l'EPR ou à une petite fuite vasculaire rétinienne. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux (p. ex. l'acétazolamide) sont le traitement le plus efficace. Cependant, ces médicaments sont souvent limités par leurs effets secondaires systémiques importants et certains yeux sont réfractaires au traitement. Des études utilisant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique topique, le dorzolamide, 3 fois/jour, ont démontré son efficacité pour réduire significativement l'OMC chez la plupart des patients. Cependant, on a observé un phénomène de rebond ou une aggravation avec un traitement continu chez environ 30 % des patients¹⁶. D'autres thérapies proposées incluent la photo-coagulation au laser, les corticostéroïdes systémiques, la vitrectomie par la pars plana et la dissection de la membrane hyaloïde postérieure, l'ablation de la membrane limitante interne (MLI) postérieure et le tamponnement par gaz. Récemment, des études ont examiné l'utilisation de stéroïdes intravitréens et des anti-facteurs de croissance vasculaire endothéliale (anti-VEGF). Les résultats ont été variables. À l'instar des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, une amélioration anatomique n'est pas nécessairement corrélée à une amélioration de l'AV et l'effet peut être temporaire¹⁷⁻¹⁹.

L'évaluation de la basse vision fait partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de la RP. Les aides optiques de basse vision peuvent optimiser la vision résiduelle et améliorer la qualité de vie. Les télescopes, les loupes manuelles et sur pied, les appareils électroniques et le contrôle du niveau d'éclairage ont été bénéfiques. Chez les patients atteints de la RP dont le champ visuel est $< 10^\circ$, l'ajout de prismes dans les verres de lunettes peut augmenter le champ visuel et offrir des bénéfices notables pour ce qui est de l'orientation spatiale du patient²⁰. Les patients souffrant d'héméralopie significative ont une orientation et une mobilité réduites sous faible éclairage. Des études indiquent que chez ces patients, des lunettes de vision nocturne (LVN) pourraient être bénéfiques. Les LVN sont des lunettes de type visière dotées d'une caméra intégrée qui enregistre les images du milieu environnant. La luminosité des images est amplifiée et celles-ci sont présentées en temps réel sur deux écrans noir et blanc situés en face des yeux. La plupart des patients qui utilisent des LVN rapportent une amélioration de leur mobilité et de leur orientation, ainsi qu'une plus grande indépendance de leur part, tant après une courte période d'utilisation (5 semaines) que lorsqu'ils sont questionnés à nouveau après deux ans d'utilisation²¹.

Recherches actuelles

La recherche actuelle est orientée vers le ralentissement de l'évolution de la maladie et la restitution de la fonction visuelle. Les stratégies incluent les suppléments de vitamines et d'antioxydants, la thérapie génique et l'utilisation de prothèses rétinienne.

Suppléments de vitamines et d'antioxydants : La vitamine A est essentielle pour la formation de la rhodopsine sensible à la lumière dans le segment externe des photorécepteurs. L'utilisation systématique de la vitamine A chez les patients atteints de RP demeure controversée. Les patients ne notent pas d'amélioration de la vision à court terme, mais la consommation de palmitate de vitamine A à haute dose peut ajouter des années supplémentaires de vision au cours de la vie. Une étude clinique avec répartition aléatoire menée auprès de 601 patients atteints de RP a comparé l'administration quotidienne de vitamine A à haute dose, l'administration quotidienne de vitamine E à haute dose, l'association des deux ou à des éléments traces des deux, pendant 4 à 6 ans²². Dans cette étude, les auteurs ont constaté que le groupe recevant le palmitate de vitamine A à haute dose (15 000 UI) a révélé une baisse significativement plus lente de la perte de vision comparativement aux autres groupes. Ils ont également noté que la vitamine E seule avait un effet négatif important. Le palmitate de vitamine A n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou chez celles qui prévoient être enceintes en raison du risque associé plus élevé d'anomalies congénitales. Les enfants âgés de moins de 18 ans et les patients atteints de formes moins fréquentes de RP n'ont pas été inclus dans l'étude et par conséquent, les constatations faites dans cette étude ne s'appliquent pas à eux. Les patients qui reçoivent de la vitamine A à haute dose doivent faire régulièrement l'objet d'un dosage sérique des enzymes hépatiques et de la vitamine A. Les patients âgés doivent également faire l'objet d'une surveillance des facteurs de risque d'ostéoporose, étant donné que le risque de fractures de la hanche est légèrement accru chez les femmes ménopausées et chez les hommes âgés de plus de 49 ans.

L'acide docosahexaénoïque (DHA) est un acide gras oméga-3. C'est une composante lipidique majeure des membranes contenant la rhodopsine et des opsines de cônes des cellules photoréceptrices. On observe de plus faibles concentrations de DHA chez les patients atteints de la RP. Deux études indépendantes qui examinaient des suppléments de DHA oraux n'ont démontré aucun bénéfice évident, bien que chez les patients ayant les taux de DHA les plus élevés, la dégénérescence rétinienne ait été la plus lente^{23,24}.

Les antioxydants ont également été proposés comme traitement potentiel de la RP. Cette proposition est fondée sur l'hypothèse notée antérieurement que les bâtonnets sont une source majeure d'utilisation d'oxygène dans la rétine et la perte étendue des bâtonnets entraîne une augmentation du taux d'oxygène dans la rétine périphérique, causant possiblement un dommage oxydatif aux cônes. Des études de modèles murins de la RP indiquent qu'après la mort des bâtonnets, on note la mort progressive des cônes due à un dommage oxydatif. Par conséquent, un traitement aux antioxydants pourrait avoir des effets bénéfiques en ralentissant la dégénérescence de ces cellules. Divers antioxydants ont été étudiés incluant la lutéine, la zéaxanthine, l'acide alpha-lipoïque, la forme réduite de la L-glutathione, l'alphatocophérol, l'acide ascorbique et le manganèse (Mn) (III) de la tétrakis porphyrine (MnTBAP). D'autres recherches sont nécessaires pour déterminer si les antioxydants sont efficaces et dans ce cas, quelles doses, associations

et voies d'administration seraient bénéfiques chez les humains^{25,26}.

Thérapie génique : Le recours à la thérapie génique dépend du type de mutation. Les maladies transmises de façon récessive surviennent généralement de mutations de gènes qui éliminent la protéine encodée et peuvent faire l'objet d'une thérapie de remplacement des gènes défectueux. L'un de ces gènes est le RPE65, qui code une isomérase dans l'EPR pour produire le 11-cis-rétinal. Sans cette enzyme, les photorécepteurs semblent survivre longtemps après une grave perte de vision et peuvent devenir à nouveau fonctionnels avec l'ajout de 11-cis-rétinal ou d'un photopigment apparenté. Des études sur l'injection sous-rétinienne de vecteurs de virus adéno-associé contenant le gène RPE65 ont démontré un certain succès chez des souris et des chiens, et d'autres remplacements de gènes ont été un succès dans divers modèles animaux de formes génétiquement identifiées.

Les mutations transmises sur le mode dominant tendent à modifier la séquence d'acides aminés transcrite et entraînent des variants anormaux de la protéine encodée. Une approche thérapeutique est la thérapie d'inactivation des gènes. Les expériences actuelles incluent la thérapie génique basée sur l'action du ribozyme ou sur l'acide ribonucléique (ARN) interférence pour inactiver ou réduire l'expression d'allèles dominants spécifiques^{27,28}.

Traitements neuroprotecteurs : Les traitements neuroprotecteurs qui affectent les voies biochimiques secondaires ont été explorés au moyen de facteurs neurotrophiques comme agents thérapeutiques potentiels. L'un d'eux, le facteur neurotrophique ciliaire (CNTF), s'est montré efficace pour ralentir la dégénérescence rétinienne dans au moins 13 modèles animaux. Par conséquent, une étude de phase I a été menée auprès de patients atteints profondément de la RP²⁹. Dans cette étude, un dispositif biologique à libération lente a été implanté chirurgicalement par voie intravitréenne consistant en des cellules encapsulées transfectées avec le gène humain codant pour le CNTF. Trois des 7 patients ont obtenu une amélioration de 2 à 3 lignes sur les cartes d'acuité de Snellen utilisées pour évaluer l'acuité visuelle au bout de 6 mois. Bien que cette étude n'ait pas eu la puissance nécessaire pour permettre une conclusion sur l'efficacité clinique, elle a soulevé deux points d'intérêt. Tout d'abord, le CNTF non seulement ralentit la dégénérescence rétinienne, mais pourrait également améliorer l'AV en générant une activité métabolique suffisante dans les cônes endommagés pour leur permettre de rétablir leur action et de contribuer à la fonction visuelle. Ensuite, les implants de cellules encapsulées représentent un système d'administration sûr, efficace et soutenu. Un avantage offert par ce système d'administration par rapport aux méthodes d'administration conventionnelles est sa capacité à synthétiser et à libérer la protéine *in situ*. La protéine est plus puissante que les facteurs recombinants purifiés et par conséquent, les doses nécessaires sont réduites. De plus, on peut obtenir des concentrations adéquates dans un site cible approprié et grâce aux propriétés de barrière du cerveau et des yeux, la toxicité systémique potentielle est minimisée. Enfin, les implants peuvent également être retirés, ce qui accroît leur innocuité³⁰. D'autres groupes ont conçu des dispositifs implantables basés sur la stimulation rétinienne avec un

neurotransmetteur, le glutamate. La recapture du glutamate doit être bien régulée en raison de son effet excitotoxique lorsqu'en excès^{31,32}.

Transplants rétiniens : Divers groupes ont étudié la greffe rétinienne de photorécepteurs, d'EPR, et de cellules souches pendant près de deux décennies. Un progrès important dans la recherche sur la transplantation rétinienne a été le développement du modèle de la RP chez le porc transgénique pour la rhodopsine, qui impliquait la mutation de la rhodopsine, Pro347Leu, décrite pour la première fois en 1997³³. On a constaté que les transplants de tissu de donneurs de neurorétine néonatale et récemment foétale survivaient et maintenaient des photorécepteurs morphologiquement normaux jusqu'à 6 mois lorsqu'ils étaient placés dans l'espace sous-rétinien avec la polarité appropriée³⁴. La greffe d'EPR chez un patient a entraîné une légère augmentation de l'AV et une étude de phase II est en cours.

Bien que l'on ait démontré que les cellules souches peuvent se différencier en cellules qui expriment des marqueurs spécifiques de la rétine, les tentatives antérieures de greffes de cellules souches issues du cerveau et de la rétine dans une rétine adulte n'ont pas réussies. L'année dernière, MacLaren et coll³⁵ ont rapporté l'utilisation d'un modèle murin. Si les cellules de donneurs sont prélevées de la rétine en développement à un moment coïncidant avec le pic de la genèse des bâtonnets, c'est-à-dire au stade des précurseurs immatures des bâtonnets à la phase post-mitotique, ces cellules transplantées sont capables de s'intégrer, de se différencier en bâtonnets, de former des connexions synaptiques fonctionnelles et d'améliorer la fonction visuelle. Cela suggère que la transplantation de photorécepteurs de type bâtonnet pourrait être un succès, si l'on utilise la phase ontogénétique optimale des cellules du donneur³⁴.

Prothèses rétiniennes : La RP cause la cécité par la dégénérescence progressive de la rétine externe. Des examens lors d'autopsie de patients atteints de RP ont révélé que bien que jusqu'à 95 % de la couche de photorécepteurs de la rétine externe puissent être perdus, 80 % de la couche nucléaire interne et 30 % de la couche de cellules ganglionnaires peuvent être épargnés^{31,36}. Au cours de la dernière décennie, la mise en point de dispositifs prothétiques qui stimulent électriquement la rétine, le nerf optique ou le cortex visuel a été un domaine de recherche majeur. La stimulation électrique de la couche de fibres nerveuses rétiniennes et de la rétine externe a produit des phosphènes chez les êtres humains et des VEP dans des modèles animaux de dégénérescence rétinienne. Sur la base de ces observations, plusieurs groupes ont mis au point des prothèses qui évitent les photorécepteurs et stimulent les neurones intacts restants pour rétablir la vision. Les deux approches en développement sont les implants sous-rétiens et les implants épirétiens^{36,37}.

Implants sous-rétiens : Les implants sous-rétiens sont placés entre l'EPR et la couche externe de la rétine, soit par une approche intraoculaire par une incision dans la rétine (*ab interno*) soit par une incision dans la sclère, la couche choriocapillaire et l'EPR (*ab externo*). Cet implant est formé de multiples petites photodiodes ou électrodes qui agissent comme des photorécepteurs artificiels absorbant la lumière et la convertissant en une réponse

électrique croissante, qui stimule ensuite les cellules nerveuses adjacentes (p. ex les cellules bipolaires ou horizontales)^{31,38-40}.

Dans une étude de phase II, Chow et coll³⁷ ont implanté des prothèses sous-rétiennes à des patients atteints de la RP. Ils ont rapporté l'innocuité de ces prothèses et la restitution de la fonction visuelle de 6 yeux chez 6 patients à qui l'on avait implanté une rétine de silicone artificielle (ASR) sous la forme d'une puce pendant une période de suivi de 6 à 18 mois. L'ASR était une puce semi-conductrice de 2 mm de diamètre et de 2 µm d'épaisseur composée d'environ 5000 microphotodiodes fixées à des microélectrodes stimulées par la lumière incidente. Les puces ont été bien tolérées sans problème d'innocuité et une amélioration visuelle subjective a été rapportée par tous les patients, incluant la perception de l'éclat, du contraste, des couleurs, du mouvement, des formes et la dimension du champ visuel. On notera que quelques patients ont également rapporté une augmentation du champ visuel loin du site d'implantation de la puce 1 à 2 semaines après l'implantation, ce qui indique que l'implant seul ou couplé à la stimulation électrique de faible intensité, a eu un effet neurotrophique indirect généralisé, ce qui a amélioré l'état de la rétine et la fonction visuelle.

Implants épirétiens : Les implants épirétiens sont habituellement plus complexes, car ils nécessitent généralement des dispositifs d'imagerie externes et une source d'alimentation. L'unité externe convertit la lumière ambiante ou les images en un signal électrique qui est transmis à une puce réceptrice à l'intérieur de l'œil. Le récepteur transmet le signal à une autre puce à électrodes à microcontact implantée sur la surface interne de la rétine qui génère des impulsions électriques stimulant les cellules ganglionnaires rétiniennes. Chaque électrode représente une région spécifique du champ visuel^{31,38-40}.

La première prothèse épirétienne fonctionnelle permanente a été implantée par Humayun et coll⁴¹ et rapportée en 2003. Au cours des 10 premières semaines suivant l'implantation, le sujet aveugle a pu percevoir des phosphènes après la stimulation d'une puce à électrodes (4 × 4 pixels) couplée à la rétine et par conséquent, détecter la présence ou l'absence de la lumière ambiante ou de mouvement et reconnaître des formes simples.

Ces dispositifs ont été implantés chez d'autres patients. Dans une étude menée aux États-Unis (É.-U.), un prototype de stimulateur épirétien a été implanté de façon permanente chez 3 patients atteints de la RP grave (1 sans perception de la lumière, 2 avec perception de la lumière seulement) pendant 7 à 18 mois. Le prototype a été implanté dans l'œil ayant la moins grande sensibilité à la lumière. La prothèse consistait en un dispositif de stimulation intraoculaire qui comprenait 16 électrodes de platine disposées 4 × 4, qui étaient implantées sur la surface épirétienne et connectées par un câble 16 fils à un système de caméra ou à une interface ordinateur dans un boîtier électronique implanté chirurgicalement dans l'os temporal. Ces sujets ont obtenu de meilleurs résultats que le hasard dans 83 % des tests effectués dans un environnement contrôlé. Ces tests consistaient à localiser et à compter des objets, à différencier 3 objets, à déterminer l'orientation d'une lettre majuscule L et à identifier 4 directions d'un objet en mouvement⁴².

La recherche sur ces prothèses fait encore face à des difficultés importantes qui doivent être résolues. Les prothèses doivent être tolérées dans l'oeil pendant des décennies sans provoquer de rejet, d'infection, d'inflammation, de néovascularisation, de décollement de rétine, de migration ou d'érosion³⁸. Il faut espérer qu'en augmentant le nombre d'électrodes, les futurs implants permettront une plus grande résolution et des types de stimulation de plus en plus complexes. Des prothèses comprenant 32, 60 et 100 électrodes ont déjà été mises au point. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a donné son approbation pour qu'une étude clinique sur un implant de seconde génération comprenant 60 électrodes soit réalisée. L'objectif actuel est d'implanter une prothèse rétinienne à haute résolution comportant 1000 électrodes dans un dispositif de 5 × 5 mm et offrant la possibilité de restituer une fonction visuelle suffisante pour reconnaître les visages et pour lire³¹.

Les chercheurs dans le domaine de l'ophtalmologie orientent leurs recherches vers des vecteurs technologiques et génétiques pour le traitement de la RP. Les deux disciplines fournissent des approches extrêmement intéressantes et prometteuses visant à ralentir l'évolution de la perte de vision et à restituer la fonction visuelle dans cette maladie dévastatrice.

Remerciements : Les auteurs désirent remercier la Saul Wagman Family Foundation pour l'aide qu'elle a apportée à la publication de cet article.

Références

- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;368(9549):1795-1809.
- Birch DG, Anderson JL, Fish GE. Yearly rates of rod and cone functional loss in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology*. 1999;106(2):258-268.
- Szyk JP, Seiple W, Fishman GA, Alexander KR, Grover S, Mahler CL. Perceived and actual performance of daily tasks: relationship to visual function tests in individuals with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2001;108(1):65-75.
- Holopigian K, Greenstein V, Seiple W, Carr RE. Rates of change differ among measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1996;103(3):398-405.
- Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(2):151-158.
- Doonan F, Donovan M, Cotter TG. Activation of multiple pathways during photoreceptor apoptosis in the rd mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(10):3530-3538.
- Campochiaro PA. Seeing the light: new insights into the molecular pathogenesis of retinal diseases. *J Cell Physiol*. 2007;213(2):348-354.
- Fain GL. Why photoreceptors die (and why they don't). *BioEssays*. 2006;28(4):344-354.
- Berson EL. Long-term visual prognoses in patients with retinitis pigmentosa: the Ludwig von Sallmann lecture. *Exp Eye Res*. 2007;85(1):7-14.
- Andreasson S. Developments in molecular genetics and electrophysiology in inherited retinal disorders. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(2):161-168.
- Granse L, Ponjavic V, Andreasson S. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual fields. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(6):701-706.
- Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):945-952.
- Koenekoop RK, Lopez I, den Hollander AI, Allikmets R, Cremers FP. Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: benefits, dilemmas and solutions. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35(5):473-485.
- Grant CA, Berson EL. Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41(1):103-110.
- Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(8):936-938.
- Grover S, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):850-858.
- Scorolli L, Morara M, Meduri A, et al. Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(6):759-764.
- Melo GB, Farah ME, Aggio FB. Intravitreal injection of bevacizumab for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(4):461-463.
- Kim JE. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Retina*. 2006;26(9):1094-1096.
- Somani S, Brent MH, Markowitz SN. Visual field expansion in patients with retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol*. 2006;41(1):27-33.
- Hartong DT, Kooijman AC. Night-vision goggles for night-blind subjects: subjective evaluation after 2 years of use. *Ophthalmol Physiol Opt*. 2006;26(5):490-496.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111(6):761-772.
- Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):704-718.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(9):1297-1305.
- Sanz MM, Johnson LE, Ahuja S, Ekstrom PA, Romero J, van Veen T. Significant photoreceptor rescue by treatment with a combination of antioxidants in an animal model for retinal degeneration. *Neuroscience*. 2007;145(3):1120-1129.
- Komeima K, Rogers BS, Lu L, Campochiaro PA. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(30):11300-11305.
- Bok D. Contributions of genetics to our understanding of inherited monogenic retinal diseases and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(2):160-164.
- Chaum E, Hatton MP. Gene therapy for genetic and acquired retinal diseases. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(5):449-469.
- Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intra-ocular implants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(10):3896-3901.
- Bird A. How to keep photoreceptors alive. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(7): 2033-2034.
- Weiland JD, Liu W, Humayun MS. Retinal prosthesis. *Ann Rev Biomed Eng*. 2005;7:361-401.
- Cohen ED. Prosthetic interfaces with the visual system: biological issues. *J Neural Eng*. 2007;4(2):R14-R31.
- Petters RM, Alexander CA, Wells KD, et al. Genetically engineered large animal model for studying cone photoreceptor survival and degeneration in retinitis pigmentosa. *Nat Biotechnol*. 1997;15(10):965-970.
- Ghosh F, Engelsberg K, English RV, Petters RM. Long-term neuroretinal full-thickness transplants in a large animal model of severe retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(6):835-846.
- MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A, et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature*. 2006;444(7116):203-207.
- Asher A, Segal WA, Baccus SA, Yaroslavsky LP, Palanker DV. Image processing for a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007;54(6):993-1004.
- Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):460-469.
- Schanze T, Hesse L, Lau C, et al. An optically powered single-channel stimulation implant as test system for chronic biocompatibility and biostability of miniaturized retinal vision prostheses. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007;54(6):983-992.
- Loewenstein JI, Montezuma SR, Rizzo JF. Outer retinal degeneration – an electronic retinal prosthesis as a treatment strategy. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(4):587-596.
- Sachs H, Gabel VP. Retinal replacement – the development of microelectronic retinal prostheses – experience with subretinal implants and new aspects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(8):717-723.
- Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, et al. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res*. 2003;43(24):2573-2581.
- Yanai D, Weiland JD, Mahadevappa M, Greenberg RJ, Fine I, Humayun MS. Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):820-827.

La D^{re} Wong et le D^r Brent déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cet article.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Ophtalmologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Ophtalmologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le professeur Pierre Lachapelle, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Ophthalmics

© 2008 Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, seul responsable du contenu de cette publication. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto. ^{MD}Ophtalmologie – Conférences scientifiques est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration d'un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Ophtalmologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements d'ordonnance approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale se consacre à l'avancement de l'éducation médicale continue de niveau supérieur.