



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SERVICE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

Rapport d'évaluation technologique

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation et information des publics
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

1. L'équipe	3
2. Texte court	4
3. Préambule	8
4. Présentation de la technologie	9
4.1. Pathologie concernée	9
4.2. Le dispositif	9
4.3. L'acte	12
4.4. L'encadrement	19
5. Analyse des données	20
5.1. Recherche documentaire	20
5.2. Prise en charge à l'étranger	20
5.3. Efficacité/Sécurité	21
5.4. Matéiovigilance	23
5.5. Données à venir	23
6. Avis des experts	24
6.1. Comptes rendus d'audition	24
6.2. Position du groupe de travail	24
7. Place dans la stratégie thérapeutique	30
8. Estimation de la population cible	31
9. Conclusion sur le SA et l'ASA	32
Annexe 1 – Echelles d'acuité visuelle	33
Annexe 2 - Recherche documentaire	34
Annexe 3 – Résumé tabulé	38
Annexe 4 – Questionnaire posé au Professeur José-Alain SAHEL	51
Annexe 5 – Questionnaire posé au Président de l'association de patients Rétina France, Eric MOSER	62

Annexe 6 – Constitution du groupe de travail	65
Références	71

Documents associés à l'évaluation

Avis de la CNEDiMTS	73
AVIS N° 2012.0047/AC/SEAP du 12 décembre 2012 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à l'acte de « Pose d'une prothèse épirétinienne »	81
AVIS N° 2012.2012.0048/AC/SED du 12 décembre 2012 du Collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la prise en charge temporaire et dérogatoire de la prothèse épirétinienne ARGUS II et des actes inhérents à son implantation par la mise en œuvre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale	82

1. L'équipe

Ce dossier a été réalisé par Elodie VELZENBERGER (chef de projet, service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 38 28, e-mail : e.velzenberger@has-sante.fr) avec la collaboration d'Aurélie GAREL PACULL (chef de projet, service évaluation des actes professionnels, tél : 01 55 93 71 13, e-mail : a.pacull@has-sante.fr) et de Marc GUERRIER (chef de projet, service évaluation des actes professionnels, tél : 01 55 93 71 18, e-mail : m.guerrier@has-sante.fr).

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Aurélien DANCOISNE et Laurence FRIGERE.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Hélène DE TURCKHEIM (tél. : 01 55 93 37 63, e-mail : h.deturckheim@has-sante.fr).

Responsables hiérarchiques :

Service évaluation des dispositifs :

- Catherine DENIS, chef de service
- Hubert GALMICHE, adjoint au chef de service

Service évaluation des actes professionnels :

- Michèle MORIN-SUROCCA, chef de service
- Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service

Service documentation information des publics :

- Frédérique PAGÈS, chef de service

2. Texte court

Introduction et contexte

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMETS) a reçu un dossier de demande d'inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) pour un système de prothèse épirétinienne nommé ARGUS II. Les actes associés n'étant pas inscrits à la Classification commune des actes médicaux (CCAM), une évaluation de ces actes a également été réalisée.

Ce travail s'intègre dans une démarche particulière liée au caractère innovant de ce dispositif, compte tenu du fort potentiel d'amélioration de la prise en charge des patients atteints de rétinopathie pigmentaire. Pour les technologies innovantes, l'ambition de la Haute Autorité de Santé (HAS) est de réduire, autant que possible, les délais d'évaluation tout en évitant :

- un accès trop précoce à une technique insuffisamment évaluée, avec comme conséquence possible un risque sanitaire et/ou financier excessifs ;
- un retard de mise à disposition du système de soins lorsque celles-ci sont porteuses de progrès.

Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur l'implant épirétinien ARGUS II de Second Sight Medical et les actes y afférant (implantation, explantation, repositionnement).

Méthode de travail

La méthode générale adoptée par la HAS est fondée sur l'analyse critique des données de la littérature scientifique, des données déposées par les fabricants et de la position des professionnels de santé réunis dans un groupe de travail. En outre, pour ce sujet, la HAS a auditionné le seul expert en France à avoir implanté le dispositif ARGUS II ainsi qu'une association de patients.

Analyse des données

Les données soumises par le fabricant ont été analysées et complétées par une recherche bibliographique. Cette recherche n'a pas permis de retrouver des données cliniques de meilleur niveau de preuve que celles fournies par le fabricant.

Une étude de faisabilité, prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients a été retenue. Cette étude a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système ARGUS II sur une durée de 3 ans.

Parmi les 30 patients, 29 avaient pour diagnostic principal une rétinopathie pigmentaire. A l'inclusion, tous les patients avaient une acuité visuelle $> 2,9$ LogMAR (ie perception résiduelle de la lumière). Les 15 premiers patients ont bénéficié de l'implantation d'une première génération du dispositif ARGUS II et les 15 suivants, de la seconde génération (faisant l'objet de la demande). Aucun des patients recrutés n'a été perdu de vue.

La procédure a été considérée comme étant un succès pour l'intégralité des patients. Jusqu'à 3 ans de suivi, les résultats montrent que la stimulation électrique chronique n'aggrave pas l'acuité visuelle de l'œil implanté par rapport à l'œil non implanté. Pour les patients ayant réalisé des tests en laboratoire, il est mis en évidence une amélioration de la fonction visuelle, de l'orientation et de la mobilité lorsque le système ARGUS II est allumé et sans influence de la vision résiduelle du patient. Pour les 4 patients ayant tiré le meilleur bénéfice de l'utilisation de la prothèse ARGUS II, une reconnaissance de mots de 4 lettres a été possible. Cependant, pour tous les tests réalisés en laboratoire, il existe un nombre important de données manquantes (jusqu'à $n=16/30$ en fonction des tests) et des modalités de réalisation des tests différentes au cours du temps.

Concernant la capacité à réaliser des tâches de la vie quotidienne (questionnaire FLORA combinant une auto-évaluation et une évaluation par un spécialiste de la basse vision), 9 patients notent un impact positif de l'utilisation de la prothèse ARGUS II, 7 un impact positif modéré, 4 un impact positif antérieur et 6 aucun impact (4 données manquantes). La qualité de vie a été évaluée selon deux questionnaires. A 12 mois, ni le questionnaire VisQOL ni le questionnaire de Massof ne mettent en évidence d'impact cliniquement pertinent

de l'utilisation du système ARGUS II sur la qualité de vie des patients. Au-delà de 12 mois, les résultats ne sont pas interprétables compte tenu du nombre important de données manquantes (au-delà de 10%).

En termes de tolérance, 20/30 patients n'ont eu aucun évènement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif. Les 21 complications graves ont été recensées chez 10 patients dont 10 complications chez 2 patients : 3 déhiscences conjonctivales, 3 érosions conjonctivales, 3 endophtalmies (dont 2 le même jour sur le même site opératoire), 3 hypotonies, 2 ré-attachements du clou rétinien, 1 ulcère cornéen infectieux, 1 opacité cornéenne, 1 kératite infectieuse, 1 décollement de rétine rhégmato-gène, 1 décollement de rétine tractionnel, 1 déchirement de rétine et 1 uvéite. Un total de 106 évènements indésirables non graves liés au dispositif ou à la procédure a été recensé chez 25 patients (principalement des congestions conjonctivales, des hypotonies, des décollements choroïdiens, des irritations au niveau de la suture et des douleurs oculaires).

Il s'agit d'une étude de faisabilité de faible niveau de preuve dont le protocole a fait l'objet de plusieurs amendements (modification des critères d'inclusion, ajout de critères de jugement). Seuls les tests décrits dans le protocole ont été restitués. Cette étude porte non seulement sur le dispositif faisant l'objet de la demande mais également sur sa version antérieure. L'effectif considéré est restreint (n=30) mais il doit être mis au regard du caractère de rareté de la pathologie considérée. Il est également noté que les tests évaluant la fonction visuelle sont réalisés dans des conditions de contraste extrêmes, éloignées de la vie réelle. D'autre part, en fonction du temps, un même test peut être réalisé sous des modalités différentes (test de la capacité à suivre une ligne au sol et de la reconnaissance d'une porte). Concernant le questionnaire FLORA, il n'est pas garanti que le recueil des mesures soit indépendant (possibilité d'intervention d'un technicien de la firme). Enfin, cette étude ne permet pas à ce jour d'évaluer les effets à long terme (au-delà de 3 ans) de la stimulation électrique chronique sur la rétine et le nerf optique.

Position du groupe de travail

Au vu de leur connaissance des données de la littérature et de leurs pratiques cliniques, les experts du groupe de travail ont énoncé leurs positions. Les propositions ont fait l'objet d'une position consensuelle et ont été validées par chacun des membres du groupe.

Données cliniques

Le groupe de travail considère que l'étude portant sur le système ARGUS II représente une phase exploratoire avec des données disponibles limitées et une expérience des centres faible. Les résultats d'efficacité sont encourageants mais non encore probants à ce stade de l'évaluation clinique.

Indications

Le groupe estime que les indications du système ARGUS II devraient se limiter aux patients atteints de rétinopathie pigmentaire dont l'acuité visuelle se limite à la détection des mouvements de la main (mais ne comptant pas les doigts) et ayant eu une vision utile des formes dans le passé. S'il n'existe aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique.

En termes de contre-indications, le groupe de travail considère que les patients ayant une cécité induite par une autre pathologie que la rétinopathie pigmentaire ne doivent pas bénéficier de la pose du système ARGUS II.

Bilan préopératoire

Le groupe de travail a souligné l'importance du bilan préopératoire anatomique, fonctionnel, psychologique et de motivation individuelle.

Composition des équipes et formation requise

En salle, doivent être présents :

- un binôme implanteur composé de deux ophtalmologistes ou un ophtalmologiste et un aide opératoire ;
- personnel d'anesthésie diplômé, à savoir médecin anesthésiste réanimateur et/ou infirmier anesthésiste diplômé d'état ;

- un infirmier de bloc opératoire ;
- un technicien de la firme qui commercialise le dispositif pour les tests per opératoires et les réglages de l'implant postopératoires. Ces réglages pourraient être réalisés par du personnel spécifiquement formé.

Les ophtalmologistes et aides opératoires doivent avoir acquis une formation théorique et pratique spécifique au dispositif implanté. La formation pratique doit être réalisée par compagnonnage dans le centre implanteur pour au moins, les trois premières interventions.

Environnement technique

Les seuls pré-requis sont de pouvoir disposer d'un bloc opératoire dédié à la chirurgie vitréo-rétinienne et d'une salle de surveillance post-interventionnelle. Compte tenu de la population cible restreinte (20 à 30 patients par an), pas plus de trois centres en France pourraient prétendre à l'implantation d'un implant rétinien pour garantir une répartition géographique optimale. Chaque binôme implanteur devrait réaliser aux moins trois implantations par an.

Suivi des patients

Les patients ayant bénéficié de la pose du système ARGUS II doivent être suivis régulièrement. Un bilan ophtalmologique et des vérifications du matériel doivent être réalisés à J1, S1, S2, S4, M3, M6 puis tous les 6 mois.

Réhabilitation des patients

Après tout acte d'implantation, de repositionnement ou d'explantation, le groupe de travail insiste sur la nécessité de pouvoir faire bénéficier aux patients d'un protocole de réhabilitation qui impliquerait une équipe pluridisciplinaire formée à l'utilisation du système ARGUS II. Cette équipe devrait être composée :

- d'un instructeur en locomotion intervenant au domicile et dans l'environnement du patient ;
- d'un ergothérapeute AVJiste¹ habitué à la prise en charge de la déficience visuelle chez l'adulte intervenant au domicile et dans l'environnement du patient ;
- d'un orthoptiste spécialisé en basse vision ;
- d'un psychologue ;
- d'un psychomotricien, le cas échéant.

L'arrêt du protocole de réhabilitation postopératoire doit être décidé suite à une décision collégiale de l'équipe de réhabilitation.

Données manquantes

Le groupe de travail considère qu'il est nécessaire de poursuivre l'investigation clinique sur le dispositif ARGUS II afin de recueillir des données d'efficacité et de sécurité complémentaires. Selon le groupe de travail, une étude pertinente se ferait dans l'environnement du patient et non en laboratoire et devrait porter sur l'évaluation de la capacité de réalisation de tâches de la vie quotidienne avec un suivi d'au moins trois ans.

Conclusion

Envisager d'emblée une prise en charge généralisée du dispositif et de la procédure est précoce au vu des données cliniques disponibles. Ainsi, le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription du dispositif médical sur la liste des Produits et Prestations Remboursables et pour l'inscription de l'acte à la liste des actes prévues respectivement aux articles L.165-1 et L.162-1-7 du code de la sécurité sociale

Cependant, le bénéfice potentiel de cette technique est notable. Ainsi, il est indispensable d'encourager et de soutenir le recueil de données cliniques complémentaires en vie réelle par le biais d'études bien conduites compte tenu du fort potentiel de cette technologie innovante qui permettrait de compenser le handicap de patients ayant une cécité induite par une pathologie rare et pour laquelle il n'existe aucun

¹ Autonomie de la Vie Journalière

traitement à ce jour. La proposition d'étude telle qu'elle est formulée par le groupe de travail mandaté par la HAS sur le sujet constituerait une première base.

En conséquence, la HAS recommande un recueil de données cliniques complémentaires avec un encadrement spécifique en proposant la mise en œuvre d'une prise en charge temporaire et dérogatoire de la prothèse épirétinienne ARGUS II au titre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale considérant le caractère innovant du dispositif, le caractère orphelin de la pathologie concernée, l'absence d'alternative thérapeutique, le fort potentiel d'amélioration de la qualité de vie des patients, le fort potentiel de compensation du handicap lié à la cécité et la probable balance bénéfique / risques favorable.

3. Préambule

Parmi les missions qui lui sont confiées, la HAS procède à l'évaluation du Service attendu (SA) des produits de santé (articles L. 165-1 et R. 165-2 du Code de la sécurité sociale) et des actes professionnels (articles L. 162-1-7 et R. 165-52-1 du Code de la sécurité sociale). Elle émet un avis sur les conditions de prise en charge des produits et de la réalisation des actes. L'évaluation du SA d'un produit de santé et d'un acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place du produit et/ou de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins et d'impact sur le programme et la politique de santé publique.

La HAS émet un avis quant au SA des produits et prestations de santé et des actes médicaux. Cet avis relève de la compétence de :

- la CNEDiMTS, chargée entre autres d'évaluer le SA des dispositifs médicaux pour lesquels une demande d'inscription sur la LPPR est réalisée. L'avis de la CNEDiMTS est transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS). La décision de prise en charge revient in fine au ministre.
- la HAS, chargée d'évaluer le SA des actes professionnels. L'avis de la HAS est transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

La présente évaluation concerne l'implantation d'un système de prothèse épirétinienne. Les actes correspondants sont évalués en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie, ainsi que le dispositif ayant fait l'objet d'une demande par le fabricant (ARGUS II, Second Sight Medical).

Ce travail s'intègre dans une démarche particulière liée au caractère innovant de ce dispositif, compte tenu du fort potentiel d'amélioration de la prise en charge des patients. Pour les technologies innovantes, l'ambition de la HAS est de réduire, autant que possible, les délais d'évaluation tout en évitant :

- un accès trop précoce à des techniques insuffisamment évaluées, avec comme conséquence possible un risque sanitaire et/ou financier excessifs ;
- un retard de mise à disposition du système de soins lorsque celles-ci sont porteuses de progrès.

4. Présentation de la technologie

4.1. Pathologie concernée

Les rétinopathies pigmentaires sont un groupe hétérogène d'affections héréditaires dégénératives de la rétine. Typiquement, l'atteinte est bilatérale et débute en périphérie de la rétine puis s'étend à la macula et à la fovéa. En termes de symptômes, la rétinopathie pigmentaire associe de manière progressive une hespéranopie², une réduction du champ visuel menant à une vision tubulaire puis une perte de la vision centrale. Sur le plan cellulaire, ces symptômes sont corrélés à la perte des photorécepteurs : les bâtonnets assurant la vision en ambiance nocturne et les cônes assurant la vision centrale et la perception des couleurs.

La vitesse de l'évolution et l'importance de la perte de la vision varient selon l'étiologie de la rétinopathie pigmentaire et le patient. La plupart des patients atteints de rétinopathie pigmentaire sont diagnostiqués à l'adolescence et sont considérés comme aveugles, selon la définition légale, dès l'âge de 40-50 ans suite à une réduction importante du champ visuel.

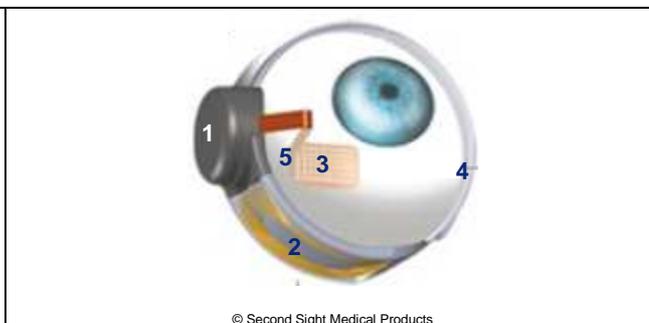
4.2. Le dispositif

4.2.1. Description

Le système de prothèse rétinienne ARGUS II est composé d'éléments implantables et non implantables. Les principaux composants sont l'implant rétinien ARGUS II, les lunettes et l'unité de traitement vidéo.

L'implant ARGUS II se compose de 5 éléments :

- 1- le boîtier électronique
- 2- l'antenne de l'implant
- 3- le faisceau d'électrodes (60 électrodes disposées en un cadran de 10 x 6)
- 4- la bande sclérale
- 5- le clou rétinien



L'implant ARGUS II est un dispositif de stimulation neuronale implanté dans et autour de l'œil (implant non visible). L'antenne et le boîtier électronique sont placés autour du globe oculaire à l'aide d'une bande sclérale et le faisceau d'électrodes en couches minces est fixé intraoculairement à l'aide d'un clou rétinien à la surface de la rétine (implant épirétinien). Le faisceau d'électrodes se compose d'un câble en polymère contenant les conducteurs métalliques raccordés à un faisceau d'au moins 55 électrodes fonctionnelles en platine (sur les 60 disponibles).

La durée de vie de l'implant a été appréciée par des tests *in vitro* de vieillissement accéléré. Ainsi, la durée de vie estimée de l'implant est d'au moins 5 ans et le fabricant garantit le dispositif pour une durée de 3 ans.

² Gêne de la vision nocturne.

Les lunettes ARGUS II sont portées par le patient et sont équipées d' :



© Second Sight Medical Products

- 1- une caméra miniature
- 2- une antenne externe
- 3- un circuit électronique
- 4- un câble

Les lunettes permettent de capter les images vidéo puis de transmettre des données de stimulation électrique à l'implant via une liaison téléométrique depuis l'antenne. Le câble permet de relier les lunettes à l'unité de traitement vidéo.



© Second Sight Medical Products

L'unité de traitement vidéo ARGUS II (poids : 230 g) est alimentée par une batterie et est reliée aux lunettes via un câble. Cette unité traite le signal vidéo de la caméra des lunettes et le transforme en données de stimulation électrique. Ces données de stimulation sont ensuite transmises à l'antenne des lunettes.

Les éléments externes (lunettes et unité de traitement vidéo) sont garantis par le fabricant pour une durée de 2 ans. Deux batteries sont fournies avec l'unité de traitement vidéo. Il existe 2 tailles de batterie : une « petite » avec une durée d'autonomie comprise entre 2,5 et 3,5 h et une « médium » avec une durée d'autonomie comprise entre 4 et 6 h.

A noter :

Dans sa demande, le fabricant souligne que des développements du dispositif sont en cours avec notamment l'étude d'une caméra haute résolution à sensibilité infrarouge associée à un processeur de seconde génération en vue d'une augmentation de la puissance de calcul et du traitement en temps réel des images (fonction de reconnaissance des formes).

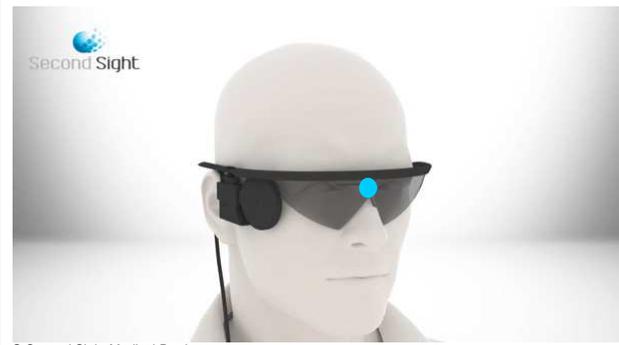
4.2.2. Mécanisme d'action

Le mode de fonctionnement général du dispositif est précisé en suivant :

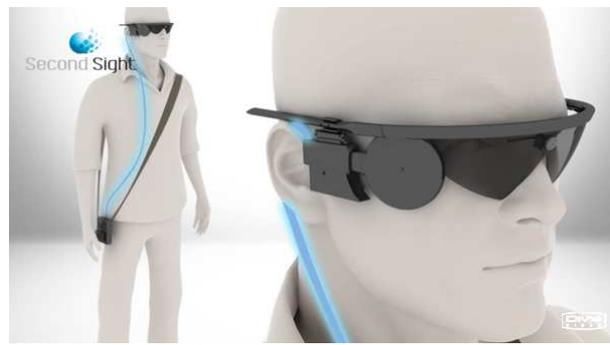
1- Obstacle.



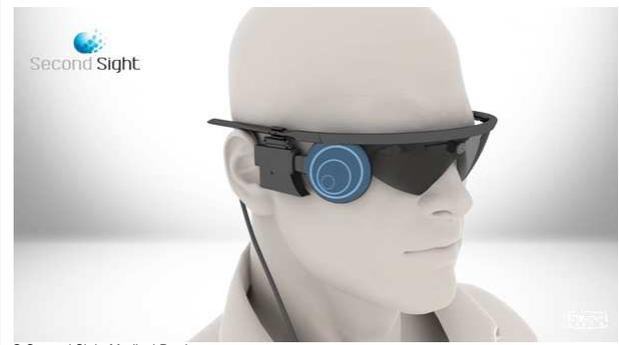
2- Détection de l'image vidéo de l'obstacle par la caméra montée sur les lunettes.



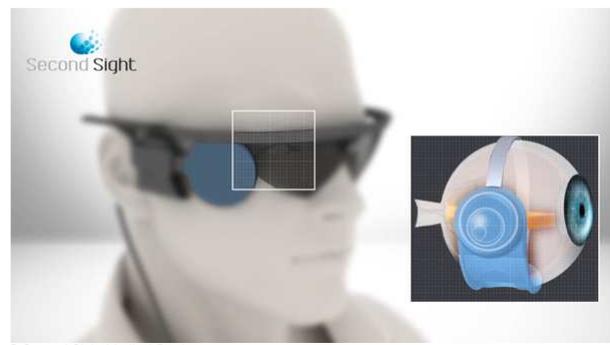
3- Conversion de l'image vidéo en impulsions électriques par l'unité de traitement vidéo portée à la ceinture.



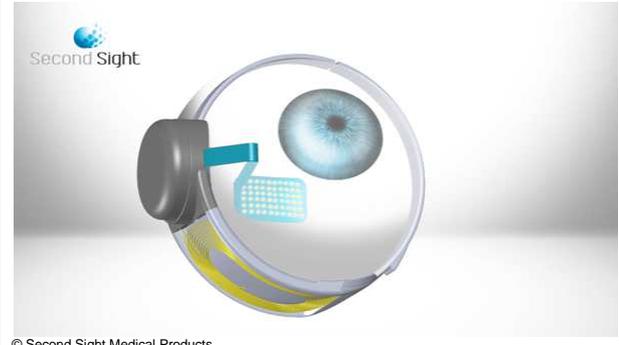
4- Envoi des données de stimulation électrique par radiofréquence depuis l'antenne externe.



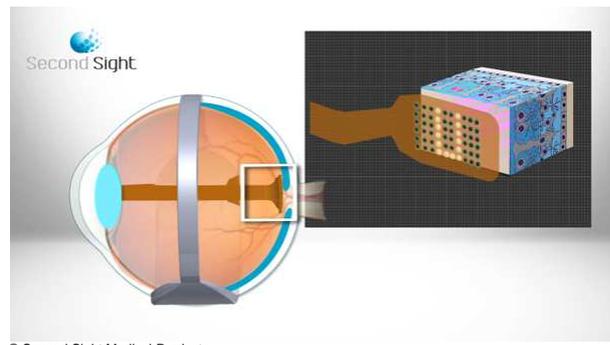
5- Réception des données par l'antenne interne qui est en regard de l'antenne externe.



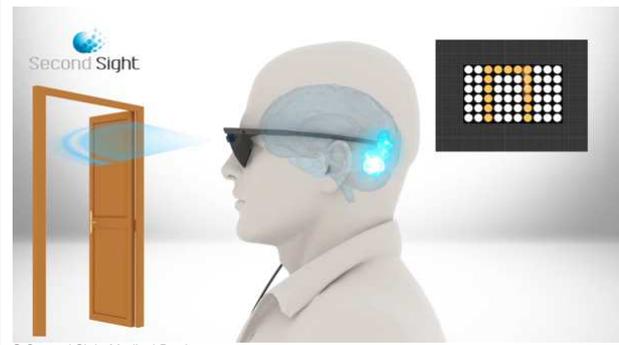
6- Transmission des impulsions électriques vers le faisceau d'électrodes implanté dans l'œil, à la surface de la rétine.



7- Stimulation électrique des cellules ganglionnaires et des cellules bipolaires avec transduction du signal vers le nerf optique.



8- Détection par le patient de perceptions lumineuses (phosphènes) modélisant l'obstacle.



Le système ARGUS II est destiné à compenser le handicap lié à la perte de vision induite par la dégénérescence des cellules photoréceptrices de la rétine (bâtonnets et cônes) en restituant une fonction visuelle au patient. L'implant ARGUS II permet de se substituer aux cellules photoréceptrices dégénérées en stimulant par un faisceau d'électrodes les cellules ganglionnaires et bipolaires. Le signal généré est transmis au cortex visuel *via* le nerf optique avec comme résultante des perceptions lumineuses.

4.2.3. Indications revendiquées

Les indications revendiquées par le fabricant concernent les patients répondant aux critères suivants :

- âge supérieur ou égal à 25 ans ;
- souffrant de dégénérescence rétinienne externe sévère à profonde ;
- bénéficiant d'une perception résiduelle de la lumière. S'il n'existe aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique ;
- ayant une acuité visuelle limitée au « décompte des doigts » ou inférieure au niveau des deux yeux (2,0 LogMAR ou pire) (annexe 1) ;
- ayant eu une vision utile des formes dans le passé.

Dans le marquage CE du dispositif ARGUS II sont mentionnées des contre-indications à son utilisation. Elles concernent les patients :

- souffrant de maladies oculaires ou de conditions pouvant empêcher le fonctionnement du système ARGUS II (maladies du nerf optique, occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine, antécédent de décollement de rétine, traumatisme oculaire, strabisme sévère...) ;
- ayant des paramètres morphologiques oculaires ou souffrant de conditions risquant d'empêcher une bonne implantation de la prothèse ARGUS II ou une guérison adéquate après l'intervention (conjonctive extrêmement fine, longueur axiale < 20,5 mm ou > 26 mm, ulcères de la cornée, néovascularisation de la choroïde dans la zone prévue pour placer le clou...) ;
- atteints de maladies oculaires (autre que la cataracte) ou souffrant de conditions empêchant une visualisation adéquate des structures internes de l'œil (opacité de la cornée...) ;
- incapables de tolérer une anesthésie générale ou l'antibiothérapie et les stéroïdes prescrits lors de la chirurgie d'implantation ;
- ont des prédispositions aux frottements oculaires.

4.2.4. Aspects réglementaires

ARGUS II est un dispositif médical implantable actif (DMIA) ayant été évalué par l'organisme notifié DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas. Le certificat de marquage CE a été délivré le 10 février 2011 et est valable jusqu'au 1^{er} septembre 2013.

4.3. L'acte

Les actes décrits ci-dessous concernent spécifiquement les actes relatifs à l'utilisation de la prothèse épirétinienne ARGUS II. Il existe en effet d'autres implants épirétiniens dont l'acte d'implantation peut être différent. L'exemple du dispositif EPIRET-3 (dispositif en cours d'expérimentation) peut être cité : absence de bande sclérale et implantation de l'antenne interne dans la chambre postérieure de l'œil.

De même, les implants sous-rétinien, suprachoroïdien ou transcléral nécessiteront des actes d'implantation différents.

4.3.1. Sélection des patients

Afin de pouvoir bénéficier de l'implantation d'un système ARGUS II, les patients doivent être sélectionnés en respectant le processus suivant :

- confirmation de l'âge du patient (au moins 25 ans) ;
- consultation du dossier médical du patient (détection d'une éventuelle contre-indication) ;
- confirmation du diagnostic de dégénérescence rétinienne périphérique avec antécédent de vision utile ;
- réalisation d'un examen oculaire bilatéral complet (détection d'une éventuelle contre-indication) ;

- évaluation de la fonction visuelle des deux yeux avec vérification de l'acuité visuelle $> 2,3$ LogMAR ou, si l'acuité visuelle est non mesurable, vérification de la détection résiduelle de la lumière (par des mesures du seuil de détection de stimuli plein champ ou par la détection d'un flash lorsque le patient est adapté au noir) ;
- réalisation de tests diagnostiques et d'imagerie (mesure de la longueur axiale de l'œil implanté par échographie en mode A, photographie du fond d'œil, angiographie à la fluorescéine, tomographie à cohérence optique).

4.3.2. Description du plateau technique

Le demandeur propose que la prothèse ARGUS II puisse être implantée dans des centres d'excellence satisfaisant à des critères de moyens, de compétences et d'organisation. La procédure doit être réalisée dans un bloc opératoire standard dédié à la chirurgie vitréo-rétinienne. Selon le demandeur, les opérateurs doivent pouvoir disposer en salle d'un appareil de vitrectomie de dernière génération, d'un laser de photocoagulation, du matériel de chirurgie du glaucome et de chirurgie sclérale.

4.3.3. Composition de l'équipe en salle

Selon le demandeur, chaque centre doit pouvoir disposer de deux chirurgiens ophtalmologistes formés à l'implantation du système (formation assurée par l'industriel). Selon le demandeur, sont également présents en salle un médecin anesthésiste, un infirmier et un technicien (sans précision de sa spécialité).

4.3.4. Description

4.3.4.1. Acte CCAM

Aucun acte global concernant l'implantation ou l'explantation d'une prothèse rétinienne n'est inscrit à la CCAM.

Trois types d'actes, non cotés à la CCAM, seraient nécessaires pour décrire les procédures liées à l'utilisation d'ARGUS II :

- un acte global d'implantation ;
- un acte de repositionnement de l'implant ;
- un acte d'explantation.

Néanmoins, trois actes déjà codés et décrits à la CCAM peuvent être utilisés lors de la procédure générale d'implantation du système ARGUS II. Ces trois actes sont similaires au niveau de la technicité, de la durée des interventions et de la composition du plateau technique aux étapes correspondantes de l'acte global d'implantation du système ARGUS II :

Code CCAM (version 27)	Description de l'acte à la CCAM	Réalisation lors de l'implantation ou de l'explantation d'ARGUS II	Tarif
BFGA008	Extraction extracapsulaire du cristallin par phacoémulsification, sans implantation de cristallin artificiel.	Réalisation systématique de cet acte lors de la procédure d'implantation si le patient est phaqué.	Prix de l'acte : 209,0 euros Suppléments de charges en cabinet : 0,0 euros • Données PMSI : Caractère classant : Y Indice de Coût Relatif (ICR) : 141
BGFA001	Vitrectomie par sclérotomie postérieure, sans coagulation de la rétine.	Réalisation de cet acte de façon systématique lors de l'implantation intraoculaire du faisceau d'électrodes et de façon facultative lors de la procédure d'explantation.	Prix de l'acte : 215,94 euros Suppléments de charges en cabinet : 0,0 euros • Données PMSI Caractère classant : Y Indice de Coût Relatif (ICR) : 224
BGDA005	Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire avec indentation sclérale sur 360°[cerclage], sans tamponnement.	Le cas échéant, réalisation de cet acte lors de la procédure : - d'implantation et de repositionnement : si une complication de type de décollement ou de déchirure de rétine survient en prenant garde de ne pas focaliser le laser sur le faisceau d'électrodes ; - d'explantation : pour minimiser le risque de saignement et/ou de décollement de rétine.	Prix de l'acte : 313,5 euros Suppléments de charges en cabinet : 0,0 euros • Données PMSI Caractère classant : Y Indice de Coût Relatif (ICR) : 284

Une étape de l'acte global d'implantation du système ARGUS II n'est pas codée à la CCAM est le **cloutage de l'implant sur la rétine**. Selon le fabricant, cette étape pourrait s'apparenter à la procédure d'implantation des implants de drainage pour le traitement du glaucome réfractaire (code CCAM BEJB004 – Drainage de l'humeur aqueuse de l'œil).

4.3.4.2. Acte d'implantation

Quatre étapes sont nécessaires à l'implantation du système ARGUS II :

- 1- la préparation (30 minutes) ;
- 2- la pose extraoculaire (55 minutes) ;
- 3- la pose intraoculaire (80 minutes) ;
- 4- la fermeture (30 minutes).

Soit une durée totale d'intervention estimée par le demandeur d'environ 3 heures et 15 minutes.

Le détail de ces quatre étapes est récapitulé ci-après :

La préparation nécessite :

- la dilatation de l'œil ;

- si le patient est phaqué³, une phacoémulsification⁴ du cristallin en laissant le patient aphaqué en fin de procédure. La phacoémulsification est suivie de la fermeture de la plaie par une suture ;
- si le patient est pseudophaqué, le retrait de la lentille intraoculaire par une incision limbique si elle est subluxée, délogée ou risque de l'être. Dans le cas contraire, la lentille intraoculaire est laissée en place ;
- la préparation de l'œil pour une approche par la pars plana de la cavité vitrénienne, correspondant à une approche chirurgicale standard ;
- une péritomie conjonctivale limbique sur 360° ;
- l'isolation de chaque muscle oculomoteur.

La pose extraoculaire nécessite :

- une canthotomie⁵ si la longueur axiale de l'œil est < 23 mm et/ou en cas de difficulté de pose de la partie extraoculaire ;
- l'insertion de l'antenne interne (avec le doigt ou une pince arrondie) sur la moitié temporale du globe oculaire, en la centrant sous le muscle droit externe ;
- le passage de la partie inférieure de la bande sclérale sous le muscle droit inférieur et sous le muscle droit interne ;
- le passage de la partie supérieure de la bande sclérale sous le muscle droit supérieur ;
- la fixation de la bande sclérale par l'utilisation d'une suture ou d'un tunnel scléral ;
- l'ajustement de la position de l'antenne interne ;
- de faire chevaucher les deux extrémités de la bande sclérale et de les fixer à l'aide d'un manchon Watzke ;
- la réalisation d'un test d'impédance s'il existe une suspicion d'endommagement de l'implant.

La pose intraoculaire nécessite :

- la réalisation d'une vitrectomie ;
- le retrait de toute membrane épirétinienne dans la région où le faisceau d'électrodes sera implanté ;
- l'agrandissement de l'orifice temporal ;
- l'insertion et le placement du faisceau d'électrodes dans la cavité mi-vitrénienne ;
- la fermeture de la sclérotomie par l'utilisation de sutures ;
- la réalisation d'un test d'impédance s'il existe une suspicion d'endommagement de l'implant ;
- le placement du faisceau d'électrodes centré sur la fovéa ;
- la fixation du faisceau d'électrodes avec le clou rétinien ;
- la réalisation d'un examen pour détecter d'éventuels dommages de la rétine ;
- l'abaissement de la pression intraoculaire jusqu'à l'obtention d'une pression intraoculaire normale ;
- la réalisation d'un test d'impédance.

La fermeture nécessite :

- la fixation de la partie extérieure du câble à la sclère avec une suture de matelassier ;
- la fermeture des sclérotomies par l'utilisation de sutures ;
- la fixation d'un tissu dans un espace extraoculaire de façon à recouvrir les deux languettes de suture supérieures ;

A noter :

Dans le manuel du chirurgien, il est précisé « [...] fixez un morceau de péricarde de donneur humain ou une allogreffe équivalente ». De plus, une mise en garde indique que « si l'utilisation de donneur humain n'est pas autorisée, veuillez contacter Second Sight pour connaître les alternatives possibles ».

Dans l'étude clinique supportant la demande, les tissus utilisés aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Suisse sont issus d'allogreffes (Tutoplast sclera, Tutoplast pericardium ou sclère issue de banques de tissus) sauf en France où des patches de PTFE et de l'aponévrose autologue ont été utilisés. En effet, selon l'arrêté du 02 août 2005 fixant la liste des tissus et des cellules pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée ayant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé, seuls la peau, l'os, les tissus mous de l'appareil locomoteur, la cornée, les valves cardiaques, les artères et les veines peuvent être prélevées.

- la réalisation d'un test d'impédance ;

³ Le terme phaqué (du grec phakos, lentille) désigne un œil qui possède son cristallin. Le terme aphaqué (du grec a privatif et phakos : lentille) désigne un œil ou un individu dont l'œil est privé de cristallin.

⁴ La phacoémulsification est réalisée pour faciliter la visualisation du fond d'œil en peropérateur ainsi que pour éviter l'opacification secondaire.

⁵ Incision chirurgicale du canthus (commissure, échancrure) externe des paupières pour allonger la fente palpébrale

- la suture de la Tenon et de la conjonctive au limbe en augmentant si possible la quantité de tissu sur l'implant ;
- la réalisation d'un test d'impédance ;
- la protection de l'œil par un pansement.

A l'issue de la procédure, il est attribué systématiquement une carte d'identification au patient.

La prise en charge du patient est assurée par une hospitalisation sur une durée de 2 jours.

4.3.4.3. Modalité de suivi du patient

Le suivi recommandé par le demandeur est le suivant :

Durée de suivi	Examens		
	Type d'examen	Obligatoire	Recommandé
J1	Examen oculaire	x	
	Pression intraoculaire	x	
S1	Examen oculaire	x	
	Pression intraoculaire	x	
	Photographie du fond d'œil		x
S2	Examen oculaire	x	
	Pression intraoculaire	x	
S4	Examen oculaire	x	
	Pression intraoculaire	x	
	Photographie du fond d'œil		x
	Tomographie à cohérence optique		x
M3 (facultatif)	Examen oculaire	x	
	Pression intraoculaire	x	
	Photographie du fond d'œil		x
	Tomographie à cohérence optique		x
M6	Examen oculaire	x	
	Pression intraoculaire	x	
	Photographie du fond d'œil		x
	Tomographie à cohérence optique		x
M12	Examen oculaire	x	
	Pression intraoculaire	x	
	Photographie du fond d'œil		x
	Tomographie à cohérence optique		x
1 fois par an	Examen oculaire	x	
	Pression intraoculaire	x	
	Photographie du fond d'œil		x
	Tomographie à cohérence optique		x

4.3.4.4. Acte de repositionnement de l'implant

Cette procédure peut être envisagée dans deux cas :

- la correction de la position de l'implant (partie extraoculaire et/ou intraoculaire) suite à un déplacement du système ;
- le repositionnement de l'implant (partie extraoculaire ou intraoculaire) en vue d'améliorer la fonctionnalité du dispositif.

Cet acte peut nécessiter le changement ou l'utilisation complémentaire de clous rétiniens ou de sutures et la réouverture de la sclérotomie par laquelle passe le câble. Une attention particulière doit être portée sur la dissection des capsules fibreuses se formant autour du câble et de la partie extraoculaire du dispositif. Si le clou rétinien doit être retiré, l'opérateur doit vérifier que le ressort et la rondelle de silicone ont bien été explantées.

4.3.4.5. Acte d'explantation

Trois étapes sont nécessaires à l'explantation du système ARGUS II :

- 1- l'explantation de la partie extraoculaire (durée non renseignée) ;
- 2- l'explantation de la partie intraoculaire (durée non renseignée) ;

3- la fermeture (durée non renseignée) ;

Le détail de ces trois étapes est récapitulé ci-après :

L'explantation de la partie extraoculaire nécessite :

- l'exposition du dispositif en réalisant une péritomie et en tirant vers l'arrière la conjonctive ;
- l'ouverture d'orifices scléraux de préférence à des endroits éloignés des orifices créés lors de l'implantation ;
- le retrait de la capsule fibreuse autour de l'antenne et du boîtier ;
- le retrait du manchon Watzke de la bande sclérale ;
- le retrait de toutes les sutures fixant la partie extraoculaire ;
- la réouverture de la sclérotomie par laquelle passe le câble ;
- la réalisation d'une vitrectomie, si nécessaire.

L'explantation de la partie intraoculaire nécessite :

- l'augmentation de la pression oculaire (pression de 60 mmHg recommandée) ;
- le retrait du clou rétinien en vérifiant que le ressort et la rondelle de silicone ont bien été explantés ;
- le retrait du faisceau d'électrodes par sclérotomie en veillant à ne pas toucher la rétine ;
- le cas échéant, le traitement par laser du trou laissé par le clou rétinien.

La fermeture de toutes les incisions conformément aux techniques de chirurgie rétinienne standard.

Chaque dispositif explanté doit être retourné au fabricant conformément à ses recommandations.

4.3.4.6. Médication périopératoire

Dans le manuel destiné au chirurgien, le demandeur recommande le protocole de médication périopératoire suivant :

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

Procédure d'implantation	Procédure de repositionnement	Procédure d'explantation	A noter
Préopératoire			
Administration <i>per os</i> de dose complète de fluoroquinolone pendant 48 heures.			Administration <i>per os</i> de fluoroquinolone → indication en chirurgie oculaire hors AMM. Selon les recommandations de l'ANSM (1), l'antibioprophylaxie générale doit être réservée aux patients à risque (notamment les patients bénéficiant de la pose de dispositifs intraoculaires). Lorsqu'une antibioprophylaxie est programmée pour une chirurgie à globe ouvert telle que la vitrectomie, une fluoroquinolone (lévofloxacine) administrée par voie orale avant l'incision représente le meilleur compromis (2 prises de 500 mg respectivement 16h à 12h et 4h à 2h avant l'intervention).
Péropératoire			
En début de procédure			
Administration de dexaméthasone (8 mg, ou stéroïde équivalent) et de cefazoline (1 g, ou cephalosporine de première génération équivalente) en perfusion intraveineuse.			Administration de dexaméthasone en intraveineux en chirurgie oculaire ou en prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) → Indications hors AMM. Cependant, des recommandations d'utilisation de la dexaméthasone en intraveineux en prévention des NVPO ont été émises par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (2). Administration de cefazoline en intraveineux → Indication en chirurgie oculaire hors AMM.
En fin de procédure			
Injection intravitréenne de vancomycine (1 mg, ou aminoglycoside équivalent) et de ceftazidime (2,25 mg, ou céphalosporine de troisième génération équivalente).	Non applicable.		Injection intravitréenne de vancomycine → Mode d'administration et indication en chirurgie oculaire hors AMM. Injection intravitréenne de ceftazidime → Mode d'administration et indication en chirurgie oculaire hors AMM.
Injection sous-conjonctivale de dexaméthasone (2 mg, ou stéroïde équivalent) et de cefazoline (100 mg, ou cephalosporine de première génération équivalente) à distance de la zone entourant l'incision.			Injection sous-conjonctivale de dexaméthasone → Mode d'administration et indication en chirurgie oculaire hors AMM. Injection sous-conjonctivale de cefazoline → Mode d'administration et indication en chirurgie oculaire hors AMM. De plus selon les recommandations de l'ANSM (1) « l'antibioprophylaxie par voie sous-conjonctivale n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfice-risque défavorable ».
Injection sous-conjonctivale de 2 mL de lidocaïne à 4% (ou anesthésique local équivalent) à distance de l'implant.			
Postopératoire			
Administration <i>per os</i> de dose complète de fluoroquinolones pendant 14 jours. Administration de collyre de fluoroquinolones (1 goutte 4 fois par jour) pendant 14 jours. Administration de collyre de prednisolone* (1 goutte à 1% 4 fois par jour, ou stéroïde équivalent) pendant au moins 14 jours et continuer en fonction des besoins. Administration de collyre d'atropine (1 goutte à 1% 1 fois par jour) pendant 14 jours.			Selon les recommandations de l'ANSM (1), pour la chirurgie à globe ouvert, une antibioprophylaxie topique postopératoire est recommandée, compte tenu d'une incision perforante. Il est recommandé d'administrer un collyre antibiotique bactéricide vis-à-vis des cocci gram+, jusqu'à l'étanchéité des incisions. De plus, il est précisé que du fait du fort pouvoir sélectionnant des fluoroquinolones topiques, elles doivent être réservées au traitement curatif des infections oculaires sévères. Selon les recommandations de la SFAR (2), la durée de prescription de l'antibioprophylaxie générale doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser 48h.
Administration <i>per os</i> de prednisolone* (60 mg par jour, ou stéroïde équivalent) pendant 14 jours puis une semaine de doses décroissantes.	Facultatif, en fonction de la nature et de la portée de l'intervention.	Non applicable.	

* Le cas échéant, ajuster les doses de stéroïdes *per os* et/ou topique pour traiter les effets secondaires (pression intraoculaire élevée ou basse, prise de poids, insomnie ou dérèglement glycémique)

4.4. L'encadrement

Les patients ayant bénéficié de l'implantation de la prothèse ARGUS II doivent être suivis régulièrement par une équipe pluridisciplinaire. Pour ce faire le demandeur propose un suivi médical par deux ophtalmologistes, un technicien expérimenté, un optométriste⁶ de basse vision et un thérapeute de basse vision. Le centre doit pouvoir assurer la continuité des soins tant en termes de chirurgie et d'hospitalisation que de réhabilitation et de suivi des patients. La phase de réhabilitation consiste dans un premier temps à évaluer la vision fonctionnelle avec le dispositif ARGUS II et à adapter l'environnement (domicile) du patient. Dans un second temps, il s'agit de développer la vision fonctionnelle du patient avec le dispositif ARGUS II et d'intégrer son utilisation dans la vie quotidienne. Il est à souligner que l'utilisation du dispositif ARGUS II ne permet pas au patient de s'abstenir de leurs autres aides à la mobilité (cane blanche, chien guide).

Un programme de réhabilitation a été élaboré pour permettre l'intégration des informations visuelles fournies par la prothèse épirétinienne ARGUS II. Ce programme commence avec l'apprentissage des compétences de base nécessaires à l'utilisation du dispositif, l'identification des objectifs personnels du patient et la rééducation à la mobilité. Le programme est composé de cinq séances de deux heures dispensées dans la clinique, le domicile ou le lieu de travail du patient. Ce programme a été élaboré suite aux résultats obtenus au test FLORA⁷ par les patients de l'étude clinique supportant la demande. A ce jour, ce programme de réhabilitation n'a pas été évalué et n'a pas été versé au dossier.

Selon une perspective rédigée par B.P. Lepri (3), expert de la FDA, la rééducation visuelle du patient est une étape indispensable. En effet, la vision générée par une prothèse visuelle est différente de la vision naturelle. L'apprentissage, la compréhension et l'appropriation de cette nouvelle vision doit impliquer une équipe pluridisciplinaire avec l'intervention, en plus du chirurgien ophtalmologiste, d'un spécialiste de la basse vision, d'un spécialiste de l'orientation et de la mobilité et d'un ergothérapeute. La composition de cette équipe est proposée *a minima*.

⁶ Pour rappel, l'optométrie n'est pas une profession reconnue par le Code de la Santé Publique.

⁷ Questionnaire élaboré à la demande de la FDA par des spécialistes de la basse vision. L'objectif était de pouvoir disposer d'un outil d'évaluation subjective par un (des) évaluateur(s) extérieur(s) indépendant(s) sur la capacité des patients à réaliser des tâches de la vie quotidienne.

5. Analyse des données

5.1. Recherche documentaire

Selon une perspective rédigée par B.P. Lepri (3), expert de la FDA, une étude clinique visant à évaluer une prothèse visuelle doit prendre en considération le fonctionnement, la fonction visuelle et la qualité de vie du patient. La notion de fonctionnement inclut l'évaluation de l'acuité visuelle, du champ visuel, de la sensibilité au contraste, des complications et des effets indésirables. La fonction visuelle doit évaluer avant et après l'intervention les tâches visuelles réalisables par le patient en vue de répondre à la question : « le patient est-il capable de réaliser des tâches visuelles plus facilement après l'intervention ? ». La fonction visuelle permet de suivre la capacité ou l'incapacité du patient à réaliser des tâches visuelles de la vie quotidienne. Enfin, l'évaluation de la qualité de vie doit permettre de répondre à la question : « le patient est-il plus confiant et se ressent-il plus autonome après l'intervention ? ».

Une étude prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients a été versée au dossier. Une recherche bibliographique complémentaire a été menée dans le but de rechercher des données cliniques additionnelles sur les implants rétiniens. La stratégie de recherche documentaire est décrite en annexe 4.

5.2. Prise en charge à l'étranger

PRISE EN CHARGE - Allemagne

En 2012, la prise en charge du système ARGUS II et de son acte d'implantation est assurée dans 8 hôpitaux allemands dans le cadre de l'application de la procédure NUB⁸ pour les procédés innovants : « EpiretinaleNetzhautprothese ». Il s'agit d'un remboursement transitoire couvrant les coûts de l'hospitalisation et le coût du système ARGUS II en sus du groupe homogène de séjour. Le budget NUB est négocié entre chaque hôpital et son assurance de santé régionale. Il n'existe aucune condition spécifique pour la prise en charge de la procédure et du dispositif. La durée de prise en charge n'est pas spécifiée.

EVALUATION TECHNOLOGIQUE - Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN) / Australie et Nouvelle Zélande (4)

En juin 2010, l'ANZHSN a publié un bulletin de veille technologique sur l'implantation de prothèses rétiniennes et plus particulièrement des prothèses épirétiniennes (prototype de la gamme ARGUS, ARGUS 16 et EPIRET-3). Ce type de publication a pour objet de réaliser un point d'information sur des technologies innovantes ou émergentes en discutant les éléments de preuve disponibles à la date de l'évaluation. Trois publications ont été retenues dans le rapport pour évaluer l'efficacité et la sécurité des trois dispositifs épirétiniens chez des patients atteints de rétinopathie pigmentaire avec ou sans perception résiduelle de la lumière (une présentation de cas et deux séries de cas - n=3 et n=6). Les conclusions de l'agence soulignent le faible niveau de preuve des études retenues avec l'impossibilité de conclure sur l'efficacité et la sécurité des implants rétiniens. Il est cependant noté qu'il n'existe aucun traitement de référence pour la rétinopathie pigmentaire et que les deux séries de cas tendent à montrer un gain en termes de perceptions lumineuses chez les patients ayant bénéficié de l'implantation d'une prothèse épirétinienne. Ces deux séries de cas portent néanmoins des hypothèses de travail discordantes pouvant s'expliquer par le faible nombre de patients inclus dans les études : l'une arguant une proportionnalité entre le nombre de perceptions lumineuses et le nombre d'électrodes implantés sur la surface de la rétine, l'autre avançant que l'augmentation du nombre d'électrodes n'améliorerait pas la résolution de l'image finale. L'état des connaissances à l'époque de l'évaluation se résumait à des études de faisabilité portant sur des technologies encore en développement. Au vu de cette analyse, le Comité d'évaluation n'était pas en mesure de recommander d'action complémentaire pour la prise en charge de cette technique.

EVALUATION TECHNOLOGIQUE - Food and Drug Administration (FDA) / Etats-Unis

Aucune prothèse rétinienne n'a obtenu à ce jour l'agrément FDA.

Le dispositif ARGUS II a néanmoins obtenu le statut de « Investigational Device Exemption » permettant son évaluation clinique pour une durée de trois ans, notamment sur le territoire américain (étude enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov sous le n°NCT00407602). Il s'agit de l'étude supportant la demande.

⁸ Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden *ie* Nouvelles méthodes d'examen et de traitement.

En 2009, la FDA a élaboré une ébauche de recommandation (5) concernant l'obtention du statut « Investigational Device Exemption » pour tout implant rétinien. Ce document précise les modalités de mise en œuvre :

- de l'analyse de risques à réaliser ;
- des essais pré-cliniques : caractérisation des matériaux, tests *in vitro* de biocompatibilité, évaluation chez l'animal, des électrodes, de la durabilité, de l'électronique, du système logiciel, de la compatibilité IRM, description du mode de stérilisation et de conditionnement ;
- des études cliniques : orientation pour la rédaction et la soumission du protocole notamment en termes de critères de jugement lié à l'efficacité et à la sécurité du dispositif et d'anticipation de tout effet indésirable potentiel. Le critère de jugement principal proposé est l'évaluation de l'acuité visuelle en intégrant le champ visuel et la sensibilité au contraste par des méthodes adaptées à la basse vision. Les critères de jugement secondaires reposent principalement sur l'évaluation de l'orientation, de la mobilité, des tâches réalisées quotidiennement, sur la qualité de vie et sur la performance visuelle au cours du temps.

Actuellement, ce document est soumis à relecture et n'a pas de valeur réglementaire.

Pour information, un groupe de travail mandaté par la FDA s'est réuni le 28 septembre 2012 pour évaluer le rapport bénéfice/risque de l'implant ARGUS II afin d'obtenir du statut « Humanitarian Device Exemption ». Ce statut est attribué en vue de la commercialisation de dispositifs médicaux destinés à une population cible inférieure à 4 000 patients par an aux Etats-Unis. Tous les membres du groupe de travail mandaté par la FDA ont unanimement reconnu que la balance du bénéfice probable par rapport aux risques encourus est favorable à l'implantation du dispositif ARGUS II. Les conclusions définitives de la FDA sur l'attribution du statut « Humanitarian Device Exemption » sont attendues prochainement.

5.3. Efficacité/Sécurité

5.3.1. Etudes non retenues

Parmi les études identifiées par la recherche bibliographique complémentaire (annexe 2), aucune n'a été retenue compte tenu des raisons suivantes :

- Une étude (6) portant sur 30 patients suivis à 6 mois visant à étudier la sécurité et l'efficacité du dispositif ARGUS II, implant épirétinien. Disposant du rapport clinique de cette étude sur une durée de suivi plus longue et sur l'intégralité des critères de jugement, cette publication n'a pas été retenue.
- Une étude (7) portant sur 6 patients visant à étudier les facteurs influençant les perceptions lumineuses suite à l'implantation du dispositif ARGUS 16, implant épirétinien. Ce système comportant 16 électrodes, constitue l'ancienne génération de la prothèse ARGUS II faisant l'objet de la demande.
- Une étude (8) portant sur 6 patients suivis de 6 à 18 mois visant à étudier la sécurité et l'efficacité du dispositif sous-rétinien ASR (Artificial Silicon Retina) commercialisée par Optobionics. La technique d'implantation (sous-rétinienne) et le mode de fonctionnement étant différents de ceux employés pour le dispositif ARGUS II, cette étude n'a pas été retenue.
- Une étude (9) portant sur 7 patients visant à étudier la faisabilité d'implantation et d'explantation (après 4 semaines d'implantation) d'un implant sous-rétinien commercialisé par Retina Implant. Compte tenu du schéma de l'étude, de la technique d'implantation (sous-rétinienne) et du mode de fonctionnement différents de ceux employés pour le dispositif ARGUS II, cette étude n'a pas été retenue.
- Trois études (10-12) portant sur 6 patients visant à étudier la faisabilité d'implantation et d'explantation (après 4 semaines d'implantation) du dispositif épirétinien EPIRET-3. Cet implant n'a pas le même dessin que le dispositif ARGUS II et implique des procédures d'implantation différentes (absence de bande sclérale et implantation de l'antenne dans la chambre postérieure). Compte tenu du schéma de l'étude et de la technique d'implantation (implantation de l'antenne dans la chambre postérieure) différente de celle employée pour le dispositif ARGUS II, cette étude n'a pas été retenue.

5.3.2. Etude retenue

Une étude de faisabilité réalisée avec l'accord de la FDA, prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients a été retenue (annexe 3). Cette étude, portant sur deux générations successives du dispositif ARGUS II, a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système ARGUS II sur une durée de 3 ans (avec possibilité d'étendre le suivi jusqu'à 5 ans) chez des patients ayant une dégénérescence

rétinienne périphérique avec une acuité visuelle maximale de 2,3 LogMAR (*ie* mouvement de la main) dans les deux yeux et ayant eu une vision utile par le passé.

Les critères de jugement principaux d'efficacité reposaient sur l'évaluation de l'acuité visuelle entre la visite d'inclusion et la dernière visite de suivi et sur l'évaluation de la fonction visuelle avec le système allumé ou éteint (test de localisation du carré, test de discrimination du mouvement, détermination de l'acuité visuelle par mires de Foucault, test de reconnaissance de caractères). Le critère principal de sécurité était la détermination et le recensement des effets indésirables. Les critères de jugement secondaires d'efficacité visaient à renseigner la qualité de vie du patient (questionnaires VisQOL et Massof), la capacité du patient à réaliser des tâches liées à l'orientation (test de la porte et test de la ligne) et à la vie quotidienne (questionnaire FLORA). Le critère de jugement secondaire de sécurité avait pour objectif de déterminer la stabilité du dispositif au cours du temps.

Parmi les 30 patients, 29 avaient pour diagnostic principal une rétinopathie pigmentaire. A l'inclusion, tous les patients avaient une acuité visuelle > 2,9 LogMAR (*ie* perception résiduelle de la lumière). Les 15 premiers patients ont bénéficié de l'implantation d'une première génération du dispositif ARGUS II et les 15 suivants, de la seconde génération (faisant l'objet de la demande). Aucun des patients recrutés n'a été perdu de vue.

En termes de données procédurales, le système était implanté dans l'œil ayant l'acuité visuelle la plus basse et la durée moyenne de l'intervention était de 4h04 ([1h53 – 8h32]). La procédure a été considérée comme étant un succès pour l'intégralité des patients.

Jusqu'à 3 ans de suivi, les résultats montrent que la stimulation électrique chronique n'aggrave pas l'acuité visuelle de l'œil implanté par rapport à l'œil non implanté. Pour les patients ayant réalisé les tests en laboratoire, il est mis en évidence une amélioration de la fonction visuelle, de l'orientation et de la mobilité lorsque le système ARGUS II est allumé et sans influence de la vision résiduelle du patient. L'accomplissement de ces tâches est réalisé en une durée plus longue que lorsque le système est éteint, dénotant le fait que le patient doit scanner son environnement à l'aide de la caméra pour réussir convenablement le test. Pour les 4 patients ayant tiré le meilleur bénéfice de l'utilisation de la prothèse ARGUS II, une reconnaissance de mots de 4 lettres a été possible. Cependant, pour tous les tests réalisés en laboratoire, il est à déplorer le nombre important de données manquantes (jusqu'à n=16/30 en fonction des tests) et des modalités de réalisation des tests différentes au cours du temps.

Concernant la capacité à réaliser des tâches de la vie quotidienne (questionnaire FLORA combinant une auto-évaluation et une évaluation par un spécialiste de la basse vision), 9 patients notent un impact positif de l'utilisation de la prothèse ARGUS II, 7 un impact positif modéré, 4 un impact positif antérieur et 6 aucun impact (4 données manquantes). La qualité de vie a été évaluée selon deux questionnaires. A 12 mois, ni le questionnaire VisQOL ni le questionnaire de Massof ne mettent en évidence d'impact cliniquement pertinent de l'utilisation du système ARGUS II sur la qualité de vie des patients. Au-delà de 12 mois, les résultats ne sont pas interprétables compte tenu du nombre important de données manquantes (au-delà de 10%).

En termes de tolérance, 20/30 patients n'ont eu aucun évènement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif. Les 21 complications graves ont été recensées chez 10 patients dont 10 complications chez 2 patients : 3 déhiscences conjonctivales, 3 érosions conjonctivales, 3 endophtalmies (dont 2 le même jour sur le même site opératoire), 3 hypotonies, 2 ré-attachements du clou rétinien, 1 ulcère cornéen infectieux, 1 opacité cornéenne, 1 kératite infectieuse, 1 décollement de rétine rhégmato-gène, 1 décollement de rétine tractionnel, 1 déchirement de rétine et 1 uvéite. Les complications de type endophtalmie, ulcère cornéen, kératite et uvéite ont nécessité l'administration de spécialités pharmaceutiques, les autres complications ayant nécessité des procédures complémentaires. Un total de 106 évènements indésirables non graves liés au dispositif ou à la procédure a été recensé chez 25 patients (principalement des congestions conjonctivales, des hypotonies, des décollements choroïdiens, des irritations au niveau de la suture et des douleurs oculaires).

Concernant les données techniques, en moyenne 55,5 électrodes sur 60 étaient actives par patient lors de l'étude. En termes de stabilité, une rotation du dispositif par rapport à sa position initiale a été constatée pour 11 patients, dont 2 ayant nécessité un acte de repositionnement du faisceau d'électrodes. En termes de réinterventions, il a également été noté 4 implantations d'un second clou rétinien et 1 remplacement de clou rétinien.

Il s'agit d'une étude de faisabilité de faible niveau de preuve dont le protocole a fait l'objet de plusieurs amendements au cours de l'étude (modification des critères d'inclusion, ajout de critères de jugement). Seuls

les tests décrits dans le protocole ont été restitués. Cette étude porte non seulement sur le dispositif faisant l'objet de la demande mais également sur sa version antérieure. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas disponible, de nombreuses données manquantes sont notées et les critères de jugement sont multiples. La multiplicité des critères de jugement est argumentée à l'aide de la recommandation de l'EMA (13) émise en 2006 sur les essais cliniques portant sur de petites populations. L'effectif considéré est restreint (n=30) mais il doit être mis au regard du caractère de rareté de la pathologie considérée. Il est également noté que les tests évaluant la fonction visuelle sont réalisés dans des conditions de contraste extrêmes, éloignées de la vie réelle. D'autre part, en fonction du temps, un même test peut être réalisé sous des modalités différentes (test de la capacité à suivre une ligne au sol et de la reconnaissance d'une porte). Concernant le questionnaire FLORA, il n'est pas garanti que le recueil des mesures soit indépendant (possibilité d'intervention d'un technicien de la firme). Enfin, cette étude ne permet pas à ce jour d'évaluer les effets à long terme (au-delà de 3 ans) de la stimulation électrique chronique sur la rétine et le nerf optique.

5.4. Matérovigilance

En plus des événements indésirables rapportés dans le cadre de l'étude supportant la demande, 1 cas d'hypotonie et 1 cas d'érosion conjonctivale ont été signalés. Ces deux événements complémentaires ont été notés avec une génération antérieure du dispositif ARGUS II.

5.5. Données à venir

Une étude de surveillance post-market a été mise en place depuis décembre 2011. Cette étude vise à suivre tous les patients atteints de dégénérescence rétinienne périphérique⁹ âgés de plus de 25 ans implantés avec le système ARGUS II dans l'Union Européenne sur une période de 3 ans. L'objectif principal est de suivre les événements indésirables et l'objectif secondaire est d'évaluer l'acuité visuelle des patients au cours du temps. L'étude est enregistrée sur le site ClinicalTrial.gov sous le n°NCT01490827.

⁹ Dont la rétinopathie pigmentaire.

6. Avis des experts

6.1. Comptes rendus d'audition

6.1.1. Professeur José-Alain SAHEL

L'équipe du Professeur José-Alain SAHEL, ophtalmologiste au centre hospitalier national des Quinze-Vingts, est la seule en France à avoir implanté le dispositif ARGUS II. L'obtention de l'expertise du Professeur José-Alain SAHEL a été jugée indispensable à la crédibilité scientifique de l'évaluation de ce dispositif et de son acte d'implantation. Son association à ce travail s'est modélisée par une contribution écrite en lui faisant parvenir avant la réunion du groupe de travail un questionnaire (annexe 4). Les réponses ont été discutées par le groupe de travail. Conformément à la chartre de déontologie de la HAS, l'expert a complété une déclaration publique d'intérêts ; document qui a été rendu public sur le site internet de la HAS.

6.1.2. Association de patients Rétina France

Compte tenu du caractère de gravité de la maladie et de l'impact potentiel de la prothèse ARGUS II sur la qualité de vie de patients, la contribution d'une association de patients (Rétina France) à l'évaluation du dispositif ARGUS II a été jugée nécessaire. La contribution de l'association de patients à ce travail s'est modélisée par un rapport écrit en lui faisant parvenir avant la réunion du groupe de travail un questionnaire (annexe 5). Les réponses ont été discutées par le groupe de travail. Conformément à la chartre de déontologie de la HAS, une déclaration publique d'intérêts a été complétée par ce collaborateur puis a été rendue publique sur le site internet de la HAS.

6.2. Position du groupe de travail

Huit professionnels de santé ont été sollicité (4 ophtalmologistes, 1 anesthésiste-réanimateur, 2 orthoptistes, 1 opticien, annexe 6) et 7 d'entre eux ont participé à la réunion du groupe.

La composition du groupe de travail et les déclarations d'intérêts ont été rendues publiques sur le site internet de la HAS (<http://www.has-sante.fr>) avant la première réunion du groupe. Au regard du « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits » de la HAS, l'analyse des liens des membres du groupe de travail montre l'absence d'intérêts susceptibles d'entraîner un conflit majeur.

En vue de la préparation du groupe de travail, il a été envoyé aux experts 3 semaines avant la réunion le rapport d'analyse bibliographique ainsi que la liste des intérêts de chacun des membres. En début de séance, il a été demandé au groupe de fournir les éventuelles données complémentaires sur leurs intérêts respectifs. Aucun intérêt complémentaire n'a été mis en évidence.

Au vu de leur connaissance de la littérature et de leurs pratiques, les experts ont énoncé leurs positions. Les propositions ci-dessous ont toutes fait l'objet d'une position consensuelle et ont été validées par chacun des membres du groupe.

6.2.1. Analyse de la littérature

Le groupe de travail considère que l'étude portant sur le système ARGUS II représente une phase exploratoire avec des données disponibles limitées, une expérience des centres faible et un nombre de patients implantés restreint. Concernant les résultats d'efficacité, le groupe de travail souligne qu'ils sont encourageants mais non encore probants à ce stade. Par exemple, les tests en laboratoire sont réalisés dans des conditions de contraste extrêmes très éloignées de la vie réelle. Même si certains patients semblent tirer bénéfice de ce système, à ce jour, aucun résultat ne permet de conclure à un gain en termes de qualité de vie ou d'amélioration de la réalisation de tâches de la vie quotidienne.

Concernant les résultats inhérents à la sécurité, le groupe estime le nombre d'endophtalmie rapporté important mais biaisé compte tenu de la présence de deux cas dans le même centre dans la même journée,

traduisant probablement un défaut d'asepsie contextuel. L'amélioration de la technique d'implantation en réalisant de façon systématique un volet scléral (et non en utilisant du PFTE ou une autogreffe d'aponévrose) devrait permettre la réduction du nombre d'évènements indésirables notamment le nombre d'endophtalmie, d'ulcération conjonctivale et d'exposition du matériel.

6.2.2. Indications et contre-indications

En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail considère que le système ARGUS II ne devrait s'adresser qu'aux patients atteints de rétinopathie pigmentaire dont l'acuité visuelle se limite à la détection des mouvements de la main (mais ne comptant pas les doigts) et ayant eu une vision utile des formes dans le passé. S'il n'existe aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique : l'absence de perception résiduelle de la lumière ne constitue donc pas une contre-indication.

Les experts ont précisé que l'implantation du système ARGUS II chez des patients ayant un dispositif médical implantable métallique ou actif dans la tête n'est pas recommandée faute de données disponibles à ce jour sur la compatibilité des dispositifs entre eux, en particulier sur le plan électromagnétique.

En plus des contre-indications inscrites au marquage CE, le groupe de travail considère que les patients ayant une cécité induite par une autre pathologie que la rétinopathie pigmentaire doit représenter une contre-indication formelle à l'implantation du système ARGUS II.

6.2.3. Population cible

Le groupe de travail a estimé la population cible entre 20 et 30 patients par an. Les experts soulignent la difficulté de procéder à une telle estimation exhaustive sur la base des données issues du seul suivi médical car un nombre inconnu, et peut-être important, de personnes ayant une rétinopathie pigmentaire et devenues aveugles n'ont plus recours à un ophtalmologiste. Le groupe de travail estime qu'il serait intéressant de consulter un panel plus large d'association de patients.

6.2.4. Bilan préopératoire

Le groupe a souligné l'importance du bilan préopératoire anatomique, fonctionnel et de motivation individuelle. Il doit inclure en particulier :

- un bilan ophtalmologique complet avec au minimum, un examen fonctionnel, un examen anatomique, la mesure axiale de l'œil et la réalisation d'un examen de tomographie à cohérence optique (OCT) spectral domain ;
- une évaluation de la fonction visuelle en mesurant l'acuité visuelle ou en s'assurant que la rétine réponde à une stimulation électrique ;
- un bilan d'autonomie fonctionnelle ;
- une évaluation psychologique.

Ce bilan préopératoire global doit permettre d'évaluer non seulement la pertinence physiologique de l'implant et sa tolérance chirurgicale, mais également l'impact attendu d'ARGUS II sur la qualité de vie du patient et sa volonté et ses capacités s'engager dans un processus de réhabilitation et de suivi au long cours.

Le groupe insiste sur l'importance de l'éclairage de la décision du patient par une bonne information, notamment sur les incertitudes relatives à l'efficacité de la technique et de ses possibles complications afin d'éviter une demande d'explantation au motif d'un défaut de satisfaction (l'explantation représentant également une chirurgie lourde).

6.2.5. Composition de l'équipe chirurgicale et formation requise

Durant l'intervention, doivent être présents en salle :

- deux ophtalmologistes ou un ophtalmologiste et un aide opératoire ;
- personnel d'anesthésie diplômé, à savoir médecin anesthésiste réanimateur et/ou infirmier anesthésiste diplômé d'état (IADE) ;
- un infirmier de bloc opératoire (IBODE) ;

- un technicien de la firme qui commercialise le dispositif pour les tests per opératoires et les réglages de l'implant postopératoires. Ces réglages pourraient être réalisés par du personnel spécifiquement formé.

6.2.6. Formation des opérateurs

Pour prétendre à l'implantation du système ARGUS II, les ophtalmologistes et aides opératoires doivent :

- avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique au dispositif implanté, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage pour au moins les trois premières implantations dans le centre.

6.2.7. Environnement technique

Les pré-requis indispensables à l'implantation du système ARGUS II sont de pouvoir disposer d'un bloc opératoire dédié à la chirurgie vitréo-rétinienne et d'une salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) à proximité.

6.2.8. Sélection des centres implantateurs

Au vu de la population cible restreinte et pour une répartition géographique optimale, 3 centres en France pourraient prétendre à l'implantation d'un implant rétinien. Chaque binôme de chirurgiens des centres implantateurs ne devrait pas réaliser moins de trois procédures par an.

6.2.9. Protocole de l'anesthésie

L'anesthésie générale doit être réalisée conformément aux termes du décret 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie. En outre, il devrait être laissé à la discrétion des opérateurs l'opportunité d'y associer une anesthésie locorégionale pour la prise en charge de la douleur postopératoire.

6.2.10. Antibio prophylaxie

Le groupe de travail a unanimement critiqué le protocole d'antibio prophylaxie proposé par le fabricant car il relève du traitement et non de la prophylaxie. L'antibio prophylaxie associée à l'implantation du dispositif ARGUS II doit se conformer aux recommandations de la SFAR (14) et de l'ANSM (1).

6.2.11. Précaution opératoire

Le groupe de travail a insisté sur l'attention devant être portée aux patients prenant des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires (hors acide acétylsalicylique) compte tenu du risque hémorragique de l'implantation du système ARGUS II.

6.2.12. Actes relatifs à l'implantation, l'explantation et le repositionnement du système ARGUS II

Le groupe de travail confirme qu'il n'existe aucun acte global inscrit à la CCAM concernant l'implantation ou l'explantation d'une prothèse rétinienne. Par rapport à la proposition du fabricant concernant les actes déjà codés pouvant être réalisés lors de la procédure d'implantation du système ARGUS II, le groupe de travail estime que l'acte BGMA001¹⁰ serait plus approprié que l'association des actes BGFA001¹¹ et BGDA005¹².

¹⁰ BGMA001 - Opération rétinovitréenne associant une indentation et au moins 4 des actes suivants : coagulation, vitrectomie, endocoagulation avec laser, rétinotomie, tamponnement interne, échange fluide-gaz, dissection de brides

¹¹ BGFA001 - Vitrectomie par sclérotomie postérieure, sans coagulation de la rétine

¹² BGDA005 - Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire avec indentation sclérale sur 360° [cerclage], sans tamponnement

Cependant, le groupe de travail souligne qu'aucune assimilation précise n'est possible entre un acte déjà codé à la CCAM et l'acte d'implantation du système ARGUS II, du fait du caractère totalement novateur du geste.

Le groupe de travail a discuté la description des actes d'implantation, d'explantation et de repositionnement. Les modifications apportées par rapport à la proposition initiale du fabricant apparaissent en caractère gras.

Acte d'implantation

La préparation nécessite :

- la dilatation de l'œil ;
- si le patient est phaïque, une phacoémulsification du cristallin en laissant le patient aphaïque en fin de procédure. La phacoémulsification est suivie de la fermeture de la plaie par une suture ;
- si le patient est pseudophaïque, le retrait de la lentille intraoculaire par une incision limbique si elle est subluxée, délogée ou risque de l'être. Dans le cas contraire, la lentille intraoculaire est laissée en place ;
- **une péritomie conjonctivale limbique sur 360°** ;
- **la préparation de l'œil pour une approche par la pars plana de la cavité vitrénienne, correspondant à une approche chirurgicale standard** ;
- l'isolation de chaque muscle oculomoteur ;
- **la réalisation d'un volet scléral.**

La pose extraoculaire nécessite :

- une canthotomie si la longueur axiale de l'œil est < 23 mm et/ou en cas de difficulté de pose de la partie extraoculaire ;
- l'insertion de l'antenne interne (avec le doigt ou une pince arrondie) sur la moitié temporale du globe oculaire, en la centrant sous le muscle droit externe ;
- le passage de la partie inférieure de la bande sclérale sous le muscle droit inférieur et sous le muscle droit interne ;
- le passage de la partie supérieure de la bande sclérale sous le muscle droit supérieur ;
- la fixation de la bande sclérale par l'utilisation d'une suture ou d'un tunnel scléral ;
- l'ajustement de la position de l'antenne interne ;
- de faire chevaucher les deux extrémités de la bande sclérale et de les fixer à l'aide d'un manchon Watzke ;
- la réalisation d'un test d'impédance s'il existe une suspicion d'endommagement de l'implant.

La pose intraoculaire nécessite :

- la réalisation d'une vitrectomie ;
- le retrait de toute membrane épirétinienne (**si présente**) dans la région où le faisceau d'électrodes sera implanté ;
- l'agrandissement de l'orifice temporal ;
- **l'augmentation de la pression intraoculaire** ;
- l'insertion et le placement du faisceau d'électrodes dans la cavité mi-vitrénienne ;
- la fermeture de la sclérotomie par l'utilisation de sutures ;
- la réalisation d'un test d'impédance s'il existe une suspicion d'endommagement de l'implant ;
- le placement du faisceau d'électrodes centré sur la fovéa ;
- la fixation du faisceau d'électrodes avec le clou rétinien ;
- la réalisation d'un examen pour détecter d'éventuels dommages de la rétine ;
- l'abaissement de la pression intraoculaire jusqu'à l'obtention d'une pression intraoculaire normale ;
- la réalisation d'un test d'impédance.

La fermeture nécessite :

- la fixation de la partie extérieure du câble à la sclère avec une suture de matelassier ;
- la fermeture **des orifices de sclérotomie et du volet scléral** par l'utilisation de sutures ;
- la réalisation d'un test d'impédance ;
- la suture de la Tenon et de la conjonctive au limbe en augmentant si possible la quantité de tissu sur l'implant ;
- **l'induction d'une anesthésie locorégionale, si besoin** ;
- la réalisation d'un test d'impédance ;
- la protection de l'œil par un pansement.

Dans l'étape de fermeture, le groupe considère qu'il n'est pas utile de fixer un tissu (aponévrose ou PTFE) dans l'espace extraoculaire compte tenu de la présence du volet scléral.

Acte d'explantation

L'explantation de la partie extraoculaire nécessite :

- l'exposition du dispositif en réalisant une péritomie et en tirant vers l'arrière la conjonctive ;
- l'ouverture d'orifices scléraux de préférence à des endroits éloignés des orifices créés lors de l'implantation ;
- le retrait de la capsule fibreuse autour de l'antenne et du boîtier ;
- le retrait du manchon Watzke de la bande sclérale ;

- le retrait de toutes les sutures fixant la partie extraoculaire ;
- la réouverture de la sclérotomie par laquelle passe le câble ;
- la réalisation d'une vitrectomie, si nécessaire.

L'explantation de la partie intraoculaire nécessite :

- **le cas échéant, la réalisation d'une vitrectomie ;**
- l'augmentation de la pression oculaire (pression de 60 mmHg recommandée) ;
- le retrait du clou rétinien en vérifiant que le ressort et la rondelle de silicone ont bien été explantés ;
- le retrait du faisceau d'électrodes par sclérotomie en veillant à ne pas toucher la rétine ;
- le cas échéant, le traitement par laser du trou laissé par le clou rétinien ;
- **le cas échéant, la réalisation d'un tamponnement ;**

La fermeture de toutes les incisions conformément aux techniques de chirurgie rétinienne standard.

6.2.13. Suivi des patients

Le groupe de travail recommande le calendrier suivant :

Durée de suivi	Examens		
	Type d'examen	Obligatoire	Recommandé
J1	Examen oculaire anatomique et fonctionnel Pression intraoculaire	x x	
S1	Examen oculaire anatomique et fonctionnel Pression intraoculaire Photographie du fond d'œil	x x	x
S2	Examen oculaire anatomique et fonctionnel Pression intraoculaire	x x	
S4	Examen oculaire anatomique et fonctionnel Pression intraoculaire Photographie du fond d'œil Tomographie à cohérence optique	x x	x x
M3	Examen oculaire anatomique et fonctionnel Pression intraoculaire Photographie du fond d'œil Tomographie à cohérence optique	x x	x x
M6	Examen oculaire anatomique et fonctionnel Pression intraoculaire Photographie du fond d'œil Tomographie à cohérence optique	x x	x x
M12	Examen oculaire anatomique et fonctionnel Pression intraoculaire Photographie du fond d'œil Tomographie à cohérence optique	x x	x x
Tous les 6 mois	Examen oculaire anatomique et fonctionnel Pression intraoculaire Photographie du fond d'œil Tomographie à cohérence optique	x x	x x

Le groupe de travail estime que le suivi à 3 mois doit être rendu obligatoire et qu'après 1 an suivant l'implantation, les patients doivent être revus tous les 6 mois. Le suivi doit être réalisé dans le centre implanteur.

De façon concomitante à ces examens ophtalmologiques, le fonctionnement du matériel doit être vérifié et, le cas échéant, les réglages doivent être adaptés aux besoins du patient par un technicien de la firme commercialisant le dispositif ou par tout autre personnel spécifiquement formé.

6.2.14. Protocole de réhabilitation

La vision prothétique étant différente de la vision naturelle, le groupe de travail estime qu'après l'intervention, les patients implantés avec le système ARGUS II doivent pouvoir bénéficier d'un programme de réhabilitation pour apprendre, comprendre et s'approprier cette nouvelle vision pour qu'elle soit utile. Ce protocole de réhabilitation doit être adapté au projet de vie du patient. Selon le groupe de travail, ce programme doit impliquer une équipe multidisciplinaire formée à l'utilisation du système ARGUS II. Cette équipe doit être composée :

- d'un instructeur en locomotion intervenant au domicile et dans l'environnement du patient ;
- d'un ergothérapeute AVJiste¹³ habitué à la prise en charge de la déficience visuelle chez l'adulte intervenant au domicile et dans l'environnement du patient ;
- d'un orthoptiste spécialisé en basse vision ;
- d'un psychologue ;
- d'un psychomotricien, le cas échéant.

Cette réhabilitation doit être réalisée dans un établissement sanitaire ou dans un service médico-social spécialisé dans la déficience visuelle adulte en coordination avec le centre implanteur. L'arrêt du protocole de réhabilitation postopératoire immédiate (premières semaines ou premiers mois) doit être décidé suite à une décision collégiale de l'équipe de réhabilitation.

Le groupe indique par ailleurs qu'au fil du temps, certains changements dans la vie du patient peuvent justifier la remise en route d'un programme de réhabilitation (par exemple, changement de métier, évolution dans le choix des autres moyens utilisés comme suppléance à la fonction visuelle, etc.)

En outre, le groupe de travail a souligné qu'il était également indispensable de suivre les patients ayant été explanté du système ARGUS II afin de s'assurer que le patient retrouve toutes ses capacités fonctionnelles sans vision prothétique. Cette réhabilitation doit être dispensée par les mêmes centres et les mêmes équipes décrits précédemment.

Une réhabilitation devrait également être proposée après une éventuelle procédure de repositionnement de l'implant.

6.2.15. Données manquantes

Le groupe de travail insiste sur la nécessité de recueillir des données d'efficacité et de sécurité complémentaires sur tous les patients implantés avec le système ARGUS II. Compte tenu de la population cible restreinte, le groupe de travail souligne qu'il ne serait pas envisageable de réaliser une étude contrôlée randomisée avec et sans implantation du système ARGUS II. Le groupe de travail qu'une étude pertinente se ferait dans l'environnement du patient et non en laboratoire. Les préconisations de critères méthodologiques d'une telle étude sont décrites dans le tableau suivant :

Protocole	Etude observationnelle, multicentrique, internationale ¹⁴ (au moins au niveau européen)
Intervention	Implantation du système ARGUS II
Comparateur	Le patient lui-même (système allumé <i>versus</i> système éteint)
Objectif principal	Evaluation de la capacité des patients à réaliser des tâches liées à la vie quotidienne à l'état basal (pré-implantation) et à chaque durée de suivi. Le test se baserait sur le questionnaire FLORA avec la réalisation de tâches courantes de l'activité quotidienne avec des tests d'interactions avec autrui, de mobilité et d'orientation dans un lieu connu ou inconnu (sécurité des déplacements), à l'intérieur ou à l'extérieur, avec le système allumé ou éteint et avec ou sans aide à la mobilité. Attribution d'un score pour chaque tâche (impossible, possible/difficile, possible/raisonnable, possible/facile) et description du mode de réalisation des tâches (visuellement uniquement, en partie visuellement, non visuellement). Les conditions d'éclairage et de contraste étaient consignées. Ce critère doit faire l'objet d'un recueil indépendant par un évaluateur externe à l'équipe implantrice et à l'équipe de réhabilitation.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de la sécurité et de la tolérance (dont le taux d'explantation) • Evaluation du nombre d'heures d'utilisation du système ARGUS II par jour • Evaluation de l'impact de la stimulation électrique chronique en mesurant l'acuité visuelle • Evaluation de la sensibilité au contraste, par exemple, à l'aide d'échelles de niveau de gris • Evaluation de la satisfaction globale du patient à l'aide d'échelles validées • Evaluation de la pénibilité de l'usage du dispositif dans la vie quotidienne • Mise en évidence d'une éventuelle corrélation entre l'épaisseur des fibres ganglionnaires et les résultats fonctionnels
Durée du suivi	au moins 3 ans avec des suivis réguliers

¹³ Autonomie de la Vie Journalière

¹⁴ Le recrutement international permettrait un recrutement de patients plus conséquent.

7. Place dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, aucune thérapie visant à stopper l'évolution naturelle de la rétinopathie pigmentaire ou visant à restaurer la vision n'est disponible. Seul le conseil clinique génétique peut permettre l'évaluation du risque trans-générationnel.

Le patient atteint de rétinopathie pigmentaire doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale avec l'implication d'une équipe multidisciplinaire. Dès le diagnostic de la maladie, les patients doivent être informés de leur faible pronostic visuel. Les capacités visuelles restantes doivent être optimisées avec l'organisation de consultation orthoptique et de basse vision. La prise charge actuelle s'articule autour du ralentissement du processus dégénératif, du suivi et du traitement des complications oculaires et du soutien psychologique des patients :

- Le port de verres filtrants adaptés avec des protections latérales teintées est conseillé pour les sorties afin de protéger la rétine de toute lumière excessive.
- Un suivi régulier est indispensable pour suivre l'évolution de la pathologie (champ visuel en particulier) et permettre, le cas échéant, de traiter les complications. Les complications les plus fréquentes de la rétinopathie pigmentaire sont la présence d'une cataracte ou d'œdème maculaire. Ces complications sont traitées respectivement par phacoémulsification avec pose d'implant intraoculaire ou par administration d'acétazolamide¹⁵.
- A des stades plus évolués de la maladie, des aides à la basse vision sont utiles pour maximiser l'acuité visuelle résiduelle. Le soutien psychologique devient fondamental au stade final de la maladie pour éduquer le patient et son entourage. A ce stade, seules des méthodes palliatives sont disponibles (cane blanche, utilisation de chiens guides).

A titre préventif, l'apport de palmitate de vitamine A a été évalué dans le ralentissement du processus dégénératif touchant les photorécepteurs. A ce jour, son utilisation reste controversée dans la communauté scientifique et sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement établie (15).

En parallèle, de nombreux traitements, préventifs ou curatifs font l'objet de recherches expérimentales ou cliniques (15,16). De nouvelles approches thérapeutiques ont été développées en fonction du stade de la maladie et peuvent être divisées en trois classes. Pour les stades précoces, l'objectif est de stopper l'évolution naturelle de la maladie en corrigeant les anomalies biochimiques en utilisant des thérapies géniques ou des traitements pharmacologiques. Une seconde approche vise à interférer avec la mort cellulaire en réduisant la production de facteurs rétino-toxiques et en limitant le stress oxydatif en administrant des facteurs neurotrophiques ou des molécules anti-apoptotiques. Pour des stades plus avancés (photorécepteurs non fonctionnels ou en nombre insuffisant), les stratégies à l'étude sont la transplantation de rétine, les systèmes de stimulation neurale (systèmes de stimulation du cortex visuel, implants épirétinien, sous-rétinien, suprachoroïdien ou transcléral) et les nouvelles techniques issues de l'optogénétique¹⁶.

¹⁵ Indication hors AMM.

¹⁶ Méthode combinant l'optique et la génétique. Cette méthode se base sur l'induction de l'expression cellulaire de protéines photosensibles issues d'algues ou de bactéries.

8. Estimation de la population cible

Les implants rétiens s'adressent aux patients atteints de rétinopathie pigmentaire de stade sévère à profond pour les deux yeux.

Les dystrophies rétiennes héréditaires constituent 8,4% des causes de cécité (17). Les données épidémiologiques disponibles montrent que 66% des dystrophies rétiennes sont des rétinopathies pigmentaires (17,18) dont la prévalence au niveau international est comprise entre 1/3000 et 1/7000 (19). En France, la prévalence de la rétinopathie pigmentaire est de 1/4000 (20), soit une estimation de 16 340 patients en 2012.

En se basant sur la classification internationale des maladies (CIM 10ème édition), les codes des diagnostics principaux pouvant se rapporter à l'indication des implants rétiens sont les suivants :

- H540 : Cécité binoculaire ;
- H541 : Déficience visuelle sévère, binoculaire ;
- H544 : Cécité monoculaire.

Cependant, le code H544 spécifie que l'un des deux yeux a atteint le stade de cécité et que l'œil controlatéral peut ne pas avoir de déficience visuelle ou une déficience légère, modérée, sévère ou une déficience visuelle indéterminée. Ainsi, l'usage du code H544 dans le calcul de la population cible surestime le nombre de patients éligibles à l'implantation d'un implant rétinien.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) recensent, dans l'ensemble des établissements privés ou publics :

	2010	2011
H540 : Cécité binoculaire	195	189
H541 : Déficience sévère, binoculaire	176	128
H544 : Cécité monoculaire	189	193
Total H540 + H541	371	317
Total H540 + H541 + H544	560	510

En rapportant ces chiffres aux données épidémiologiques précédentes, soit 5,54% des patients ayant une cécité en France sont des patients ayant une rétinopathie pigmentaire, la population cible des implants rétiens peut être estimée entre **20 et 30 patients par an** :

	2010	2011
Total H540 + H541	20	17
Total H540 + H541 + H544	30	28

9. Conclusion sur le SA et l'ASA

Envisager d'emblée une prise en charge généralisée du dispositif et de la procédure est précoce au vu des données cliniques disponibles. Ainsi, le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription du dispositif médical sur la liste des Produits et Prestations Remboursables et pour l'inscription de l'acte à la liste des actes prévues respectivement aux articles L.165-1 et L.162-1-7 du code de la sécurité sociale

Cependant, le bénéfice potentiel de cette technique est notable. Ainsi, il est indispensable d'encourager et de soutenir le recueil de données cliniques complémentaires en vie réelle par le biais d'études bien conduites compte tenu du fort potentiel de cette technologie innovante qui permettrait de compenser le handicap de patients ayant une cécité induite par une pathologie rare et pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour. La proposition d'étude telle qu'elle est formulée par le groupe de travail mandaté par la HAS sur le sujet constituerait une première base.

En conséquence, la HAS recommande un recueil de données cliniques complémentaires avec un encadrement spécifique en proposant la mise en œuvre d'une prise en charge temporaire et dérogatoire de la prothèse épirétinienne ARGUS II au titre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale considérant le caractère innovant du dispositif, le caractère orphelin de la pathologie concernée, l'absence d'alternative thérapeutique, le fort potentiel d'amélioration de la qualité de vie des patients, le fort potentiel de compensation du handicap lié à la cécité et la probable balance bénéfice / risques favorable.

Annexe 1 – Echelles d'acuité visuelle

ECHELLE DECIMALE	ECHELLE LOGMAR	ECHELLE EUROPEENNE	ECHELLE SNELLEN	CATEGORIE CLINIQUE	CLASSIFICATION OMS	
1	0	6/6	20/20	VISION NORMALE		
0,2	0,7	6/30				
0,16	0,8	6/38			I	BASSE VISION
0,13	0,9	6/47				
0,10	1,00	6/60	20/200	CECITE LEGALE		
0,079	1,10	6/77	20/250		II	
0,063	1,20	6/95	20/300			
0,050	1,30	6/120	20/400		III	CECITE
0,040	1,40	6/151	20/500			
0,032	1,50	6/190	20/600			
0,025	1,60	6/239	20/800		IV	
0,020	1,70	6/301	20/1000			
0,016	1,80	6/379		DECOMPTE DES DOIGTS		
0,013	1,90	6/477				
0,010	2,00	6/600	20/2000			
0,0079	2,10	6/775		MOUVEMENT DE LA MAIN	IV	
0,0063	2,20	6/951				
0,0050	2,30	6/1197				
0,0040	2,40	6/1507				
0,0032	2,50	6/1898				
0,0025	2,60	6/2389		PERCEPTION DE LA LUMIERE	V	
0,0020	2,70	6/3007	20/10000			
0,0016	2,80	6/3786				
0,0013	2,90	6/4766		NON PERCEPTION DE LA LUMIERE	V	
0,0010	3,00	6/6000	20/20000			

Annexe 2 - Recherche documentaire

1 - Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2002 à février 2012. Une veille a été réalisée jusqu'en octobre 2012.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données *Medline*, *Biosis*, *Adis Clinical Trials Insight*, *DIOGENES FDA Regulatory Updates*, *SciSearch* ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation... (selon les thèmes).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

2 - Résultats

Nombre références identifiées : 122

Nombres de références analysées : 43

Nombre de références retenues : 28

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans le paragraphe suivant.

3 - Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données *Medline*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Implant rétinien		
Medline – Recommandations	01/2002 – 02/2012	0
Etape 1 (Retina[mesh] OR Retinitis Pigmentosa[mesh] OR Retinal Degeneration[mesh] OR Blindness[mesh] OR Vision Disorders[mesh] OR photoreceptor degeneration[tiab] OR retinitis pigmentosa[tiab] OR retinal degeneration[tiab]) ET Etape 2 (Argus II OR Visual Prosthesis[mesh] OR Electric Stimulation[mesh] OR Second Sight's Visual Prosthesis[tiab] OR Retinal prosthesis[tiab] OR Visual prosthesis[tiab] OR epiretinal prosthesis[tiab] OR retinal electronic prosthesis[tiab] OR epiretinal implant[tiab] OR Bionic eye[tiab]) ET Etape 3 (guidelines as topic OR practice guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic)[mesh] OR (guideline OR practice guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)[publication type] OR (guideline* OR recommendation*)[ti]		
Medline – Meta-analyses, revues de la littérature et revues systématiques	01/2002 – 02/2012	33
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 4 (meta-analysis as topic OR review literature as topic)/de OR meta-analysis[publication type] OR (meta analy* OR metaanaly*)[ti] OR (systematic review OR systematic overview OR systematic literature review)[ti], ab OR OR cochrane database syst rev/journal		
Medline – Essais contrôlés	01/2002 – 02/2012	7
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 5 (controlled clinical trials as topic OR randomized controlled trials as topic OR single-blind method OR double-blind method OR random allocation OR cross-over studies)[mesh] OR (controlled clinical trial OR randomized controlled trial)[publication type]		
Medline – Autres types d'études	01/2002 – 02/2012	59
Etape 1 ET Etape 2 SAUF Etape 3 OU Etape 4 OU Etape 5		
Biosis, Adis Clinical Trials Insight, DIOGENES FDA Regulatory Updates, SciSearch – Tous types d'études	01/2002 – 02/2012	1
Etape 6 Retina[tiab] OR Retinitis Pigmentosa[tiab] OR Retinal Degeneration[tiab] OR Blindness[tiab] OR Vision Disorders[tiab] OR photoreceptor degeneration[tiab] OR retinitis pigmentosa[tiab] OR retinal degeneration[tiab]) ET Etape 7 (Argus II OR Visual Prosthesis[tiab] OR Electric Stimulation[tiab] OR Second Sight's Visual Prosthesis[tiab] OR Retinal prosthesis[tiab] OR Visual prosthesis[tiab] OR epiretinal prosthesis[tiab] OR retinal electronic prosthesis[tiab] OR epiretinal implant[tiab] OR Bionic eye[tiab])		

[Mesh] : descripteur ; ti : title ; ab : abstract

4 - Sites consultés

- Association Française de Normalisation - AFNOR
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef

Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) -
ETSAD
Expertise collective INSERM
Société Française de Médecine Générale - SFMG

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
Alberta Medical Association
American College of Physicians – ACP
American College of Radiology – ACR
Artificial Retina Project
Australian and New Zealand Horizon Scanning Network - ANZHSN
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Knowledge Summaries
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Euroscan
Federal Drug Administration - FDA
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Guidelines International Network - GIN
Guidelines Finder (National Library for Health)
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Health Quality Ontario
Institut de la vision
Institut national d'excellence en santé et en service sociaux - INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Intute Health & Life Sciences - INTUTE
Medical Services Advisory Committee - MSAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Research laboratory of electronics at MIT
The Royal Society of biological sciences
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Singapore Ministry of Health
Swiss Federal Institute of Technology Zurich
Tripdatabase
University of Birmingham
University of Marburg
University of Minnesota
US Department of energy office of science
Veterans Affairs Technology Assessment Program
Veterans' affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

5 - Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en octobre 2012 sur les sites internet énumérés ci-dessus. Une mise à jour a été effectuée sur *Medline* jusqu'en octobre 2012 sur la base des équations du tableau précédent.

Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet : British Medical Journal (BMJ), Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, The New England Journal of Medicine; la presse quotidienne médicale, paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM).

Annexe 3 – Résumé tabulé

Référence	<p>ARGUS II Retinal stimulation system feasibility protocol (n° CP-003-001-FR Revision K, résultats exploités non publiés).</p> <p><i>Protocole ayant fait l'objet de plusieurs addenda. n° d'enregistrement sur ClinicalTrials.gov NCT0047602.</i></p> <p>Publication associée sur des résultats antérieurs (non exploités dans le cadre de l'évaluation) : Humayn MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Sahel JA, Stanga PE <i>et al.</i>, Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. <i>Ophthalmology</i>, 2012 ; 119(4) :779-88.</p>
Type de l'étude	Etude de faisabilité, prospective, multicentrique, non comparative.
Date et durée de l'étude	Période d'inclusion : du 07 juin 2007 au 11 août 2011. Suivi de 3 ans avec possibilité d'extension jusqu'à 5 ans (addendum au protocole).
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité du système ARGUS II chez des patients ayant une dégénérescence rétinienne périphérique.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans en France et au Royaume-Uni ; âge ≥ 25 ans aux Etats-Unis et en Suisse. - Dégénérescence rétinienne périphérique avec une acuité visuelle maximale de 2,3 LogMAR dans les deux yeux. (Si l'acuité visuelle est très différente entre les deux yeux, le dispositif doit être implanté dans l'œil ayant l'acuité visuelle la plus basse). Cellules ganglionnaires et nerf optique fonctionnels se traduisant par une perception résiduelle de la lumière ou une réponse à un stimulus électrique. - Vision utile dans le passé. - Lieu de résidence dans un périmètre de trois heures (par transport routier) du lieu d'investigation. - Obtention du consentement éclairé du patient. <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de pathologie touchant le nerf optique (glaucome, neuropathie optique ou dommage avéré du nerf optique ou du cortex visuel). - Pathologies ou conditions affectant la fonction rétinienne notamment (liste non exhaustive) : occlusion de la veine centrale ou de l'artère centrale de la rétine (OVCR ou OACR), rétinopathie diabétique de stade terminal, décollement de rétine ou antécédent de décollement de rétine, traumatisme, pathologie infectieuse ou inflammatoire de la rétine. - Pathologies ou condition empêchant la visualisation de la rétine notamment (liste non exhaustive) : cataracte ou dégénérescence cornéenne ne pouvant être traitée avant la visite d'inclusion (une cataracte permettant la visualisation de la rétine ne constitue pas un critère de non-inclusion et sera traité durant l'implantation du dispositif). - Pathologies touchant le segment antérieur ou toute condition empêchant l'examen clinique. - Pathologies de la surface oculaire notamment (liste non exhaustive) : kératite, ulcère cornéen. - Prédisposition aux frottements oculaires. - Toute pathologie ou condition empêchant l'obtention du consentement éclairé du patient et la compréhension des objectifs de l'étude (déclin cognitif, maladie psychiatrique, problème de langue, problème d'audition empêchant la détection des alarmes du dispositif). - Grossesse. - Dispositif médical implantable actif ou métallique (ex : implant cochléaire) implanté au niveau du crâne. - Amincissement de la conjonctive dans la zone d'implantation du dispositif extra-oculaire (prédisposition du patient à une érosion conjonctivale). - Participation à d'autres essais cliniques pouvant interférer avec les objectifs et le suivi de cette étude. - Anesthésie générale déconseillée. - Attente du patient irréaliste sur le bénéfice de la procédure. - Allergie ou contre-indication aux traitements administrés en périodes pré, per et

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

	<p>postopératoires.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espérance de vie \leq 1 an. - Pathologies ou conditions (sur avis du chirurgien) pouvant empêcher l'implantation du dispositif ou entraver son fonctionnement pendant la durée de l'étude (ex : strabisme). - Longueur axiale de l'œil supposé être implanté inférieure à 21 mm ou supérieure à 26 mm (mesurée par ultrasons). Critère de non-inclusion valable seulement aux Etats-Unis (<i>addendum au protocole</i>).
Cadre et lieu de l'étude	<p>Dix centres en Europe et aux Etats-Unis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Moorfields Eye Hospital, Londres, Royaume-Uni ; - Manchester Royal Eye Hospital, Manchester, Royaume-Uni ; - Hôpital des Quinze-Vingts, Paris, France ; - Hôpital Cantonal Universitaire, Genève, Suisse ; - Johns Hopkins, Baltimore, Etats-Unis ; - University of Southern California, Los Angeles, Etats-Unis ; - University of California, San Francisco, Etats-Unis ; - Retina Foundation of the Southwest, Dallas, Etats-Unis ; - Scheie Eye Institute/Wills Eye Hospital, Philadelphie, Etats-Unis ; - Colombia University/Lighthouse International, New York, Etats-Unis.
Produits étudiés	<p>Système de prothèse rétinienne ARGUS II de deux générations successives (entre les deux générations : modification du dessin du câble, du faisceau d'électrodes, du clou rétinien et du logiciel de l'unité de traitement vidéo, ajout d'une languette de suture, adaptation de la procédure d'implantation).</p>
Critères de jugement principaux	<p><u>Critère d'efficacité</u> : acuité visuelle à l'inclusion et à la dernière visite de suivi avec le système éteint, fonction visuelle avec le système allumé ou éteint (test de localisation du carré, test de discrimination du mouvement, détermination de l'acuité visuelle par mires de Foucault, test de reconnaissance des caractères).</p> <p><u>Critère de sécurité</u> : évaluation des effets indésirables (définition précise de ces événements dans le protocole).</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères d'efficacité</u> : capacité à réaliser des tâches liées à l'orientation, à la mobilité (test de la porte et test de la ligne) et à la vie quotidienne (questionnaire FLORA conçu pour cette étude), qualité de vie du patient (questionnaire VisQOL et de Massof, ce dernier questionnaire ayant été conçu pour cette étude).</p> <p><u>Critères de sécurité</u> : stabilité du dispositif.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires.</p>
Méthode de randomisation	<p>Non applicable.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Résultats de sécurité</u> : effets indésirables en % avec calcul de l'intervalle de confiance à 95%. Courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p><u>Test de localisation du carré</u> : réalisation du test avec le système allumé ou éteint. Comparaison de ces résultats avec le test t bilatéral.</p> <p><u>Test de discrimination du mouvement</u> : réalisation du test avec le système allumé ou éteint. Comparaison de ces résultats avec une ANOVA à mesures répétées en vérifiant la distribution gaussienne par le test de Shapiro-Wilk.</p> <p><u>Tests d'orientation et de mobilité</u> : réalisation du test avec le système allumé ou éteint. Comparaison de ces résultats avec une ANOVA à mesures répétées en vérifiant la distribution gaussienne par le test de Shapiro-Wilk.</p> <p><u>Questionnaire VisQOL</u> : calcul de la moyenne et des écart-types à chaque temps de mesure. Comparaison de ces résultats avec une ANOVA à mesures répétées.</p> <p><u>Reconnaissance des caractères</u> : réalisation du test avec le système allumé ou éteint.</p> <p><u>Questionnaire de Massof</u> : calcul de la moyenne et de l'intervalle de confiance à chaque temps de mesure. Calcul de la différence par rapport à l'état basal. Une modification de 0,3 logit est considérée comme cliniquement pertinente.</p> <p><u>Questionnaire de FLORA</u> : évaluation subjective, réalisation de tests statistiques non appropriée.</p> <p><u>Test d'identification des caractères</u> : pour les grands caractères → réalisation du test avec le système allumé ou éteint. Comparaison de ces résultats par le test de Wilcoxon. Pour des caractères de taille décroissante → réalisation du test avec le système allumé, éteint et en mode aléatoire ou normal. Comparaison de ces résultats par une ANOVA. Comparaison des variables par le test F et le test de Tukey. Pour l'identification de mots courts → ANOVA, test F et test de Tukey.</p> <p>Seuil de significativité : $\alpha < 0,05$</p>

RESULTATS																																													
Nombre de sujets analysés	30 patients (les 15 premiers avec le système ARGUS II de première génération et les 15 suivants avec le système ARGUS II de seconde génération). Aucun perdu de vue. Répartition des patients par centre : <table border="1" data-bbox="528 315 1390 618"> <thead> <tr> <th>Nom du centre</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Moorfields Eye Hospital, Londres, Royaume-Uni</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Manchester Royal Eye Hospital, Manchester, Royaume-Uni</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Hôpital des Quinze-Vingts, Paris, France</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Hôpital Cantonal Universitaire, Genève, Suisse</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Johns Hopkins, Baltimore, Etats-Unis</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>University of Southern California, Los Angeles, Etats-Unis</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>University of California, San Francisco, Etats-Unis</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Retina Foundation of the Southwest, Dallas, Etats-Unis</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Scheie Eye Institute/Wills Eye Hospital, Philadelphie, Etats-Unis</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Colombia University/Lighthouse International, New York, Etats-Unis</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Nom du centre	n	Moorfields Eye Hospital, Londres, Royaume-Uni	7	Manchester Royal Eye Hospital, Manchester, Royaume-Uni	3	Hôpital des Quinze-Vingts, Paris, France	4	Hôpital Cantonal Universitaire, Genève, Suisse	2	Johns Hopkins, Baltimore, Etats-Unis	5	University of Southern California, Los Angeles, Etats-Unis	2	University of California, San Francisco, Etats-Unis	2	Retina Foundation of the Southwest, Dallas, Etats-Unis	2	Scheie Eye Institute/Wills Eye Hospital, Philadelphie, Etats-Unis	2	Colombia University/Lighthouse International, New York, Etats-Unis	1																						
Nom du centre	n																																												
Moorfields Eye Hospital, Londres, Royaume-Uni	7																																												
Manchester Royal Eye Hospital, Manchester, Royaume-Uni	3																																												
Hôpital des Quinze-Vingts, Paris, France	4																																												
Hôpital Cantonal Universitaire, Genève, Suisse	2																																												
Johns Hopkins, Baltimore, Etats-Unis	5																																												
University of Southern California, Los Angeles, Etats-Unis	2																																												
University of California, San Francisco, Etats-Unis	2																																												
Retina Foundation of the Southwest, Dallas, Etats-Unis	2																																												
Scheie Eye Institute/Wills Eye Hospital, Philadelphie, Etats-Unis	2																																												
Colombia University/Lighthouse International, New York, Etats-Unis	1																																												
Durée du suivi	Suivi minimum de 1 an pour tous les patients.																																												
Caractéristiques des patients	<table border="1" data-bbox="448 757 1469 1350"> <thead> <tr> <th colspan="2">Caractéristiques des patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Répartition homme/femme – n</td> <td>21/9</td> </tr> <tr> <td>Age - ans</td> <td>58,3 [27,8 - 77,4]</td> </tr> <tr> <td>Pathologie – n</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>Rétinopathie pigmentaire</i></td> <td>29</td> </tr> <tr> <td> <i>Choroïdérémie</i></td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Age lors du diagnostic - ans</td> <td>23,1 [2 – 54]</td> </tr> <tr> <td>Durée entre la date du diagnostic et l'implantation - ans</td> <td>35,2 [7,3 – 53,4]</td> </tr> <tr> <td>Age lorsque la vision s'est réduite à la perception résiduelle de la lumière - ans</td> <td>39,1 [20 – 69]</td> </tr> <tr> <td>Durée entre la détérioration de la vision à la perception résiduelle de la lumière et la date d'implantation - ans</td> <td>15,9 [1,5 – 26,9]</td> </tr> <tr> <td>Antécédents de chirurgie oculaire - n</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>Cataracte</i></td> <td>10</td> </tr> <tr> <td> <i>Autres (dans l'œil implanté)</i></td> <td>1*</td> </tr> <tr> <td>Autres - n</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>Diabète</i></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td> <i>Dépression</i></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td> <i>Migraine</i></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td> <i>Perte de l'audition</i></td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Tabagisme - n</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>Fumeur</i></td> <td>6</td> </tr> <tr> <td> <i>Non-fumeur</i></td> <td>18</td> </tr> <tr> <td> <i>Ancien fumeur</i></td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>* vitrectomie par la pars plana et injection sous-conjonctivale</p>	Caractéristiques des patients		Répartition homme/femme – n	21/9	Age - ans	58,3 [27,8 - 77,4]	Pathologie – n		<i>Rétinopathie pigmentaire</i>	29	<i>Choroïdérémie</i>	1	Age lors du diagnostic - ans	23,1 [2 – 54]	Durée entre la date du diagnostic et l'implantation - ans	35,2 [7,3 – 53,4]	Age lorsque la vision s'est réduite à la perception résiduelle de la lumière - ans	39,1 [20 – 69]	Durée entre la détérioration de la vision à la perception résiduelle de la lumière et la date d'implantation - ans	15,9 [1,5 – 26,9]	Antécédents de chirurgie oculaire - n		<i>Cataracte</i>	10	<i>Autres (dans l'œil implanté)</i>	1*	Autres - n		<i>Diabète</i>	2	<i>Dépression</i>	2	<i>Migraine</i>	2	<i>Perte de l'audition</i>	3	Tabagisme - n		<i>Fumeur</i>	6	<i>Non-fumeur</i>	18	<i>Ancien fumeur</i>	6
Caractéristiques des patients																																													
Répartition homme/femme – n	21/9																																												
Age - ans	58,3 [27,8 - 77,4]																																												
Pathologie – n																																													
<i>Rétinopathie pigmentaire</i>	29																																												
<i>Choroïdérémie</i>	1																																												
Age lors du diagnostic - ans	23,1 [2 – 54]																																												
Durée entre la date du diagnostic et l'implantation - ans	35,2 [7,3 – 53,4]																																												
Age lorsque la vision s'est réduite à la perception résiduelle de la lumière - ans	39,1 [20 – 69]																																												
Durée entre la détérioration de la vision à la perception résiduelle de la lumière et la date d'implantation - ans	15,9 [1,5 – 26,9]																																												
Antécédents de chirurgie oculaire - n																																													
<i>Cataracte</i>	10																																												
<i>Autres (dans l'œil implanté)</i>	1*																																												
Autres - n																																													
<i>Diabète</i>	2																																												
<i>Dépression</i>	2																																												
<i>Migraine</i>	2																																												
<i>Perte de l'audition</i>	3																																												
Tabagisme - n																																													
<i>Fumeur</i>	6																																												
<i>Non-fumeur</i>	18																																												
<i>Ancien fumeur</i>	6																																												
Données procédurales	<ul style="list-style-type: none"> - Implantation d'ARGUS II dans l'œil ayant l'acuité visuelle la plus basse. - Succès de la procédure : 100%. - Pendant l'intervention, 20/21 patients ont eu le cristallin retiré et ont été laissés aphatiques sauf 1 patient qui a bénéficié de l'implantation d'un implant intraoculaire. Parmi les 9 patients ayant un implant intra-oculaire, 8 l'ont conservé et 1 patient a été explanté. - Hyaloïde postérieure retirée et/ou membrane épirétinienne devant être retirée chez 17 patients. - A la fin de la procédure, renforcement de la bande sclérale (allogreffe : n=26, patch de PTFE : n=1, aponévrose : n=3). En France, le renforcement de la bande sclérale a été réalisé exclusivement avec les patchs de PTFE ou d'aponévrose. <table border="1" data-bbox="544 1794 1374 1984"> <thead> <tr> <th colspan="2">Données procédurales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Œil implanté – n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>Droit</i></td> <td>4 (13%)</td> </tr> <tr> <td> <i>Gauche</i></td> <td>26 (87%)</td> </tr> <tr> <td>Longueur axiale de l'œil implanté (mm)</td> <td>23,4 mm [20,5 – 25,6]</td> </tr> <tr> <td>Largeur de la sclérotomie (mm)</td> <td>5,0 mm [4,5 – 6]</td> </tr> <tr> <td>Durée de l'intervention</td> <td>4h04 min [1h53 min – 8h32 min]</td> </tr> </tbody> </table>	Données procédurales		Œil implanté – n (%)		<i>Droit</i>	4 (13%)	<i>Gauche</i>	26 (87%)	Longueur axiale de l'œil implanté (mm)	23,4 mm [20,5 – 25,6]	Largeur de la sclérotomie (mm)	5,0 mm [4,5 – 6]	Durée de l'intervention	4h04 min [1h53 min – 8h32 min]																														
Données procédurales																																													
Œil implanté – n (%)																																													
<i>Droit</i>	4 (13%)																																												
<i>Gauche</i>	26 (87%)																																												
Longueur axiale de l'œil implanté (mm)	23,4 mm [20,5 – 25,6]																																												
Largeur de la sclérotomie (mm)	5,0 mm [4,5 – 6]																																												
Durée de l'intervention	4h04 min [1h53 min – 8h32 min]																																												

Critères d'efficacité :

Evaluation de la vision résiduelle de chaque sujet à l'inclusion et à la dernière visite de suivi – Système éteint

Les cellules grisées représentent l'œil qui a été implanté avec le système ARGUS II.

Les sigles PRL et Ø signifient respectivement perception résiduelle de la lumière et absence de perception résiduelle de la lumière. Une différence d'acuité visuelle négative entre l'état basal et le dernier suivi correspond à une amélioration de cette variable. Le signe * correspond à l'utilisation du système de mesure Espion avec la possibilité de remonter aux données sources.

Données renseignées pour 29/30 patients.

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux

Vision résiduelle à l'état basal (dB)		Dernier suivi (mois)	Vision résiduelle au dernier suivi (dB)		Différence entre l'état basal et le dernier suivi (dB)	
Œil droit	Œil gauche		Œil droit	Œil gauche	Œil droit	Œil gauche
PRL	PRL	36	-16,6*	PRL*	-	-
PRL	PRL		PRL*	PRL*	-	-
4,13*	3,0*		-6,1*	-11,5*	-10,2	-14,5
PRL	PRL		17,3*	PRL*	-	-
PRL	PRL		-15,0*	-14,0*	-	-
PRL	PRL		PRL*	12,0*	-	-
-13,0*	-14,4*		21,7*	-14,3*	34,7	0,1
PRL	-7,9		PRL*	PRL*	-	-
-2,4*	-7,9*		-9,6*	-18,0*	-7,2	-10,1
PRL	PRL		PRL	PRL	-	-
PRL	PRL	24	PRL	Ø	-	-
PRL	PRL		Ø	Ø	-	-
PRL	PRL		PRL	PRL	-	-
Ø	PRL		PRL	PRL	-	-
PRL	PRL		PRL*	PRL*	-	-
-18,4*	-9,5*		-12,3*	-11,7*	6,1	-2,2
PRL*	PRL*	PRL	PRL	-	-	
PRL*	-10,7*	PRL*	5,9*	-	16,6	
PRL	PRL	PRL	PRL	-	-	
-15,0*	-13,9*	-5,2*	-9,7*	9,8	4,2	
PRL	PRL	PRL	PRL	-	-	
PRL	PRL	PRL	PRL	-	-	
PRL	PRL	PRL	PRL	-	-	
-8,5*	-7,6*	PRL*	-19,2*	-	-11,6	
PRL*	-14,9*	-4,8*	-16,5*	-	-1,6	
PRL	PRL	-4,5*	-19,6*	-	-	
PRL	PRL	PRL*	-4,5*	-	-	
PRL	PRL	-0,2*	-7,9*	-	-	
PRL*	PRL*	-0,5*	-9,8*	-	-	

Fonction visuelle avec le système allumé ou éteint - Test de localisation du carré

Patients positionnés à 30,5 cm d'un écran. Localisation d'un carré blanc de 7 cm de côté de façon arbitraire sur un écran tactile de couleur noire. Une séance de test correspond à 40 essais avec un retour oral au patient sur l'exactitude de sa réponse. Possibilité de scanner l'image avec la caméra.

	n	Nombre de patients réalisant le test significativement mieux avec le système allumé vs système éteint	Nombre de patients réalisant le test significativement mieux avec le système éteint vs système allumé
J0	12	Non applicable	
3 mois	14	14 (100%)	0
6 mois	14	14 (100%)	0
12 mois	16	15 (93,8%)	0
18 mois	9	9 (100%)	0
24 mois	13	10 (76,9%)	0
36 mois	8	7 (87,5%)	0

Fonction visuelle avec le système allumé ou éteint - Test de discrimination du mouvement

Patients positionnés à 30,5 cm d'un écran. Localisation du mouvement (vitesse et direction) d'une ligne blanche de 3,6 cm d'épaisseur de façon arbitraire sur un écran tactile de couleur noire. Une séance de test correspond à 80 essais avec un retour oral au patient sur l'exactitude de sa réponse. Caméra fixe centrée sur l'écran tactile.

	n	Nombre de patients réalisant le test significativement mieux avec le système allumé vs système éteint	Nombre de patients réalisant le test significativement mieux avec le système éteint vs système allumé
J0	9	Non applicable	
3 mois	14	10 (71,4%)	0
6 mois	14	10 (71,4%)	0
12 mois	16	10 (62,5%)	0
18 mois	9	4 (44,4%)	0
24 mois	13	6 (46,2%)	2 (15,4%)
36 mois	8	3 (37,5%)	1 (12,5%)

Acuité visuelle avec le système allumé ou éteint – Mires de Foucault

Alternance de lignes blanches et noires dans 4 directions différentes (image statique) : horizontal, vertical, diagonal gauche, diagonal droit. Possibilité de scanner l'image avec la caméra pendant 5 secondes. Plus l'épaisseur des lignes est mince, meilleure est l'acuité visuelle. Réalisation du test en monoculaire avec le système allumé puis éteint sur l'œil implanté et avec le système éteint sur l'œil non implanté.

A l'inclusion → acuité visuelle > 2,9 LogMAR au niveau des 2 yeux *ie* en dehors du seuil de détection du test des mires de Foucault.

Œil implanté avec système éteint ou œil non implanté → aucun patient n'a pu réaliser le test.

Œil implanté avec système allumé → 8 patients sur 30 ont pu réaliser le test :

Meilleure acuité visuelle mesurée (1/2)				
Acuité visuelle en fonction de la durée de suivi	Durée de suivi à la meilleure mesure	LogMAR	IC _{95%}	Equivalent Snellen
<p>© Second Sight Medical Products</p>	24 mois	2,2	[2,0 – 2,4]	20/3170
<p>© Second Sight Medical Products</p>	6 mois	2,3	[2,1 – 2,5]	20/3991
<p>© Second Sight Medical Products</p>	6 mois	2,3	[1,8 – 2,8]	20/3991
<p>© Second Sight Medical Products</p>	6 mois	2,4	[1,9 – 2,9]	20/5024

Meilleure acuité visuelle mesurée (2/2)				
Acuité visuelle en fonction de la durée de suivi	Durée de suivi à la meilleure mesure	LogMAR	IC _{95%}	Equivalent Snellen
<p>© Second Sight Medical Products</p>	2 mois	2,2	[1,7 – 2,7]	20/3170
<p>© Second Sight Medical Products</p>	3 et 6 mois	2,2	[1,9 – 2,5]	20/3170
<p>© Second Sight Medical Products</p>	18 mois	2,4	[1,9 – 2,9]	20/5024
<p>© Second Sight Medical Products</p>	6 mois	1,8	[1,7 – 1,9]	20/1262

Fonction visuelle - Test de reconnaissance des caractères

Phase I – Reconnaissance de grands caractères

Reconnaissance de caractères de couleur blanche de taille 600 pt à une distance de 30,5 cm d'un écran noir. Test binoculaire. Quatre catégories de caractères en fonction de la complexité typographique :

- groupe A → L, T, E, J, F, H, I, U
- groupe B → A, Z, Q, V, N, W, O, C, D, M
- groupe C → K, R, G, X, B, Y, S, P
- groupe D → 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Entraînement des patients avant la réalisation du test. Possibilité de scanner l'écran avec la caméra. Temps de réalisation de la tâche infini avec le système allumé ou éteint.

Groupe de caractères	n	Pourcentage de réponses correctes (%)			Temps de réalisation (s)	
		Système allumé	Système éteint	p	Système allumé	Système éteint
A	21	72,3 ± 24,6	17,7 ± 12,9	<0,001	47,7 ± 25,0	8,7 ± 12,1
B	19	55,0 ± 27,4	11,8 ± 10,7	<0,001	68,6 ± 44,0	8,4 ± 12,3
C	20	51,7 ± 28,9	15,3 ± 7,4	<0,001	63,9 ± 49,1	7,6 ± 10,6
D	16	51,9 ± 26,0	10,0 ± 3,4	<0,001	48,9 ± 26,3	4,0 ± 6,0

Phase II – Réduction de la taille des caractères

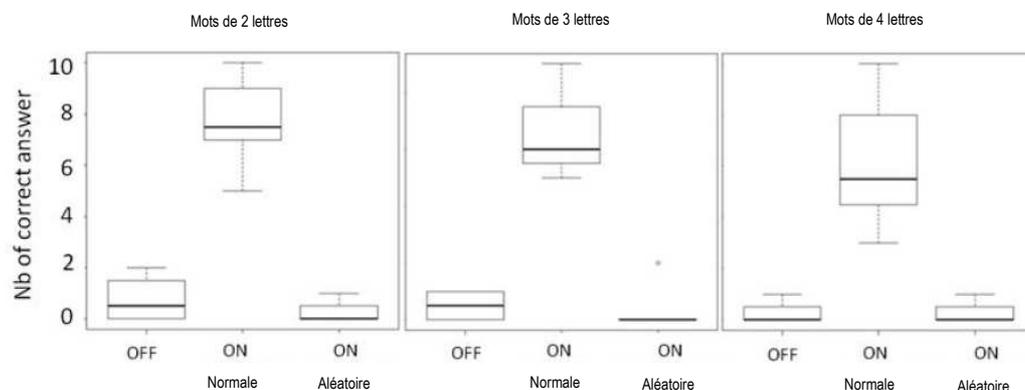
Patients ayant correctement identifié plus de la moitié des caractères à la phase I du test dans un délai inférieur à 60 s, soit 6 patients. Présentation d'un caractère blanc sur fond noir pendant 60 s, 5 fois consécutives :

- Si reconnaissance d'au moins 1 caractère sur les 5 → présentation de 5 autres caractères de taille réduite (réduction des caractères par pas de 0,1 LogMAR. Taille maximale : 600 pixels ; taille minimale : 14 pixels).
- Si échec → arrêt du test.
- Conditions de réalisation : système allumé ou éteint, dissimulation ou non d'un des deux yeux (implanté ou non) ou des deux yeux, en utilisation normale (avec résolution spatiale) ou aléatoire (sans résolution spatiale).

Les résultats sont décrits pour les 6 patients ayant réussi la phase I de reconnaissance des grands caractères. La taille optimale du caractère déchiffré était influencée par les conditions de réalisation. Les 6 patients ont réussi à déchiffrer des caractères de taille réduite (en moyenne 300 pixels) lorsque le système était allumé et en utilisation normale (avec résolution spatiale). Cependant, les résultats étaient variables selon les patients en termes de nombres de réponses correctes, de taille minimale du caractère détecté et de taille optimale du caractère détecté.

Phase III – Reconnaissance de mots

Les 4 patients ayant le mieux réussi la phase II du test ont été sélectionnés pour la phase III. Les patients devaient reconnaître des mots de 2, 3 ou 4 lettres. Pour chaque longueur de mots, 10 mots ont été générés. Ils étaient de couleur blanche présentés sur fond noir pendant 120, 180 ou 240 secondes en fonction du nombre de lettres composant le mot. Les conditions de réalisation étaient les suivantes : système allumé ou éteint, dissimulation ou non des deux yeux, en utilisation normale (avec résolution spatiale) ou aléatoire (sans résolution spatiale).



© Second Sight Medical Products

Critères de sécurité :

Evènements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure

Vingt des 30 patients n'ont pas eu d'évènements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure. Les 21 complications recensées se sont déclarées chez 10 patients (dont 10 complications chez 2 patients) :

- Complications liées au dispositif ARGUS II (n=8) : 3 cas d'érosion conjonctivale, 1 cas décollement de rétine tractionnel, 1 cas de déchirement de rétine, 1 cas de déhiscence conjonctivale, 1 cas d'uvéïte, 1 cas d'hypotonie.
- Complications liées à la procédure (n=13) : 2 cas de déhiscence conjonctivale, 2 cas d'hypotonie, 3 cas d'endophtalmie, 2 cas de ré-attachement du clou rétinien, 1 cas de détachement de rétine rhégmatoïde, 1 cas d'opacité cornéenne, 1 cas de kératite infectieuse, 1 cas d'ulcère cornéen infectieux.
- Explantation du dispositif chez un patient ayant une érosion conjonctivale et une hypotonie.
- Huit complications sur 21 sont survenues dans le premier mois ½ de suivi et 15/21 dans les 7 premiers mois de suivi.

Evènements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure	n (%)	IC _{95%}	Traitement
Déhiscence conjonctivale	3 (10%)	[2,1% - 26,5%]	2 autogreffes conjonctivales 1 suture
Erosion conjonctivale	3 (10%)	[2,1% - 26,5%]	1 explantation 1 autogreffe conjonctivale 1 suture
Endophtalmie	3* (10%)	[2,1% - 26,5%]	Antibiotiques ± stéroïdes ± antifongiques
Hypotonie	3 (10%)	[2,1% - 26,5%]	1 explantation 1 suture 1 iridotomie + ibopamine
Ré-attachement du clou rétinien	2 (6,7%)	[0,8% - 22,1%]	Chirurgie
Ulcère cornéen infectieux	1 (3,3%)	[0,1% - 17,2%]	Antibiotiques et stéroïdes
Opacité cornéenne	1 (3,3%)	[0,1% - 17,2%]	Curetage et administration d'EDTA
Kératite infectieuse	1 (3,3%)	[0,1% - 17,2%]	Antibiotiques
Décollement de rétine rhégmato-gène	1 (3,3%)	[0,1% - 17,2%]	Injection d'huile de silicone
Décollement de rétine tractionnel	1 (3,3%)	[0,1% - 17,2%]	Photocoagulation et injection d'huile de silicone
Déchirement de la rétine	1 (3,3%)	[0,1% - 17,2%]	Photocoagulation
Uvéite	1 (3,3%)	[0,1% - 17,2%]	Stéroïdes (localement)

*2 évènements sont survenus le même jour et dans la même salle d'intervention.

En l'absence d'alternative thérapeutique et en l'impossibilité de réaliser une étude comparative randomisée en double insu compte tenu du caractère orphelin de la pathologie considérée, il est proposé une comparaison des principaux évènements indésirables graves recensés avec ARGUS II et avec d'autres dispositifs médicaux ou d'autres procédures utilisés en ophtalmologie pouvant s'apparenter à ARGUS II en termes de design (analyse de la littérature) :

	ARGUS II	Implant de drainage	Implant intraoculaire à élution de principe actif	Vitrectomie par la pars plana	Clou rétinien
Déhiscence conjonctivale	10% [2,1% - 26,5%]	11% (21) [6% - 19,1%]			
Erosion conjonctivale	10% [2,1% - 26,5%]	5% (21) [1,5% - 10,6%] 16% (22) [5,4% - 33,7%]			
Endophtalmie	10% [2,1% - 26,5%]	1% (21) [0,03% - 5,1%] 5% (23) [NA]			
Hypotonie	10% [2,1% - 26,5%]	10% (21) [5,1% - 18,4%]			
Décollement / déchirure de la rétine	10% [2,1% - 26,5%]		8,5% (24) [4,3% - 20,7%] 9,5% (25) [3,5% - 20,7%]	17,6% (26) [12,6% - 23,5%] 17,8% (27) [14,6% - 21,4%]	
Ré-attachement du clou rétinien	6,7% [0,8% - 22,1%]				5,3% (28) [1,1% - 15,4%]

Evènements indésirables non graves liés au dispositif ou à la procédure

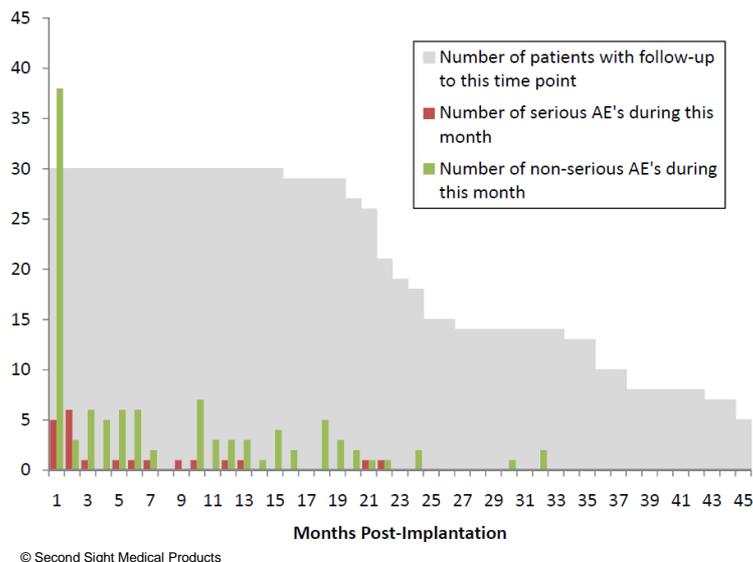
Un total de 106 évènements indésirables non graves liés au dispositif ou à la procédure a été recensé chez 25 patients (48 liés au dispositif et 58 liés à la procédure). Cinq patients n'ont pas eu d'évènements indésirables graves ou non graves liés au dispositif ou à la procédure.

Parmi les 106 évènements, 39 ont eu lieu pendant le premier mois de suivi et 64 au cours des 6 premiers mois de suivi. Les évènements recensés à ces temps de suivi sont principalement des congestions conjonctivales, des hypotonies, des décollements choroïdiens, des irritations au niveau de la suture et de la douleur oculaire.

Sept patients ont eu une reprise chirurgicale sans aboutir à des évènements indésirables complémentaires. Ces reprises avaient pour objectif de placer un second clou rétinien (n=4), de remplacer le clou rétinien (n=1) ou de repositionner le faisceau d'électrodes (n=2).

Un patient rapporte une diminution de la perception lumineuse dans le temps.

Synthèse sur le nombre d'effets indésirables en fonction de la durée de suivi



Critères d'efficacité :

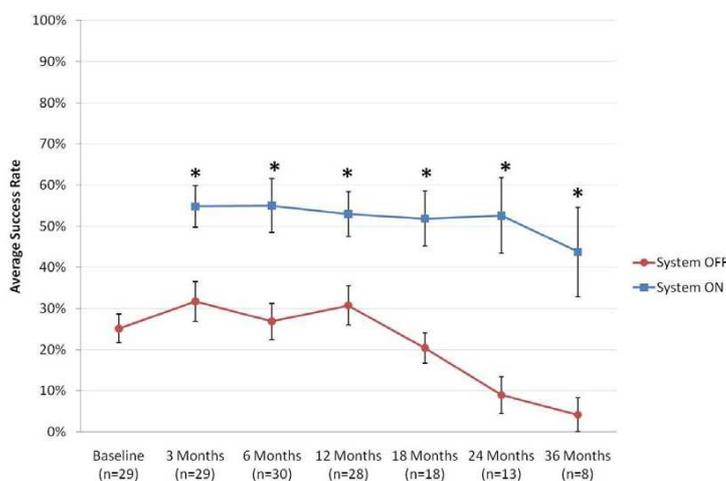
Capacité à réaliser des tâches liées à l'orientation et à la mobilité – Test de la porte

Objectif : réussir à localiser une porte.

Pièce vide de 6 m x 6 m disposant d'un mur clair sur lequel est disposée une pièce de tissu noir simulant une porte de dimensions 1 m x 2 m. Chaque patient devait retrouver la porte le plus rapidement possible et réalisait 12 fois l'essai en binoculaire (6 fois le système allumé et 6 fois le système éteint).

Deux modalités de réalisation du test. Jusqu'en juin 2009 : emplacement fixe de la porte et 3 points de départ possibles pour le patient. A partir de juin 2009 : point de départ fixe, 2 possibilités de placement de la porte.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires



© Second Sight Medical Products

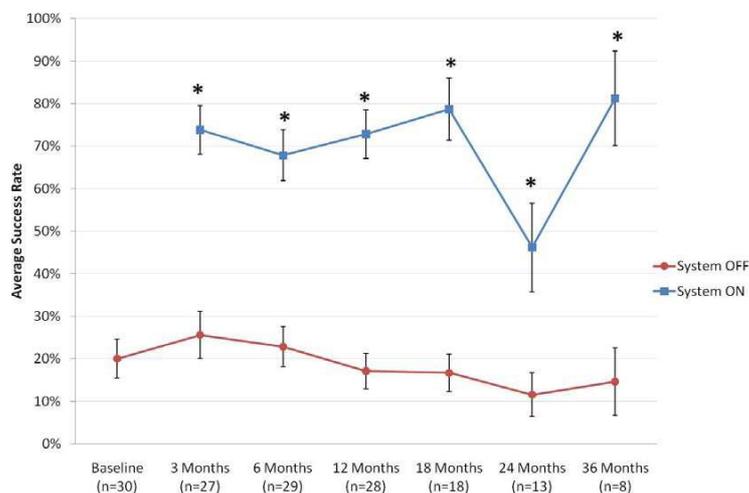
	Système allumé		Système éteint	
	Temps moyen de réalisation de la tâche avec succès (s)	n	Temps moyen de réalisation de la tâche avec succès (s)	n
J0	NA	NA	14	24
3 mois	69	30	18	23
6 mois	42	26	32	22
12 mois	44	26	13	23
18 mois	35	17	12	14
24 mois	49	12	13	5
36 mois	37	7	36	1

Capacité à réaliser des tâches liées à l'orientation et à la mobilité – Test de la ligne

Objectif : réussir à suivre une ligne blanche au sol.

Pièce vide de 6 m x 6 m. Au sol, création d'une ligne contrastée de 15 cm de large et de 6 m de long. Chaque patient devait suivre la ligne le plus rapidement possible et réalisait 12 fois l'essai en binoculaire (6 fois le système allumé et 6 fois le système éteint).

Deux modalités de réalisation du test. Première modalité : ligne droite créée avec un ruban ou de la peinture et 3 possibilités de départ. Seconde modalité : ligne droite ou à angle droit (à gauche ou à droite), modification du revêtement de sol et une possibilité de départ.



* = Significantly better with system ON vs OFF (RM ANOVA model, p < 0.05)

© Second Sight Medical Products

	Système allumé		Système éteint	
	Temps moyen de réalisation de la tâche avec succès (s)	n	Temps moyen de réalisation de la tâche avec succès (s)	n
J0	NA	NA	17	18
3 mois	103	27	26	19
6 mois	72	27	29	16
12 mois	47	27	19	19
18 mois	52	17	23	10
24 mois	83	11	21	6
36 mois	63	8	31	4

Capacité à réaliser des tâches liées à la vie quotidienne – Questionnaire FLORA

Questionnaire de 17 pages élaboré pour cette étude à la demande de la FDA (aucun test de ce type n'étant disponible pour cette catégorie de patients) par des spécialistes de la basse vision. L'objectif était de pouvoir disposer d'un outil d'évaluation subjective par un (des) évaluateur(s) extérieur(s) indépendant(s) sur la capacité des patients à réaliser des tâches de la vie quotidienne sur deux jours. Dans la mesure du possible, deux évaluateurs devaient être impliqués (un thérapeute évaluant l'activité de la vie journalière et un autre certifié en locomotion) ainsi qu'un employé de Second Sight ou du site de recherche clinique.

Test réalisé en trois phases :

- 1- Participation à un entretien (enregistrement audio + retranscription).
- 2- Réalisation de tâches courantes de l'activité quotidienne avec des tests d'interactions avec autrui, de mobilité et d'orientation à domicile ou dans un lieu proche du domicile avec le système allumé et éteint. Attribution d'un score pour chaque tâche (impossible, possible/difficile, possible/raisonnable, possible/facile) et description du mode de réalisation des tâches (visuellement uniquement, en partie visuellement, non visuellement). Les conditions d'éclairage et de contraste étaient consignées. Enregistrement vidéo.
- 3- Rédaction d'un rapport d'étude de cas après la réalisation des phases 1- et 2-. Analyse de l'impact d'ARGUS II sur la vie quotidienne du patient et l'impact sur sa qualité de vie.

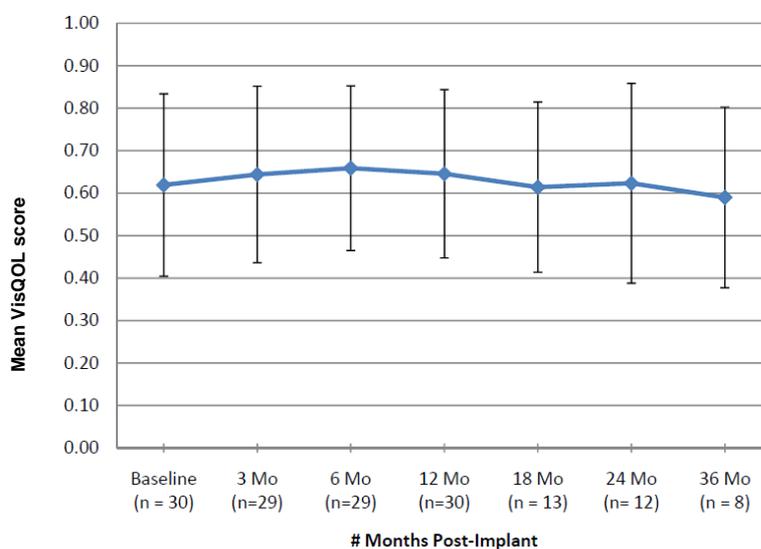
Catégorisation centralisée des patients en cinq groupes par un seul évaluateur à partir de la lecture du rapport d'étude de cas de chaque patient (phase 3-) : impact positif, impact positif modéré, impact positif antérieur, sans impact, impact négatif.

Impact positif	Impact positif modéré	Impact positif antérieur	Sans impact	Impact négatif	Données manquantes*
9 (30%)	7 (23,3%)	4 (13,3%)	6 (20%)	0	4 (13,3%)

* 3 absences de consentement et 1 patient explanté avant la mise en œuvre du test

Qualité de vie du patient – Questionnaire VisQOL

Evaluation de la qualité de vie liée à la déficience visuelle. Questionnaire en 6 points : mise en danger de soi-même, satisfaction de ses propres besoins, aptitude à entretenir des relations sociales, capacité à organiser sa propre assistance, accomplissement de soi et des tâches de la vie quotidienne. Les scores obtenus à chaque question sont injectés dans une équation permettant de grader les patients sur une échelle cotée de 0 à 1 : 0 pour le pire état possible et 1 pour le meilleur état possible.

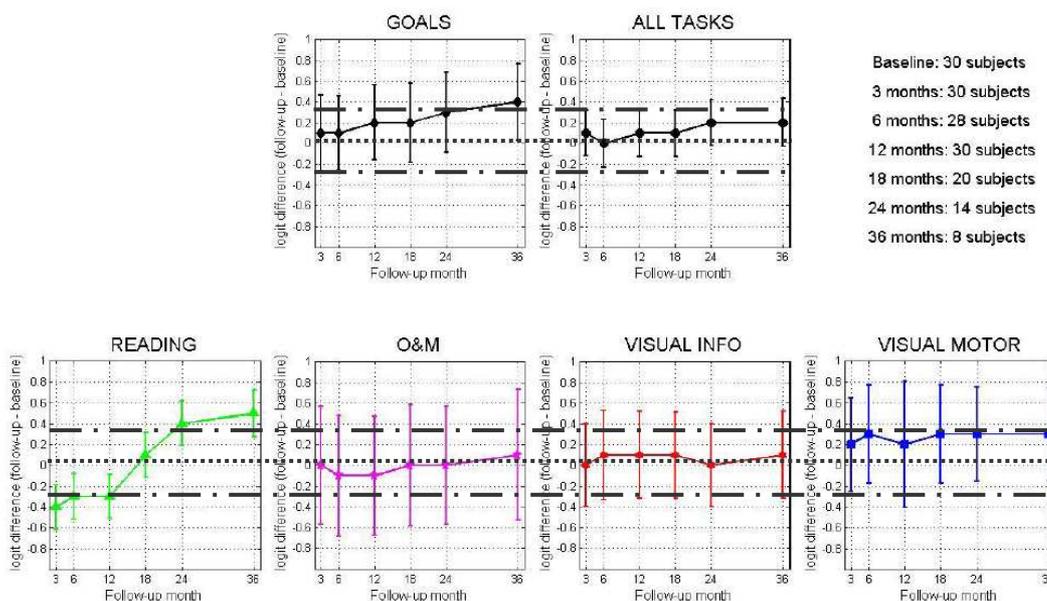


© Second Sight Medical Products

Qualité de vie du patient – Questionnaire de Massof

Questionnaire auto-adaptable de 43 pages et 457 questions. Questionnaire portant sur l'auto-évaluation de la vision fonctionnelle exprimant les changements dans les activités de la vie quotidienne. Il s'articule autour de 3 groupes d'activité (vie quotidienne, vie sociale, loisirs), 50 objectifs d'activité et 457 tâches d'activité qui peuvent être regroupées en 4 domaines de la vision fonctionnelle (lecture, mobilité et orientation, information visuelle, information visio-motrice). Le patient doit définir l'importance de l'objectif sur une échelle de 4 valeurs (de « sans importance » à « très important ») puis de définir la difficulté de l'objectif sur une échelle de 5 valeurs (de « pas difficile » à « impossible à faire sans aide »).

n	Comparaison des différentes durées de suivi et de l'état basal – n (%)					
	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
Objectifs d'activité						
Amélioration	9 (30%)	11 (39%)	11 (37%)	11 (55%)	4 (29%)	3 (38%)
Pas de changement	12 (40%)	12 (43%)	13 (43%)	4 (20%)	7 (50%)	1 (13%)
Déclin	9 (30%)	6 (21%)	6 (20%)	5 (25%)	3 (21%)	4 (50%)
Tâches						
Amélioration	9 (30%)	10 (36%)	11 (37%)	7 (35%)	5 (36%)	4 (50%)
Pas de changement	13 (43%)	11 (39%)	10 (33%)	8 (40%)	6 (43%)	2 (25%)
Déclin	8 (27%)	8 (29%)	8 (27%)	5 (25%)	3 (21%)	2 (25%)
Lecture						
Amélioration	8 (27%)	9 (32%)	8 (27%)	9 (45%)	4 (29%)	4 (50%)
Pas de changement	3 (10%)	3 (11%)	0	2 (10%)	2 (14%)	1 (13%)
Déclin	8 (27%)	8 (29%)	10 (33%)	4 (20%)	1 (7%)	1 (13%)
Données manquantes	11	9	12	5	7	2
Mobilité et orientation						
Amélioration	10 (33%)	9 (32%)	8 (27%)	4 (20%)	5 (36%)	4 (50%)
Pas de changement	9 (30%)	10 (36%)	5 (17%)	9 (45%)	5 (36%)	2 (25%)
Déclin	10 (33%)	9 (32%)	15 (50%)	6 (30%)	4 (29%)	2 (25%)
Données manquantes	1	1	2	1	0	0
Information visuelle						
Amélioration	10 (33%)	9 (32%)	13 (43%)	8 (40%)	5 (36%)	3 (38%)
Pas de changement	12 (40%)	7 (25%)	3 (10%)	6 (30%)	6 (43%)	3 (38%)
Déclin	8 (27%)	13 (46%)	13 (43%)	6 (30%)	3 (21%)	2 (25%)
Données manquantes	0	0	1	0	0	0
Information visio-motrice						
Amélioration	11 (37%)	14 (50%)	13 (43%)	9 (45%)	6 (43%)	4 (50%)
Pas de changement	10 (33%)	5 (18%)	6 (20%)	7 (35%)	7 (50%)	1 (13%)
Déclin	7 (23%)	8 (29%)	8 (27%)	4 (20%)	1 (7%)	3 (38%)
Données manquantes	2	2	3	0	0	0



Critères de sécurité :

Impédance des électrodes

En moyenne, 55,5 électrodes actives par patient. Grande variabilité inter- et intra-patient des impédances de chaque électrode. Au-delà des 3 premiers mois, l'impédance tend à se stabiliser.

A l'implantation, 1664 électrodes étaient disponibles pour les 30 patients. En période postopératoire, 128 électrodes ont été désactivées : 30 pour cause d'endommagement durant la procédure d'implantation ou de façon préventive pour cause de proximité avec une électrode endommagée, 98 pour cause de dépassement du seuil de 55 kΩ (désactivation par l'unité de traitement vidéo en prévention). Suite à l'investigation de la cause de ces dépassements de seuil, il

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

	<p>a été mis en évidence une résistivité anormale (au-delà des spécifications du fabricant) de la résine epoxy reliant les électrodes à la céramique (13 patients ont bénéficié d'un dispositif ayant cette résine).</p> <p><u>Stabilité du dispositif</u></p> <p>Le faisceau d'électrodes est fixé sur la fovéa à l'aide d'un clou rétinien. Lors des premiers mois post-implantation, le faisceau d'électrodes peut tourner autour de l'axe du clou. La stabilité du dispositif a été étudiée en réalisant des examens de fond d'œil.</p> <p>Les résultats n'étaient pas exploitables pour 1 patient. La stabilité de l'implant a été observée chez 18 patients et une rotation de l'implant a été observée pour 11 patients (3 patients avec une rotation comprise entre 100 et 200 µm, 7 patients avec une rotation comprise entre 300 et 400 µm et 1 patient avec une rotation de plus de 800 µm). Pour les 2 patients ayant eu un repositionnement du faisceau d'électrodes (suite à une rotation comprise entre 300 et 400 µm), les examens ont montrés la stabilité de l'implant suite à la réintervention. Les rotations du faisceau d'électrodes ont été observées lors des 6 premiers mois suivant l'implantation d'ARGUS II.</p> <p><u>Seuil de stimulation</u></p> <p>Grande variabilité inter- et intra-patient du seuil de stimulation de chacune des électrodes. Ces résultats montrent que la stimulation rétinienne chronique ne compromet pas la sécurité du patient.</p>
<p>Commentaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etude de faisabilité de faible niveau de preuve. - Seuls les tests décrits dans le protocole ont été restitués. - La première version du protocole visait à ne recruter que des patients ayant une rétinopathie pigmentaire avec une acuité visuelle > 2,9 LogMAR (perception de la lumière ou pire) dans chaque œil. Ce critère d'inclusion a fait l'objet d'un addendum au niveau des pays Européens avec la possibilité de recruter plus généralement des patients ayant une dégénérescence rétinienne avec une acuité visuelle maximale de 2,3 LogMAR (mouvement de la main) dans chaque œil. - La première version du protocole ne visait à implanter que des patients âgés de plus de 50 ans afin de minimiser les risques. Au cours de l'étude, l'âge minimal a été abaissé et approuvé par les instances régulatrices. - Critères d'inclusion et de non-inclusion non superposables d'un pays à l'autre (en termes d'âge, de longueur axiale de l'œil destiné à être implanté). - Absence d'unicité du critère de jugement principal (critères de jugement multiples). Cette multiplicité des critères est justifiée à l'aide de la recommandation de l'EMA émise en 2006 sur les essais cliniques portant sur de petites populations (13) : « Le choix du critère de jugement principal peut poser question. Dans quelques cas, le critère le plus approprié peut ne pas être reconnu ou ne pas faire l'objet d'un consensus ou ne pas exister. [...] Dans de telles circonstances, le choix usuel d'un critère de jugement principal <i>a priori</i> semble être une mesure conservative. Plus de connaissances peuvent être acquises à partir de la collecte de tous les critères de jugement possibles avec la nécessité de présenter toutes ces données dans le rapport d'étude final. Cependant, tout doit être mis en œuvre pour hiérarchiser ces critères. » - Introduction du test de localisation du carré et du test de discrimination du mouvement au cours de l'étude (suite à l'inclusion des 15 premiers patients). - Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. - Le test d'identification des caractères a été introduit <i>a posteriori</i>. Il n'était pas prévu au protocole. - Comparaison des évènements indésirables avec d'autres dispositifs ou procédures : simple mise en parallèle des résultats. Aucune conclusion possible. - Evaluation de la vision résiduelle à l'inclusion et au dernier temps de suivi : protocole peu standardisé. Systèmes d'évaluation différents en fonction des centres et des durées de suivi (système Espion équipés de versions logicielles différentes donnant des résultats chiffrés, système LKC (potentiels électriques évoqués) ne renseignant que la dénomination « perception résiduelle de la lumière », test du flash ne renseignant que les dénominations « perception résiduelle de la lumière » ou « absence de perception résiduelle de la lumière »). - Protocoles des tests d'orientation et de mobilité (localisation d'une porte et capacité à suivre une ligne blanche) ayant fait l'objet de modifications au cours de l'étude. - Quid de la validité du questionnaire FLORA qui a été conçu pour l'étude. D'autre part, même si l'évaluateur final est indépendant, possibilité d'influence de la firme lors de l'évaluation. - Questionnaire de Massof : questionnaire de qualité de vie long (457 tâches) et données non exploitables au-delà de 12 mois (nombreuses données manquantes). - Quid de la validité du questionnaire VisQOL développé en 2005 et peu utilisé depuis. - Nombreuses données manquantes sur les tests portant sur l'efficacité. - Effets de la stimulation électrique chronique à long terme inconnus.

Annexe 4 – Questionnaire posé au Professeur José-Alain SAHEL

L'équipe du Professeur José-Alain SAHEL, ophtalmologiste au centre hospitalier national des Quinze-Vingts, est la seule en France à avoir implanté le dispositif ARGUS II. L'obtention de l'expertise du Professeur José-Alain SAHEL a été jugée indispensable à la crédibilité scientifique de l'évaluation de ce dispositif et de son acte d'implantation. Son association à ce travail s'est modélisée par une contribution écrite en lui faisant parvenir avant la réunion du groupe de travail un questionnaire. Les réponses ont été discutées par le groupe de travail. Conformément à la chartre de déontologie de la HAS, l'expert a complété une déclaration publique d'intérêts ; document qui a été rendu public sur le site internet de la HAS.

1- Questionnaire

- Préalablement à la réalisation de l'acte et à distance de celui-ci, des examens diagnostiques et/ou des gestes thérapeutiques sont-ils nécessaires ? (bilan pré-implantation, mise à plat chirurgicale, ...)

Il n'y a pas de geste thérapeutique requis avant la chirurgie. Le bilan pré-implantation requiert :

- un examen ophtalmologique complet ;
 - un examen pour déterminer la vision résiduelle (fonction visuelle établie par une batterie de tests adaptés à la basse vision) ;
 - une mesure de la longueur axiale de l'œil ;
 - un bilan pré-chirurgical standard pour une anesthésie générale.
- Quel est le type de salle d'intervention pour réaliser l'acte ? Le demandeur indique que la procédure doit être réalisée dans un bloc opératoire standard dédié à la chirurgie vitéo-rétinienne. Selon le demandeur, les opérateurs doivent pouvoir disposer en salle d'un appareil de vitrectomie de dernière génération, d'un laser de photocoagulation, du matériel de chirurgie du glaucome et de chirurgie sclérale. D'après vous, quel serait le cahier des charges auquel devrait répondre un centre implanteur, tant en termes de composition du plateau technique, de composition de l'équipe pluridisciplinaire que de formation des opérateurs ?

La chirurgie est réservée à des opérateurs très expérimentés, méticuleux et prudents. Les infrastructures opératoires doivent être parfaites en termes de maîtrise des infections. Le matériel chirurgical indiqué correspond aux nécessités constatées dans notre service. Nous avons en particulier développé une approche de l'incision sclérale (trappe et volet similaire à ceux pratiqués en chirurgie du glaucome) et du recouvrement conjonctival (aponévrose) qui ont considérablement réduit les problèmes de cicatrisation (étanchéité, prévention des infections et des hypotonies).

Le plus important est que les patients aveugles ou malvoyants ont des besoins spécifiques et qu'il est souhaitable qu'ils soient pris en charge dans un centre adapté : équipe pluridisciplinaire (chirurgien rétinologue, orthoptiste, psychologue) mais aussi infrastructure adaptée (par exemple, signalétique, informations auditives...).

- Les documents de formation disponibles sont-ils adaptés?

Les documents de formation sont adéquats. Le soutien technique du promoteur pour l'exploitation technique du système est nécessaire.

- Le demandeur indique que la réalisation de l'acte impose une hospitalisation avec hébergement de deux jours ? D'après vous, cette durée est-elle correcte ? Si non, d'après vous, de combien de jours devrait-elle être ?

Une hospitalisation de deux jours est adéquate. Par prudence, il peut être souhaitable que certains patients (habitant loin ou vivant seul) restent hospitalisés quelques jours de plus, pour s'assurer de l'adhérence aux traitements postopératoires, ou si des complications surviennent. Je tiens à souligner que durant l'étude de faisabilité, nos collègues américains ont hospitalisé leurs patients une seule nuit, mais que les complications ont été plus fréquentes.

- Quelle est la justification de pouvoir disposer en salle de 2 chirurgiens ophtalmologistes ? Quels est le rôle de chacun des deux chirurgiens ophtalmologues ?

Il est fréquent de réaliser des interventions vitréo-rétiniennes compliquées avec deux chirurgiens ophtalmologues ou tout au moins un assistant très expérimenté. Dans le cas d'ARGUS II, la pose du clou rétinien requiert quatre mains.

Il est possible qu'un assistant avancé assiste le chirurgien pendant la pose du clou, mais il est plus prudent de réaliser l'acte avec deux chirurgiens. Une vigilance accrue pour protéger la prothèse avant son insertion est requise pour éviter de l'endommager ce qui implique des manipulations simultanées par les deux opérateurs.

- Le fabricant note l'intervention d'un technicien lors de la procédure d'implantation du système ARGUS II. Quelle devrait être sa qualification ?

Un orthoptiste ayant suivi la formation recommandée.

- La description de l'acte indiquée en pièce jointe vous semble-t-elle complète ? Si non, pourriez-vous écrire le geste réalisé, l'organe concerné, et la ou les modalités d'abord ?

En France, l'utilisation de tissus d'origine humaine n'est pas recommandée (mesures de prévention contre la maladie de Creutzfeld-Jakob). Nous substituons la sclérotique par une autogreffe d'aponévrose (qui est courante en strabologie).

- Avez-vous rencontré des points particuliers à énoncer lors de réalisation de l'acte ?

Au cours de l'étude de faisabilité, nous avons réalisé un volet scléral qui permet une étanchéité optimale de la sclérotomie. Nous pensons que ceci réduit le risque d'hypotonie. Nous n'avons pas observé d'hypotonie, alors que cette complication a été observée ailleurs.

- D'après vous, quelle est la durée habituelle de l'acte ?

Entre deux et quatre heures.

- Quel pourrait être l'intitulé de l'acte ?

Implantation d'une prothèse épirétinienne.

- Des actes de repositionnement de l'implant et d'explantation sont à envisager. Pourriez-vous en estimer la fréquence potentielle probable ?

Etude de faisabilité : explantation 1/30 (3%), repositionnement 2/30 (et en incluant les clous supplémentaires : 5/30 (18%)).

- Pensez-vous que l'antibiothérapie de prophylaxie préconisée par le demandeur contre l'endophtalmie et en période périopératoire soit plus adaptée que celle de l'ANSM (voir en pièce jointe) ? Plus généralement, que pensez-vous du protocole de médication périopératoire au regard des recommandations et des AMM ?

L'antibiothérapie de prophylaxie recommandée par Second Sight est très conservatrice, et la prudence est justifiée par la durée de la chirurgie, et par le fait qu'on laisse un corps étranger dans l'œil, notamment au travers de la sclère et à l'intérieur de la cavité du vitré.

Il faut noter que cette prophylaxie est le « minimum dénominateur commun » qui reflète aussi les disparités internationales quant au contrôle des infections per opératoires.

La recommandation de santé publique de l'ANSM s'adresse à la réduction des risques de résistances bactériennes liées à l'utilisation des antibiotiques. Le faible nombre de procédures d'implantations de prothèse rétinienne envisagé ne crée pas un risque de résistance significatif.

Il faudra néanmoins réévaluer dans le futur si le rapport risque bénéfique de l'injection intravitréenne (vancomycine-ceftazidime) reste justifié.

- Durant l'acte de pose intraoculaire, le fabricant note que des examens oculaires doivent être effectués pour détecter les éventuels dommages de la rétine. De quelle nature sont-ils ?

Au cours, mais surtout à la fin de la chirurgie, on effectue un examen attentif de la rétine pour traiter immédiatement (photocoagulation laser) tout décollement, déchirure ou perforation de la rétine. Ces mesures vont de soi lors d'une chirurgie de la rétine.

- A la fin ou à distance de la réalisation du geste, un contrôle de sa bonne réalisation est-il nécessaire ?

La tomographie par cohérence optique (OCT) et la photographie rétinienne donnent une mesure directe du bon positionnement des électrodes. Les seuils de perception du courant électrique donnent une mesure directe du succès de l'opération.

- Quelles sont les modalités de suivi du patient après réalisation de l'acte ?

Toutes les semaines durant le premier mois : comprenant l'adaptation du système au patient, les premières séances de réhabilitation ainsi que le contrôle oculaire et les imageries (fond d'œil et OCT).

Suivi médical 3/6 mois puis annuel après la chirurgie. Contrôle du système, tests de performance, de la réhabilitation, ainsi que le contrôle oculaire, imageries (fond d'œil et OCT).

- Une rééducation/réadaptation spécifique est-elle nécessaire suite à la pose de l'implant ?

Oui.

- Si oui, quel serait le protocole de réhabilitation que vous recommanderiez à vos patients ayant bénéficié de la pose du système ARGUS II ?

Des séances de rééducation basse vision à l'hôpital ou en cabinet privé ainsi que des séances de locomotion, orientation et mobilité à la maison et/ou sur le lieu de travail.

- Quels seraient les professionnels de la basse vision impliqués dans cette réhabilitation ?

Des orthoptistes ainsi que des instructeurs en locomotion et en activités de la vie quotidienne (ergothérapeutes ou psychomotricien) pour mettre en œuvre des stratégies de compensation au cours des activités quotidiennes et pour développer les facultés d'orientation et la sécurité dans les déplacements.

- Les orthoptistes pourraient-ils à votre avis réaliser cette réhabilitation ?

Oui, après entraînement sur l'utilisation du système afin de mieux aider les patients à optimiser l'utilisation des différents programmes afin de s'adapter au mieux à l'environnement. Second Sight a développé un manuel de rééducation destiné aux rééducateurs qui est déjà utilisé actuellement. Cette rééducation porte sur les stratégies oculomotrices et oculo-céphaliques de balayage et d'exploration de l'environnement. Ces méthodologies sont appelées à évoluer, ce qui impliquera des formations itératives.

- Le libellé suivant vous semble-t-il adapté (issu de la NGAP version juin 2012) : « Rééducation de la basse vision de l'adulte d'une durée d'au moins 60 minutes. [...] »

Oui, même s'il s'agit d'une rééducation légèrement différente de la rééducation basse vision classique du fait d'avoir à s'adapter à ce type de perception et au système dans son ensemble.

- [...] Cette rééducation est destinée à des patients dont l'acuité visuelle avec la meilleure correction optique est comprise entre 0,02 et 0,3 et/ou dont le champ visuel est supérieur à 5° mais inférieur à 10° » (Annexe 7) ?

Cela pourrait être adapté par la taille du champ visuel chez certains de nos patients. Le problème étant la difficulté de réaliser un examen de champ visuel avec le système. Dans certains cas, par contre, le champ visuel retrouvé lors de la réalisation de Goldmann était supérieur à 10°. Le champ visuel théorique de cet implant étant 18°x 11°.

- Si non, lequel proposeriez-vous ?

Cette rééducation est destinée à des patients dont l'acuité visuelle est comprise entre « perception lumineuse » et 1,8 LogMAR (sachant que cette acuité est la meilleure pour le moment mais certains patients ont réussi à voir mieux grâce à l'utilisation du zoom).

- Quel serait le nombre minimal de séances et la durée minimale des séances ?

Dix séances de rééducation basse vision d'une heure semble correct. Il est difficile de répondre car comme toute rééducation, le nombre de séances dépend fortement du patient, de ses attentes, de la durée de sa privation sensorielle et de ses capacités.

En général, 10 séances de deux heures de rééducation en locomotion dans l'environnement quotidien du patient.

- Dans quel environnement cette réhabilitation devrait-elle avoir lieu (centres spécialisés...) ?

La rééducation orthoptique en basse vision peut se faire à l'hôpital ou également en cabinet privé.

La rééducation en locomotion et en aide à la vie journalière doit se faire dans l'environnement du patient pour être réellement efficace.

- Selon vous, existe-t-il une (des) échelle(s) de qualité de vie adéquate(s) pour évaluer des patients pouvant bénéficier de l'implantation du système ARGUS II ?

Il n'y a pas d'échelle adaptée à ces faibles niveaux de vision, ce qui constitue un domaine d'investigation en cours.

- Au quotidien, pour quels types de tâches les patients utilisent-ils le système ARGUS II ?

Les patients utilisent le système assez régulièrement. Il les aide à réaliser des tâches nécessitant une coordination visuo-motrice et des tâches d'orientation liées à la mobilité.

- Les patients utilisent-ils en continu le système ARGUS II ?

Oui, certains du lever au coucher. D'autres l'utilisent surtout en extérieur ou encore surtout en intérieur.

- La durée d'autonomie des batteries est-elle suffisante ?

La batterie rechargeable proposée par Second Sight a une autonomie de quatre heures. Chaque patient dispose de deux batteries.

- Quel est l'impact du système ARGUS II sur l'autonomie des patients ?

Au niveau fonctionnel, le système ARGUS II permet au patient d'effectuer à nouveau des activités en s'appuyant partiellement sur la vision mais **tout en continuant à utiliser la canne ou le chien guide.**

Au niveau de l'orientation, les informations reçues par le système permettent d'avoir des repères visuels. Ceci est très important quand le patient se retrouve dans un endroit inconnu. Il aide à éviter des obstacles, complète les informations obtenues grâce à la canne ou au chien.

L'étude clinique multicentrique avait pour objectif de recruter des patients ayant une rétinopathie pigmentaire avec une acuité visuelle > 2,9 LogMAR (ie perception résiduelle de la lumière). Un addendum au protocole permettait l'inclusion de patients ayant une dégénérescence rétinienne périphérique avec une acuité visuelle > 2,3 LogMAR (ie mouvement de la main). Au final, **tous les patients inclus dans l'étude avaient une acuité visuelle > 2,9 LogMAR et 29/30 patients avaient une rétinopathie pigmentaire.** Dans sa demande de remboursement, le fabricant revendique l'implantation d'ARGUS II pour des patients souffrant de dégénérescence rétinienne externe ayant une acuité visuelle > 2,0 LogMAR (ie décompte des doigts).

- Ces conditions n'ayant pas été investiguées dans l'étude clinique, selon vous, des patients ayant une vision résiduelle limitée au décompte des doigts peuvent-ils tirer un bénéfice de l'implant rétinien ARGUS II ?

Les meilleurs patients de l'étude de faisabilité ont une acuité visuelle meilleure que le décompte des doigts avec le système (deux sur les quatre traités à Paris, 27% sur la totalité des patients de l'étude internationale). Les patients ayant une vision résiduelle limitée au décompte des doigts pourraient éventuellement tirer un bénéfice, l'état de leurs cellules rétinienne résiduelles leur permettant probablement de mieux traiter les informations reçues et de dépasser ce niveau. Donc un bénéfice est probable pour les patients ayant une acuité moins bonne que le décompte des doigts.

Par ailleurs, si ces patients ont un niveau de vision équivalent au décompte des doigts et qu'ils ne reçoivent pas l'implant rétinien, le cours naturel de la maladie va progressivement les amener du « décompte des doigts » à la « perception résiduelle de la lumière » et ils rejoindront le niveau d'inclusion des patients de l'étude multicentrique.

- De même, des patients atteints d'une autre pathologie autre que la rétinopathie pigmentaire peuvent-ils tirer un bénéfice de l'implant rétinien ARGUS II ?

L'ARGUS II est testé pour les patients atteints de rétinopathie pigmentaire à un stade avancé de la maladie (un patient sur dix). Un nombre restreint de rétinopathies se développe jusqu'à un stade aussi avancé de cécité. Seules les formes héréditaires de rétinopathie qui affectent les photorécepteurs, mais épargnent les couches internes de la rétine (cellules ganglionnaires) peuvent tirer un bénéfice de la stimulation par rétine artificielle.

La DMLA serait exclue parce qu'elle laisse des restes visuels importants (en vision péricentrale) même chez des patients à un stade avancé.

- L'évolution naturelle de la maladie (pour la rétinopathie pigmentaire) pourrait-elle empêcher le patient de tirer un bénéfice du système ARGUS II à long terme ?

Il n'y a pas d'information suffisante pour déterminer si les patients vont maintenir le bénéfice du système à long terme. Les indications sont que les patients ayant porté le système pendant 5 ans ne montrent pas de tendance à la détérioration des performances à ce jour.

Il est possible que l'activation par stimulation électrique du système visuel ralentisse partiellement la réorganisation du système visuel (central et périphérique qui résulterait spontanément de l'évolution de la maladie.

2- Détail des intérêts du Professeur José-Alain SAHEL

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
José-Alain SAHEL	Ophtalmologiste PU-PH	Paris (75)	14/09/2012	<ul style="list-style-type: none"> - Activité principale salariée : <ul style="list-style-type: none"> o Université Pierre et Marie Curie o Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts o Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild - Activité principale autre : Dr Centre Rech. IDV/Coord. CIC 503/Coord. Centre - Participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétence de la HAS, sans rémunération : <ul style="list-style-type: none"> o Conseil de Surveillance du CHNO des Quinze-Vingts, représentant de la Commission Médicale d'Etablissement, depuis 2001 o Œuvre de Secours aux Enfants (reconnue d'utilité Publique), vice-président, depuis 2008 - Activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : activité régulière chez Fovea Pharmaceuticals (devenu division ophtalmologique de Sanofi-Aventis en 2010) ; Nature de l'activité : conseil sur projets de recherche pré-cliniques et cliniques, présidence du comité scientifique ; Rémunération personnelle ; Année : depuis 2005 o Structure : activité régulière chez Sanofi ; Nature de l'activité : conseil ; Rémunération personnelle ; Année : de 2010 à 2011 o Structure : activité régulière chez Collectis ; Nature de l'activité : Membre Scientific Advisory Board ; Rémunération personnelle ; Année : de 2009 à 2010 o Structure : activité ponctuelle chez Allergan ; Nature de l'activité : participation au Comité Scientifique ; Rémunération personnelle ; Année : de 2008 à 2009 o Structure : activité régulière chez Oxford Biomedica ; Nature de l'activité : conseil ; Rémunération d'un organisme ; Année : depuis 2009 - Participation à des travaux scientifiques : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Servier (Biopharma) ; Type d'étude : Etude clinique en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : Vastarel ; Année : de 2006 à 2009 o Structure : Allergan ; Type d'étude : Etude clinique en tant qu'investigateur principal ; Nom du produit de santé : BRIMO 2 ; Année : de 2010 à 2014 o Structure : Alcon Research Ltd ; Type d'étude : Etude clinique en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : MIZAR ; Année : de 2009 à 2011 o Structure : Second Sight ; Type d'étude : Etude clinique en tant qu'investigateur principal ; Nom du produit de santé : Argus II ; Année : de 2008 à 2013 o Structure : Oxford Biomedica ; Type d'étude : Etude clinique en tant qu'investigateur principal ; Nom du produit de santé : Stargen ; Année : de 2011 à 2012 - Détention ou invention d'un brevet : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : INSERM ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Isolation and culture of high purity population of cone photoreceptors ; Année : depuis 2005 o Structure : INSERM, Novartis Ophtalmologics AG ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : facteur de viabilité des cones dérivé des bâtonnets ou RdVCF et applications ; Année : depuis 2004 o Structure : INSERM ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Anticonvulsive pharmaceutical compositions ; Année : depuis 2007 o Structure : INSERM ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Suppression de la toxicité rétinienne des anti-épileptiques ; Année : depuis 2007 o Structure : INSERM ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : New neuronal viability factor and

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				<p>use thereof ; Année : depuis 2008</p> <ul style="list-style-type: none"> o Structure : INSERM ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Anticonvulsive pharmaceutical compositions ; Année : depuis 2008 o Structure : INSERM ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Trohpic factor for the treatment of retinal degenerative diseases ; Année : depuis 2008 o Structure : UPMC ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Matrice de micro-électrodes tridimensionnelles ; Année : depuis 2010 o Structure : INSERM ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Purification photorécepteur par lecitine cacahuète ; Année : depuis 2004 o Structure : FOVEA EXPERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Utilisation bloqueurs des canaux calciques et/ou CGMP-dépendants pour rétine ; Année : depuis 1998 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Isolation and culture of a high purity population of cone photoreceptors ; Année : depuis 2004 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Importation of mitochondrial protein by an enhanced allotropic approach ; Année : depuis 2006 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Methods for modulating angiogenesis via dystrophin Dp71 ; Année : depuis 2007 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Neuronal viability factor and use thereof ; Année : depuis 2008 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Taurine or taurine-like substances for the prevention of brain intramyelinic oedema ; Année : depuis 2008 o Structure : TARGEON / INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Method of treating or preventing a convulsive disorder in a patient in need thereof ; Année : depuis 2010 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Method and pharmaceutical composition for use in the treatment of neurodegenerative disorders ; Année : depuis 2008 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Non human animal model for increased retinal vascular permeability ; Année : depuis 2010 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Methods for the diagnosis and therapy retinitis pigmentosa ; Année : depuis 2010 o Structure : INSERM-TRANSFERT ; Nom du procédé ou nom du produit breveté : Medicaments for the prevention and treatment of a disease associated with retinal ganglion cell degeneration ; Année : depuis 2010 <p>- Intérêts financiers dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence de la HAS :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Structure : FOVEA PHARMACEUTICALS (Biotech) ; Type d'investissement : Actions (fondateur) ; Part de l'investissement dans le capital de la structure : < 5000 € et < 5% du capital <p>- Activités ayant bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence de la HAS :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Second Sight ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,28 ; Objet du versement : Etude clinique Argus II ; Année : 2008 o Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Fovéa ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 3,61 ; Objet du versement : Projet RdCVF ; Année : 2008 o Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Fovéa ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,31 ; Objet du versement : Projet cDNA ; Année : 2008

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				<ul style="list-style-type: none"> ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Alcon ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,01 ; Objet du versement : Etude clinique C-07-63 ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Alcon ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,25 ; Objet du versement : Etude clinique C-06-30 ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Allergan ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,22 ; Objet du versement : Etude clinique BRIMO-28D ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Allergan-Posurdex ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,03 ; Objet du versement : Etude clinique 206207-008 ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Allergan ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,15 ; Objet du versement : Etude clinique 206207-011 ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Novartis ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,01 ; Objet du versement : Etude clinique FTY2306 ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Quintiles ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,00 ; Objet du versement : Etude clinique Solvays 348.2.001 ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Kendle-Bayer ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,27 ; Objet du versement : Etude clinique VIEW 2 ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Second Sight ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,07 ; Objet du versement : Etude clinique Argus II ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Allergan ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,06 ; Objet du versement : Projet ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Pfizer ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,53 ; Objet du versement : Projet Tradepath ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Fovéa ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,68 ; Objet du versement : Projet RdCVF ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Servier ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 1,11 ; Objet du versement : Projet R08157DD ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Servier ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,17 ; Objet du versement : Projet R09130DD ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Ovation ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,50 ; Objet du versement : Projet R06103DD ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Alcon ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,15 ; Objet du versement : Projet R09089DD ; Année : 2009

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				<ul style="list-style-type: none"> ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Théa ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,42 ; Objet du versement : Projet R09068DD ; Année : 2009 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Allergan ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,07 ; Objet du versement : Etude Clinique Brimo-28D ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Allergan ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,02 ; Objet du versement : Etude Clinique DME ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Allergan ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,03 ; Objet du versement : Etude Clinique Fovéa ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Essilor ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,07 ; Objet du versement : Etude Clinique IRM ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Iris Pharma ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,54 ; Objet du versement : Etude Clinique Gate C-08-36 ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Kendle-Bayer ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,09 ; Objet du versement : Etude Clinique View 2 ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Merck Serono ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,03 ; Objet du versement : Etude Clinique Meki 28062-001 ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : CIC 503 ; Organisme à but lucratif financeur : Mizar ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,04 ; Objet du versement : Etude Clinique C-09-003 ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Fovéa ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 7,80 ; Objet du versement : Accord-cadre Fovéa / Institut de la Vision ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Biophytis ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,17 ; Objet du versement : Projet ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Pfizer ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,23 ; Objet du versement : Projet Tradepath ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Ovation ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,11 ; Objet du versement : Projet R06103DD ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Fovéa ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,20 ; Objet du versement : Projet RdCVF ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Fovéa ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,11 ; Objet du versement : Projet cDNA ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Servier ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,38 ; Objet du versement : Projet R08157DD ; Année : 2010

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				<ul style="list-style-type: none"> ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Alcon ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,13 ; Objet du versement : Projet R09089DD ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Théa ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,37 ; Objet du versement : Projet R09068DD ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Institut de la Vision ; Organisme à but lucratif financeur : Santen ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,19 ; Objet du versement : Projet A10120DS ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Domolib ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,11 ; Objet du versement : Evaluation de produit ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Phitec ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,12 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Lumiplan ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,09 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : RATP ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,04 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Essilor ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,26 ; Objet du versement : Prestation de recherche ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Easylife ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,12 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : RATP ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,09 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : RATP ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,04 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Eiffage ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,06 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : RATP ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,04 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Essilor ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,26 ; Objet du versement : Prestation de recherche ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Orange ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,02 ; Objet du versement : Partenariat ; Année : 2010 ○ Structure bénéficiaire : Fondation Voir & Entendre ; Organisme à but lucratif financeur : Orange ; % du versement au regard du budget de fonctionnement de l'institution : 0,11 ; Objet du versement : Projet Pannames ; Année : 2010

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				<ul style="list-style-type: none"> - Autres liens d'intérêts considérés comme devant être portés à la connaissance de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Directeur Fondation de Coopération Scientifique Voir & Entendre ; Recherche scientifique et médicale ; Année : depuis 2007 o Président du Conseil Scientifique de la Fédération des Aveugles et Handicapés Visuels de France ; Handicap, Santé, Médico-Social ; Année : depuis 2008 o Membre du Conseil Scientifique et Président des Comités Scientifiques de la Foundation Fighting Blindness (USA) ; Année : de 2007 à 2009 o Fondateur de Fovéa Pharmaceuticals ; Actions de fondateur (art. 25-2, validé par la commission de déontologie en sept. 2005), rachetées par Sanofi-Aventis en octobre 2009 ; Année : de 2005 à 2009 o Brevet RdCVF ; un des brevets dont je suis co-inventeur (RdCVF) est en co-propriété Université Louis Pasteur / Novartis qui l'a licencié puis sous licencié à Wellstat (USA) et Fovéa (Fr) ; Année depuis 2002 o Projet de création d'entreprise ; sous réserve de l'accord des tutelles et du comité de déontologie, fondateur de Pixium Vision (Rétine artificielle) et Gensight (thérapie génique) ; Année : depuis 2012

Annexe 5 – Questionnaire posé au Président de l'association de patients Rétina France, Eric MOSER

Compte tenu du caractère de gravité de la maladie et de l'impact potentiel de la prothèse ARGUS II sur la qualité de vie de patients, la contribution d'une association de patients (Rétina France) à l'évaluation du dispositif ARGUS II a été jugée nécessaire. La contribution de l'association de patients à ce travail s'est modélisée par un rapport écrit en lui faisant parvenir avant la réunion du groupe de travail un questionnaire. Les réponses ont été discutées par le groupe de travail. Conformément à la chartre de déontologie de la HAS, une déclaration publique d'intérêts a été complétée par ce collaborateur puis a été rendue publique sur le site internet de la HAS.

1- Questionnaire

A ce jour, la prothèse ARGUS II fait l'objet d'une étude clinique qui a permis le recrutement d'un total de 30 patients aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, en Suisse et en France. Les résultats préliminaires de cette étude ont été publiés dans une revue internationale avec comité de lecture en 2012. Parmi les 30 patients inclus, 29 avaient une rétinopathie pigmentaire et tous avaient une acuité visuelle permettant la détection résiduelle de la lumière. L'implantation de cette prothèse nécessite des séances de réglage et de réhabilitation pour s'approprier cette nouvelle forme de vision. La prothèse rétinienne est un élément additionnel dans la vie du patient et il n'est pas recommandé dans l'état actuel des connaissances de se dispenser de l'utilisation des aides à la mobilité.

- Quelles sont les situations les plus lourdes à assumer au quotidien pour les personnes ayant une cécité ?

Son autonomie, le déplacement à l'extérieur et à l'intérieur, la lecture, la culture, l'accès à l'emploi, élever ses enfants...

- Pour quelles tâches se sentent-elles les plus handicapées ou dépendantes d'un tiers ?

Les soins quotidiens, se laver, manger, se déplacer, s'orienter extérieur/intérieur

- Quelle proportion de personnes ayant une cécité reste chez elles, dans un environnement connu autre que chez elles ou dans un environnement inconnu ?

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, j'évalue à 80% les non et malvoyants à se déplacer comme les autres y compris voyages à l'étranger. Accompagnant, canne blanche, chiens et tous les équipements sonores disponibles dans les grandes villes permettent ces déplacements.

- Quelle proportion de personnes ayant une cécité ne lisent pas le braille et ne peuvent utiliser que la fonction visuelle pour lire ?

Très peu, surtout parmi les jeunes, utilise le braille car la fonction audio/informatique est très développée aujourd'hui.

- Au vu de votre connaissance des prothèses rétiniennes, quelles seraient vos attentes notamment vis-à-vis :

- o de la perception de la couleur ?

Important pour le confort, mais pas essentiel.

- o de la localisation de personnes dans son environnement proche ?

Important pour la sécurité, développer les bornes sonores et les applications smartphone.

- o de la reconnaissance d'un visage ?

Essentiel, pouvoir identifier la personne.

- o de la détection de mouvement ?

Important pour la sécurité, voir un véhicule s'approcher, percevoir son environnement sur une table pendant un déjeuner, capter le mouvement des autres.

- o de la lecture ?

Pouvoir réutiliser des agrandisseurs, utiliser aujourd'hui les tablettes modulables à merci.

- o du type de tâches à réaliser sans l'intervention d'un tiers ou d'une aide technique ?

Déplacement, se nourrir, travailler...

- o de l'orientation ou de la mobilité dans un environnement connu ou non ?

Percevoir les formes, s'orienter et se déplacer seul.

- o de la détection d'obstacles ?

Percevoir les obstacles proches, leurs formes avec un champ visuel suffisamment large.

- o de la localisation de portes ou d'objets ?

Comme ci-dessus.

- o de l'autonomie et de la confiance en soi ?

Dans le déplacement, il faut d'abord s'orienter. Si on franchit cette première étape, la confiance est acquise.

- Les personnes ayant une cécité seraient-elles prêtes à se faire implanter un tel dispositif, à changer leurs habitudes et à suivre à un protocole de réhabilitation ?

Oui, si le système n'est pas trop lourd (connexions et fils qui ressortent à gérer). Effets secondaires ? Performances ?

- Les attentes sont-elles différentes en fonction de l'âge où la cécité apparaît ?

Je ne pense pas.

- Selon vous, quel serait le bon critère d'évaluation pour cette prothèse ?

Lourdeur, mesurer les effets secondaires et surtout les performances qui sont à ce jour faibles. Ok pour les non-voyants mais il faudra attendre plus de performances pour les mal voyants.

- Autres commentaires.

Sans objet.

2- Détail des intérêts du représentant de Rétina France

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
Eric MOSER	Association de patients	Paris (75)	06/09/2012	<ul style="list-style-type: none"> - Activité principale, autre : Président de Rétina France 2 chemin du Cabirol 31771 Colomiers - Activité de dirigeant, d'associé ou de participant à une instance dirigeante d'une structure entrant dans le champ de compétence de la HAS, sans rémunération : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Rétina France, association de patients, maladies de la rétine ; Nature de l'activité : finance la recherche en ophtalmologie ; Année : depuis 1987 - Simple participation dans un cadre non promotionnel sans rémunération et sans prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : RETINA/AFM/AVH ; Intitulé de la réunion : Colloque ; Sujet : Ophtalmologie ; Année : 2012 ; Lieu : Paris - Responsabilité dans une institution qui reçoit des financements privés : <ul style="list-style-type: none"> o Structure bénéficiaire : Rétina, association loi 1901 reconnue d'utilité publique ; Origine du financement : dons/adhérents/legs/manifestation ; % du versement au regard du budget de l'institution : 100% ; Objet du versement : Recherche scientifique/missions sociales ; Année : 2012 - Responsabilité dans une association de patients : <ul style="list-style-type: none"> o Association : Rétina France ; Objet : Financer la recherche et ses mission sociales ; Fonction occupée : Président ; Année : depuis 2012

Annexe 6 – Constitution du groupe de travail

Membres du groupe de travail

- Professeur Jean-Louis ARNE, Ophtalmologiste, TOULOUSE (31)
- Professeur John CONRATH, Ophtalmologiste, MARSEILLE (13)
- Monsieur Bruno DELHOSTE, Opticien, BAYONNE (64)
- Professeur Jean-François KOROBELNIK, Ophtalmologiste, BORDEAUX (33)
- Madame Christine MARION, Orthoptiste, STRASBOURG (67)
- Professeur Dominique MONNET, Ophtalmologiste, membre CNEDiMTS, PARIS (75)
- Madame Laurence PES, Orthoptiste, MARSEILLE (13)
- Professeur Jacques RIPART, Anesthésiste-Réanimateur, NIMES (30)

L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres.

Analyse des déclarations publiques d'intérêts des membres du groupe de travail

Le groupe de travail a été constitué à partir des propositions des collèges, des sociétés savantes, des associations ou des fédérations concernées (Association française d'orthoptique, Académie d'ophtalmologie, Association des professionnels rééducateurs en aide à la vie journalière pour personnes déficientes visuelles, Collège français des anesthésistes et réanimateurs, Fédération nationale des opticiens de France, Société francophone d'étude et de recherche en orthoptie), sur appel à candidatures et sur consultation directe auprès des professionnels de santé. Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R. 161-86 du Code de la sécurité sociale), tous les membres du groupe ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient présenter avec un fabricant. L'analyse des déclarations publiques d'intérêts des candidats au groupe de travail est réalisée au regard du « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits » de mars 2010¹⁷ sur l'année en cours et les 5 années précédentes.

Principalement, cinq fabricants développent des prothèses rétinienne : Second Sight (Etats-Unis ; implant épirétinien), EpiRet (Allemagne ; implant épirétinien), Intelligent Medical Implants (Allemagne ; implant épirétinien), Optobionics (Etats-Unis, implant sous-rétinien) et Retina Implant (Allemagne ; implant sous-rétinien). En France, une équipe médicale développe également un implant sous-rétinien (Institut de la Vision). L'analyse des liens des membres du groupe de travail montre l'absence d'intérêts susceptibles d'entraîner un conflit majeur. La composition du groupe de travail et les déclarations d'intérêts ont été rendues publiques sur le site internet de la HAS (<http://www.has-sante.fr>) avant la réunion du groupe. Elles ont également été rappelées au début de la réunion du groupe et lors de la présentation en CNEDiMTS de la position du groupe de travail. Le détail des intérêts de chaque participant est présenté dans le tableau suivant :

¹⁷ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
Jean-Louis ARNE	Ophthalmologiste PU-PH	Toulouse (31)	23/04/2012	- Activité principale salariée : Université Paul Sabatier – CHU de Toulouse
John CONRATH	Ophthalmologiste PU-PH	Marseille (13)	12/03/2012	- Activité principale salariée : AP-HM – Faculté de Médecine de Marseille - Intervention auprès d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : activité ponctuelle chez Novartis ; Nature de l'activité : conseil (board) ; Rémunération personnelle ; Année : depuis 2009 o Structure : activité ponctuelle chez Allergan ; Nature de l'activité : consultant ; Rémunération personnelle ; Année : depuis 2010 - Participation à des travaux scientifiques : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : PPD pour Novartis ; Type d'étude : Etude épidémiologique EpiCohort en tant que coordinateur ; Nom du produit de santé : Ranibizumab ; Année : de 2010 à 2012 o Structure : Euraxia pour Novartis ; Type d'étude : Etude phase IV Ludic en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : Ranibizumab ; Année : de 2011 à 2012 - Intervention dans un cadre promotionnel avec rémunération personnelle et avec prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Allergan ; Intitulé de la réunion : Sud rétine ; Sujet : Ozurdex ; Année : 2011 ; Lieu : Nice o Structure : Allergan ; Intitulé de la réunion : Euretina ; Sujet : Ozurdex ; Année : 2011 ; Lieu : Londres - Intervention dans un cadre non promotionnel sans prise en charge des frais de déplacement en 2011 - Autre élément : Sollicité par Intelligent Medical Implants pour participer à une étude clinique sur les prothèses rétinienne. Devrait débiter en 2013.
Bruno DELHOSTE	Opticien spécialisé en basse vision	Bayonne (64)	29/02/2012	- Activité principale libérale : Opticien - Activité principale autre : Enseignant en formation continue universitaire sur la compensation de la déficience - Intervention dans un cadre non promotionnel sans rémunération et sans prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Association Rétina France ; Intitulé de la réunion : colloque 2011 ; Sujet : comprendre la malvoyance en 10 leçons ; Année : 2011 ; Lieu : Pau o Structure : Maison départementale des personnes handicapées Pyrénées Atlantiques ; Intitulé de la réunion : Formation des personnels de la MDPH64 à la déficience visuelle ; Sujet : mieux comprendre la déficience visuelle ; Année : 2011 ; Lieu : Pau o Structure : Association valentin Haüy Comité des Pyrénées Atlantiques ; Intitulé de la réunion : Formation des bénévoles ; Sujet : Mieux comprendre la déficience visuelle ; Année : 2011 ; Lieu : Bayonne - Simple participation dans un cadre non promotionnel sans rémunération et sans prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : GIHP Aquitaine, Réseau de soin régional des déficients visuels ; Intitulé de la réunion : aides techniques et accès à l'information, lecture et écriture pour les déficients visuels ; Sujet : Prise en charge des personnes malvoyantes ; Année : 2011 ; Lieu : Bordeaux o Structure : Association pour le bien des aveugles ; Intitulé de la réunion : déficit visuel et réadaptation ; Sujet : Prise en charge des personnes déficientes visuelles ; Année : 2011 ; Lieu : Genève o Structure : Association représentative des initiatives en basse vision ARIBa ; Intitulé de la réunion : 15^{ème} rendez-vous scientifique de mai ; Sujet : Prise en charge des personnes déficientes visuelles ; Année : 2011 ; Lieu : Paris o Structure : Association représentative des initiatives en basse vision ARIBa ; Intitulé de la réunion : 8^{ème} congrès ; Sujet : Déficiences visuelles, quels enjeux ; Année : 2010 ; Lieu : Marseille o Structure : Association représentative des initiatives en basse vision ARIBa ; Intitulé de la réunion : 14^{ème} rendez-vous scientifique de mai ; Sujet : Prise en charge des personnes déficientes visuelles ; Année : 2010 ; Lieu : Paris o Structure : Association représentative des initiatives en basse vision ARIBa ; Intitulé de la réunion :

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				<p>13^{ème} rendez-vous scientifique de mai ; Sujet : prise en charge des personnes déficientes visuelles ; Année : 2009 ; Lieu : Paris</p> <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Association représentative des initiatives en basse vision ARIBa ; Intitulé de la réunion : 12^{ème} rendez-vous scientifique de mai ; Sujet : Prise en charge des personnes déficientes visuelles ; Année : 2008 ; Lieu : Paris o Structure : Association représentative des initiatives en basse vision ARIBa ; Intitulé de la réunion : 7^{ème} congrès – La malvoyance pas à pas ; Sujet : Prise en charge des personnes déficientes visuelles ; Année : 2008 ; Lieu : Biarritz
Jean-François KOROBELNIK	Ophthalmologiste PU-PH	Bordeaux (33)	13/03/2012	<ul style="list-style-type: none"> - Activité principale salariée : Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux - Activité de dirigeant, d'associé ou de participant à une instance dirigeante d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS, sans rémunération : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Société Française d'Ophtalmologie ; Nature de l'activité : membre du conseil ; Année : de 2008 à 2015 - Intervention auprès d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : activité régulière auprès des laboratoires Alcon ; Nature de l'activité : consultant en chirurgie rétinovitréenne ; Rémunération personnelle ; Année : de 2008 à 2012 o Structure : activité régulière auprès des laboratoires Allergan ; Nature de l'activité : consultant pour Ozurdex ; Rémunération personnelle ; Année : de 2009 à 2012 o Structure : activité régulière auprès des laboratoires Bayer ; Nature de l'activité : consultant pour Eylea ; Rémunération personnelle ; Année : de 2010 à 2012 o Structure : activité régulière auprès de Carl Zeiss Meditec ; Nature de l'activité : consultant pour OCT ; Rémunération personnelle ; Année : de 2011 à 2012 o Structure : activité régulière auprès des laboratoires Novartis ; Nature de l'activité : consultant pour Lucentis ; Rémunération personnelle ; Année : de 2006 à 2012 o Structure : activité ponctuelle auprès des laboratoires Théa ; Nature de l'activité : consultant pour Nutrof ; Rémunération personnelle ; Année : de 2008 à 2012 - Participation à des travaux scientifiques : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : CHU de Bordeaux ; Type d'étude : PHRC 2011 en tant que coordonateur ; Nom du produit de santé : NA ; Année : de 2012 à 2014
Christine MARION	Orthoptiste	Strasbourg (67)	01/05/2012	<ul style="list-style-type: none"> - Activité principale salariée : Association Adèle de Glaubitz / centre Louis Braille - Intervention auprès d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : activité ponctuelle auprès de l'association française d'orthoptie (AFO) ; Nature de l'activité : prise en charge de l'enfant déficient visuel par un organisme médico-social ; sans rémunération ; Année : 2012 - Intervention dans un cadre non promotionnel sans rémunération avec prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Association française d'orthoptie ; Intitulé de la réunion : congrès national ; Sujet : prise en charge de l'enfant déficient visuel par un organisme médico-social ; Année : 2012 ; Lieu : Paris - Simple participation dans un cadre non promotionnel sans rémunération avec prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : ARIBa ; Intitulé de la réunion : 16^c colloque de printemps ; Sujet : le travail en pluridisciplinarité ; Année : 2012 ; Lieu : Paris o Structure : ARIBa ; Intitulé de la réunion : 10^j journée scientifique d'automne ; Sujet : prise en charge quotidienne en basse vision – au carrefour sanitaire, médico-social et social ; Année : 2012 ; Lieu :

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				Angers
Dominique MONNET	Ophthalmologiste Membre de la CNEDiMITS	Paris (75)	02/05/2012	<ul style="list-style-type: none"> - Activité principale salariée : Université Paris Descartes - Intervention auprès d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : activité ponctuelle auprès des Laboratoires Alcon ; Nature de l'activité : conférence / formation continue ; Rémunération personnelle ; Année : 2011 o Structure : activité ponctuelle auprès des Laboratoires Bausch et Lomb ; Nature de l'activité : action de formation, EPU ; Rémunération personnelle ; Année : 2011-2012 - Participation à des travaux scientifiques : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Abbott ; Type d'étude : Uvéite en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : Humira ; Année : de 2011 à 2012 o Structure : Alcon ; Type d'étude : Implants intraoculaires multifocaux en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : Restor SN60 ; Année : de 2010 à 2011 o Structure : AMO ; Type d'étude : Implant intraoculaire en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : ZCB00 ; Année : de 2009 à 2012 o Structure : Bausch et Lomb ; Type d'étude : Implant intra-oculaire en tant qu'investigateur ; Nom du produit de santé : EnVista ; Année : 2011 - Intervention dans un cadre promotionnel avec rémunération personnelle et sans prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Bausch et Lomb ; Intitulé de la réunion : Glistening en question ; Sujet : EnVista ; Année : 2012 ; Lieu : Paris o Structure : Alcon ; Intitulé de la réunion : Implant torique ; Sujet : SN60AT ; Année : 2011 ; Lieu : Beyrouth - Intervention dans un cadre non promotionnel sans rémunération personnelle et avec prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : CHU Rouen ; Intitulé de la réunion : Attitude pratique devant une hyalite ; Sujet : Aucun produit ; Année : 2012 ; Lieu : Rouen o Structure : CHU Reims ; Intitulé de la réunion : CAT devant une hyalite ; Sujet : Aucun produit ; Année : 2011 ; Lieu : Reims o Structure : ASCRS ; Intitulé de la réunion : première expérience d'un implant hydrophobe ; Sujet : EnVista ; Année : 2012 ; Lieu : Chicago - Intervention dans un cadre non promotionnel avec rémunération personnelle et avec prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Abbott ; Intitulé de la réunion : Rhumatisme inflammatoire chronique et atteintes oculaires ; Sujet : Anti-TNF ; Année : 2011 ; Lieu : Brest o Structure : Abbott ; Intitulé de la réunion : Rhumatisme inflammatoire chronique et atteintes oculaires ; Sujet : Anti-TNF ; Année : 2011 ; Lieu : St Brieuc o Structure : Abbott ; Intitulé de la réunion : Rhumatisme inflammatoire chronique et atteintes oculaires ; Sujet : Anti-TNF ; Année : 2011 ; Lieu : Lorient - Fonctions à responsabilité dans une association de patients ou d'usagers : <ul style="list-style-type: none"> o Association : Président de l'ADOCIC (Association pour le développement de la chirurgie de la cataracte à l'international) depuis 2011
Laurence PES	Orthoptiste	Marseille (13)	27/04/2012	<ul style="list-style-type: none"> - Activité principale salariée : Association de réadaptation et de réinsertion pour l'autonomie des déficients visuels – Orthoptiste directrice adjointe - Intervention auprès d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : activité ponctuelle au CNSA (groupe de travail sur les aides techniques) ; Nature de l'activité : conseil expert ; Sans rémunération ; Année : de 2007 à 2008 - Intervention dans un cadre non promotionnel sans rémunération sans prise en charge des frais de

Evaluation d'une prothèse épéritinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Association française d'orthoptie ; Intitulé de la réunion : NR ; Sujet : accompagnement orthoptique de l'adulte déficient visuel – de la déficience à l'autonomie ; Année : 2010 ; Lieu : Marseille
Jacques RIPART	Anesthésiste-Réanimateur PU-PH	Nîmes (30)	13/03/2012	<ul style="list-style-type: none"> - Activité principale salariée : UFR Médecine, Université Montpellier I – CHU Nîmes Caremeau - Activité de dirigeant, d'associé ou de participant à une instance dirigeante d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS, rémunération d'un organisme : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : CHU Caremeau Nîmes ; Nature de l'activité : chef de service ; Année : depuis 2001 - Intervention auprès d'une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : activité ponctuelle auprès de la société française d'anesthésie réanimation ; Nature de l'activité : anesthésie loco régionale, douleur postopératoire ; sans rémunération ; Année : depuis 1998 o Structure : activité ponctuelle auprès d'Air Liquide Santé ; Nature de l'activité : comité scientifique Xenon ; Rémunération personnelle : Année : de 2007 à 2010 - Participation à des travaux scientifiques : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Air Liquide Santé ; Type d'étude : Anesthésie, patient ASA III phase III en tant qu'investigateur ; Nom du produit de santé : Xenon/propofol ; Année : de 2007 à 2012 o Structure : CHU Nîmes PHRC ; Type d'étude : Anesthésie, patient obèse phase III en tant qu'investigateur principal ; Nom du produit de santé : Xenon/desflurane ; Année : de 2009 à 2012 o Structure : CHU Nîmes (appel d'offres interne) ; Type d'étude : Anesthésie pour la chirurgie de la carotide, phase III en tant qu'investigateur principal ; Nom du produit de santé : Xenon/propofol ; Année : de 2012 à 2014 o Structure : CHU Nîmes (appel d'offres interne) ; Type d'étude : Anesthésie pour estomac plein en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : remifentanyl ; Année : de 2009 à 2012 o Structure : CHU Nîmes PHRC ; Type d'étude : Anesthésie pour la chirurgie dentaire, analgésie : techniques (phase III) en tant qu'investigateur principal ; Nom du produit de santé : ropivacaine ; Année : de 2012 à 2014 o Structure : CHU St Etienne / Glaxo-Smith-Kline ; Type d'étude : Anesthésie pour la chirurgie orthopédique : thromboprophylaxie en tant qu'investigateur ; Nom du produit de santé : fondaparinux ; Année : de 2007 à 2008 o Structure : CHU Nîmes ; Type d'étude : Anesthésie pour la chirurgie orthopédique : analgésie postopératoire (phase II) en tant qu'investigateur ; Nom du produit de santé : Oxycodone vs morphine ; Année : de 2009 à 2014 o Structure : CHU Nîmes ; Type d'étude : Chirurgie abdominale majeure, prévention de la phlébite en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : compression veineuse pneumatique intermittente ; Année : de 2012 à 2014 o Structure : CHU Nîmes ; Type d'étude : Chirurgie prothétique de la hanche : intérêt des infiltrations de plaie opératoire par des anesthésiques locaux (phase II) en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : ropivacaine ; Année : de 2008 à 2010 o Structure : CHU Nîmes ; Type d'étude : Anesthésie – contrôle des voies aériennes en tant que co-investigateur ; Nom du produit de santé : masque laryngé supreme vs I-gel ; Année : 2008 o Structure : CHU Nîmes ; Type d'étude : Anesthésie pour chirurgie ophtalmique topique vs sous tenonienne en tant qu'investigateur principal ; Nom du produit de santé : NA ; Année : 2007 - Intervention dans un cadre non promotionnel avec rémunération personnelle et avec prise en charge des frais de déplacement : <ul style="list-style-type: none"> o Structure Air Liquide Santé ; Intitulé de la réunion : european society of anesthesia ; Sujet : symposium Xenon – profondeur de l'anesthésie ; Année : 2008 ; Lieu : Copenhague - Intérêts financiers dans une structure entrant dans le champ de compétences de la HAS : <ul style="list-style-type: none"> o Structure : Air Liquide ; Type d'investissement : actions ; Part de l'investissement : < 5000 € et < 5% du capital

Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation

NOM / Prénom	Spécialité / Profession	Ville (Département)	Date DPI	Description des intérêts
				<ul style="list-style-type: none"> - Responsabilité dans une institution qui reçoit des financements privés : <ul style="list-style-type: none"> o Structure bénéficiaire : association pour la recherche en anesthésie réanimation (1901), origine du financement : multiples laboratoires ; % du versement au regard du budget de l'institution : 100% ; Objet du versement : subventions de recherche ; Année : de 2009 à 2012

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antibio prophylaxie en chirurgie oculaire. Saint-Denis: Afssaps; 2011. http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/afssaps/2011_Antioprophyllaxie-chirurgieOculaire_Argu_AFSSAPS.pdf
2. Société française d'anesthésie et de réanimation. Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. Conférence d'experts – Texte court 2007. <<http://www.sfar.org>> [consulté en 04/2012].
3. Lepri BP. Is acuity enough? Other considerations in clinical investigations of visual prostheses. *J Neural Eng* 2009;6(3):035003.
4. National Horizon Scanning Centre. Argus II™ retinal prosthesis system for peripheral retinal degeneration. Birmingham: NHSC; 2011.
5. Food and Drug Administration. Investigational device exemption (IDE) guidance for retinal prostheses. Silver Spring: FDA; 2009.
6. Humayn MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Sahel JA, Stanga PE, *et al.* Interim results from the international trial of second sight's visual prosthesis. *Ophthalmology* 2011;In press.
7. de Balthasar C, Patel S, Roy A, Freda R, Greenwald S, Horsager A, *et al.* Factors affecting perceptual thresholds in epiretinal prostheses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(6):2303-14.
8. 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):460-9.
9. Besch D, Sachs H, Szurman P, Gülicher D, Wilke R, Reinert S, *et al.* Extraocular surgery for implantation of an active subretinal visual prosthesis with external connections: feasibility and outcome in seven patients. *Br J Ophthalmol* 2008;92(10):1361-8.
10. Menzel-Severing J, Laube T, Brockmann C, Bornfeld N, Mokwa W, Mazinani B, *et al.* Implantation and explantation of an active epiretinal visual prosthesis: 2-year follow-up data from the EPIRET3 prospective clinical trial. *Eye* 2012;1-9.
11. Roessler G, Laube T, Brockmann C, Kirschkamp T, Mazinani B, Goertz M, *et al.* Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(6):3003-8. <http://www.iovs.org/content/50/6/3003.full.pdf>
12. Roessler G, Laube T, Brockmann C, Kirschkamp T, Mazinani B, Menzel-Severing J, *et al.* Angiographic findings following tack fixation of a wireless epiretinal retina implant device in blind RP patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(9):1281-6.
13. European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. London: 2006.
14. Société française d'anesthésie et de réanimation, Martin,C, Auboyer,C, Dupont,H, Gauzit,R, Kitzis,M, *et al.* Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) actualisation 2010. Paris: SFAR; 2011.
15. Sahni JN, Angi M, Irigoyen C, Semeraro F, Romano MR, Parmeggiani F. Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy. *Curr Genomics* 2011;12(4):276-84.
16. Jacobson SG, Cideciyan AV. Treatment possibilities for retinitis pigmentosa. *N Engl J Med* 2010;363(17):1669-71.
17. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Données épidémiologiques. In: Déficiés visuels : dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. Paris: Editions INSERM; 2002. p. 171-275.
18. Kaplan J, Bonneau D, Frézal J, Munnich A, Dufier JL. Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. *Hum Genet* 1990;85(6):635-42.
19. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics* 2011;12(4):238-49.
20. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:40.
21. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, *et al.* Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(5):670-84.

22. Lankaranian D, Reis R, Henderer JD, Choe S, Moster MR. Comparison of single thickness and double thickness processed pericardium patch graft in glaucoma drainage device surgery: a single surgeon comparison of outcome. *J Glaucoma* 2008;17(1):48-51.
23. Ang GS, Varga Z, Shaarawy T. Postoperative infection in penetrating versus non-penetrating glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol* 2010;94(12):1571-6.
24. Kim SW, Kim MJ, Yang KS, Sohn JH, Huh K. Risk factors for pseudophakic retinal detachment after intraocular lens scleral fixation with or without pars plana vitrectomy. *Retina* 2009;29(10):1479-85.
25. Bading G, Hillenkamp J, Sachs HG, Gabel VP, Framme C. Long-term safety and functional outcome of combined pars plana vitrectomy and scleral-fixated sutured posterior chamber lens implantation. *Am J Ophthalmol* 2007;144(3):371-7.
26. Schmidt JC, Rodrigues EB, Hoerle S, Meyer CH, Kroll P. Primary vitrectomy in complicated rhegmatogenous retinal detachment. A survey of 205 eyes. *Ophthalmologica* 2003;217(6):387-92.
27. Heimann H, Zou X, Jandeck C, Kellner U, Bechrakis NE, Kreusel KM, *et al.* Primary vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: an analysis of 512 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(1):69-78.
28. Abrams GW, Williams GA, Neuwirth J, McDonald HR. Clinical results of titanium retinal tacks with pneumatic insertion. *Am J Ophthalmol* 1986;102(1):13-9.

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

Avis de la CNEDiMTS

20 NOVEMBRE 2012

CONCLUSIONS

ARGUS II, Système de prothèse rétinienne

Demandeur : SECOND SIGHT MEDICAL PRODUCTS SARL (Suisse)

Fabricant : SECOND SIGHT MEDICAL PRODUCTS INC (Etats-Unis)

Modèles et références revendiqués : ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)

**Indications
revendiquées :**

Patients :

- ayant un âge supérieur ou égal à 25 ans ;
- souffrant de dégénérescence rétinienne externe sévère à profonde ;
- bénéficiant d'une perception résiduelle de la lumière. S'il n'existe aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique ;
- ayant une acuité visuelle limitée au « décompte des doigts » ou inférieure au niveau des deux yeux (2,0 LogMAR ou pire) ;
- ayant eu une vision utile des formes dans le passé.

**Service Attendu
(SA) :**

Insuffisant

L'intérêt du produit ne pouvant être établi au vu des données fournies dans le dossier médico-technique.

Cependant, la CNEDiMTS souligne qu'il est indispensable d'encourager et de soutenir le recueil de données cliniques complémentaires en vie réelle par le biais d'études bien conduites compte tenu du fort potentiel de cette technologie innovante qui permettrait de compenser le handicap de patients ayant une cécité induite par une pathologie rare et pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour.

Données analysées :

Une étude de faisabilité, prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients avec un suivi minimum de 1 an a été retenue. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la prothèse épitréinienne ARGUS. Les critères de jugement principaux de sécurité et d'efficacité étaient respectivement le recensement des événements indésirables (graves et non graves) et l'évaluation de l'acuité visuelle.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

01.1 MODELES ET REFERENCES

La demande concerne les références suivantes :

	Qté	Nom du composant	Références
Dispositifs implantables et outils chirurgicaux	1	Kit d'implant rétinien Argus II (œil droit)	011013-K
	1	Implant rétinien Argus II œil droit	011013-001
	2	Clou rétinien	011007-000
	2	CD de configuration de l'unité de traitement vidéo et de l'implant	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	5	Etiquette avec numéro de série de l'implant	
	1	Carte d'identification du patient	
	1	Manuel du chirurgien	
	1	Formulaire de rapport opératoire	
	1	Kit d'implant rétinien Argus II (œil gauche)	011014-K
	1	Implant rétinien Argus II œil gauche	011014-001
	2	Clou rétinien	011007-000
	2	CD de configuration de l'unité de traitement vidéo et de l'implant	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
5	Etiquette avec numéro de série de l'implant		
1	Carte d'identification du patient		
1	Manuel du chirurgien		
1	Formulaire de rapport opératoire		
	2	Clou rétinien	011006
	1	Kit d'explantation	011099
Composants externes et accessoires	1	Lunettes œil droit, verres couleur noire	012011
	1	Lunettes œil droit, verres couleur noire	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	1	Lunettes œil droit, verres couleur transparente	012012
	1	Lunettes œil droit, verres couleur transparente	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	1	Lunettes œil gauche, verres couleur noire	012013
	1	Lunettes œil gauche, verres couleur noire	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	1	Lunettes œil gauche, verres couleur transparente	012014
	1	Lunettes œil gauche, verres couleur transparente	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	1	Antenne de communication pour salle d'opération	012103
	1	Malette de transport	012930
	1	Unité de traitement vidéo	013003
	1	Unité de traitement vidéo	
	1	Formulaire d'enregistrement et enveloppe	
	1	Manuel du patient (version audio)	
	1	Etui pour l'unité de traitement vidéo	013931
	1	Ordinateur portable muni d'un logiciel spécifique pour configuration du système	014003-R
1	Adaptateur de communication	014103	
1	Système de test psychophysique	014202-R	
1	Ecran tactile	014932	
1	Chargeur de batteries	100200-006	
1	Câbles d'alimentation secteur	-	
3	Clé USB (VCF, Sécurité, transfert)	-	
1	Batterie rechargeable pour unité de traitement vidéo (médium)	100200-009	
1	Batterie rechargeable pour unité de traitement vidéo (petite)	100200-010	
1	CD de configuration de l'unité de traitement vidéo et de l'implant	011007	
1	Manuel du patient (papier et audio)	090004-002	
1	Manuel du chirurgien (papier et CD)	090001-(005/006)	
1	Manuel du technicien (papier et CD)	090002-(006/003)	
1	Mode d'emploi du patient et mode d'implantation du système (Audio)	090004	

01.2 CONDITIONNEMENT

Pour les dispositifs implantables, conditionnement unitaire et stérile.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le fabricant concernent les patients répondant aux critères suivants :

- âge supérieur ou égal à 25 ans ;
- souffrant de dégénérescence rétinienne externe sévère à profonde ;
- bénéficiant d'une perception résiduelle de la lumière. S'il n'existe aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique ;
- ayant une acuité visuelle limitée au « décompte des doigts » ou inférieure au niveau des deux yeux (2,0 LogMAR ou pire) ;
- ayant eu une vision utile des formes dans le passé.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

L'absence d'alternative.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La CNEDiMITS n'a encore jamais évalué cette catégorie de produits.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas.

03.2 DESCRIPTION

Le système de prothèse rétinienne ARGUS II est composé d'éléments implantables et non implantables. Les principaux composants sont l'implant rétinien ARGUS II, les lunettes et l'unité de traitement vidéo.

L'implant ARGUS II se compose de 5 éléments :

- 1- le boîtier électronique
- 2- l'antenne de l'implant
- 3- le faisceau d'électrodes (60 électrodes disposées en un cadran de 10 x 6)
- 4- la bande sclérale
- 5- le clou rétinien

L'implant ARGUS II est un dispositif de stimulation neurale implanté dans et autour de l'œil (implant non visible). L'antenne et le boîtier électronique sont placés autour du globe oculaire à l'aide d'une bande sclérale et le faisceau d'électrodes en couches minces est fixé intraoculairement à l'aide d'un clou rétinien à la surface de la rétine (implant épirétinien). Le faisceau d'électrodes se compose d'un câble en polymère contenant les conducteurs métalliques raccordés à un faisceau d'au moins 55 électrodes fonctionnelles en platine (sur les 60 disponibles).

Les lunettes ARGUS II sont équipées d' :

- une caméra miniature ;
- une antenne externe ;
- un circuit électronique ;
- un câble.

La caméra fixée aux lunettes capte les images vidéo puis transmet les données de stimulation électrique à l'implant *via* une liaison télémétrique depuis l'antenne. Le câble permet de relier les lunettes à l'unité de traitement vidéo.

L'unité de traitement vidéo ARGUS II est alimentée par une batterie et est reliée aux lunettes *via* un câble. Cette unité traite le signal vidéo de la caméra des lunettes et le transforme en données de stimulation électrique. Ces données de stimulation sont ensuite transmises à l'antenne des lunettes.

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Le système ARGUS II est destiné à compenser le handicap lié à la perte de vision induite par la dégénérescence des cellules photoréceptrices de la rétine (bâtonnets et cônes) en restituant une fonction visuelle au patient. L'implant ARGUS II permet de se substituer aux cellules photoréceptrices dégénérées en stimulant par un faisceau d'électrodes les cellules ganglionnaires et bipolaires. Le signal généré est transmis au cortex visuel *via* le nerf optique avec comme résultante des perceptions lumineuses.

03.5 ACTE(S)

Il n'existe pas d'acte sur la CCAM pour la prise en charge des implants épirétiniens. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET DE COMPENSATION DU HANDICAP / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

L'analyse des données de la littérature s'appuie sur le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur l' « évaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation »¹⁸.

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.

Les données spécifiques reposent sur une étude de faisabilité, prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients. Cette étude, portant sur deux générations successives du dispositif ARGUS II, avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système ARGUS II sur une durée de 3 ans chez des patients ayant une dégénérescence rétinienne périphérique avec une acuité visuelle maximale de 2,3 LogMAR (*ie* mouvement de la main) dans les deux yeux et ayant eu une vision utile par le passé.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'évaluation de l'acuité visuelle entre la visite d'inclusion et la dernière visite de suivi. Il était également évalué la fonction visuelle avec le système allumé ou éteint (test de localisation du carré, test de discrimination du mouvement, détermination de l'acuité visuelle par mires de Foucault, test de reconnaissance de caractères). Le critère principal de sécurité était la détermination et le recensement des effets indésirables. Les critères de jugement secondaires d'efficacité visaient à renseigner la qualité de vie du patient (questionnaires VisQOL et Massof), la capacité du patient à réaliser des tâches liées à l'orientation (test de la porte et test de la ligne) et à la vie quotidienne (questionnaire FLORA). Le critère de jugement secondaire de sécurité avait pour objectif de déterminer la stabilité du dispositif au cours du temps.

Parmi les 30 patients, 29 avaient pour diagnostic principal une rétinopathie pigmentaire. A l'inclusion, tous les patients avaient une acuité visuelle > 2,9 LogMAR (*ie* perception résiduelle de la lumière). Les 15 premiers patients ont bénéficié de l'implantation d'une première génération du dispositif ARGUS II et les 15 suivants, de la seconde génération (faisant l'objet de la demande). Aucun des patients recrutés n'a été perdu de vue.

En termes de données procédurales, le système était implanté dans l'œil ayant l'acuité visuelle la plus basse et la durée moyenne de l'intervention était de 4h04 ([1h53 – 8h32]). La procédure a été considérée comme étant un succès pour l'intégralité des patients.

Jusqu'à 3 ans de suivi, les résultats montraient que la stimulation électrique chronique n'aggravait pas l'acuité visuelle de l'œil implanté par rapport à l'œil non implanté. Pour les patients ayant réalisé les tests en laboratoire, il a été mis en évidence une amélioration de la fonction visuelle, de l'orientation et de la mobilité lorsque le système ARGUS II était allumé et sans influence de la vision résiduelle du patient. L'accomplissement de ces tâches était réalisé en une durée plus longue que lorsque le système était éteint, dénotant le fait que le patient devait scanner son environnement à l'aide de la caméra pour réussir convenablement le test. Pour les 4 patients ayant tiré le meilleur bénéfice de l'utilisation de la prothèse ARGUS II, une reconnaissance de mots de 4 lettres a été possible. Cependant, pour tous les tests réalisés en laboratoire, il existe un nombre important de données manquantes (jusqu'à n=16/30 en fonction des tests) et des modalités de réalisation des tests différentes au cours du temps.

Concernant la capacité à réaliser des tâches de la vie quotidienne (questionnaire FLORA combinant une auto-évaluation et une évaluation par un spécialiste de la basse vision), 9 patients ont noté un impact positif de l'utilisation de la prothèse ARGUS II, 7 un impact positif modéré, 4 un impact positif antérieur et 6 aucun impact (4 données manquantes). La qualité de vie a été évaluée selon deux questionnaires. A 12 mois, ni le questionnaire VisQOL ni le questionnaire de Massof ne mettaient en évidence d'impact cliniquement pertinent de l'utilisation du système ARGUS II sur la qualité de vie des patients. Au-delà de 12 mois, les résultats n'étaient pas interprétables compte tenu du nombre important de données manquantes (au-delà de 10%).

En termes de tolérance, 20/30 patients n'ont eu aucun événement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif. Les 21 complications graves ont été recensées chez 10 patients dont 10 complications chez 2 patients : 3 déhiscences conjonctivales, 3 érosions conjonctivales, 3 endophtalmies (dont 2 le même jour sur le même site opératoire), 3 hypotonies, 2 ré-attachements du clou rétinien, 1 ulcère cornéen infectieux, 1 opacité cornéenne, 1 kératite infectieuse, 1

décollement de rétine rhéghmatogène, 1 décollement de rétine tractionnel, 1 déchirement de rétine et 1 uvéite. Les complications de type endophtalmie, ulcère cornéen, kératite et uvéite ont nécessité l'administration de spécialités pharmaceutiques, les autres complications ayant nécessité des procédures complémentaires. Un total de 106 évènements indésirables non graves liés au dispositif ou à la procédure a été recensé chez 25 patients (principalement des congestions conjonctivales, des hypotonies, des décollements choroïdiens, des irritations au niveau de la suture et des douleurs oculaires). En termes de stabilité, une rotation du dispositif par rapport à sa position initiale a été constatée pour 11 patients, dont 2 ayant nécessité un acte de repositionnement du faisceau d'électrodes. Il a également été noté des réinterventions avec 4 implantations d'un second clou rétinien et 1 remplacement de clou rétinien.

Il s'agit d'une étude de faisabilité de faible niveau de preuve dont le protocole a fait l'objet de plusieurs amendements pendant l'étude (modification des critères d'inclusion, ajout de critères de jugement). Seuls les tests décrits dans le protocole ont été restitués. Cette étude porte non seulement sur le dispositif faisant l'objet de la demande mais également sur sa version antérieure. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas disponible, de nombreuses données manquantes sont notées et les critères de jugement sont multiples. La multiplicité des critères de jugement est argumentée à l'aide de la recommandation de l'EMA¹⁹ émise en 2006 sur les essais cliniques portant sur de petites populations. L'effectif considéré est restreint (n=30) mais il doit être mis au regard du caractère de rareté de la pathologie considérée. Il est également noté que les tests évaluant la fonction visuelle sont réalisés dans des conditions de contraste extrêmes, éloignées de la vie réelle. D'autre part, en fonction du temps, un même test peut être réalisé sous des modalités différentes (test de la capacité à suivre une ligne au sol et de la reconnaissance d'une porte). Concernant le questionnaire FLORA, la documentation de l'indépendance du recueil de la mesure n'est pas exhaustive. Enfin, cette étude ne permet pas à ce jour d'évaluer les effets à long terme (au-delà de 3 ans) de la stimulation électrique chronique sur la rétine et le nerf optique.

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt du système ARGUS II ne peut être établi, dans la prise en charge de patients atteints de rétinopathie pigmentaire.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DE COMPENSATION DU HANDICAP

Aucune thérapie visant à stopper l'évolution naturelle de la rétinopathie pigmentaire ou visant à restaurer la vision n'est disponible. Seul le conseil clinique génétique peut permettre l'évaluation du risque trans-générationnel.

Le patient atteint de rétinopathie pigmentaire doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale avec l'implication d'une équipe multidisciplinaire. Dès le diagnostic de la maladie, les patients doivent être informés de leur faible pronostic visuel. Les capacités visuelles restantes doivent être optimisées avec l'organisation de consultation orthoptique et de basse vision. La prise charge actuelle s'articule autour du ralentissement du processus dégénératif, du suivi et du traitement des complications oculaires et du soutien psychologique des patients :

- le port de verres filtrants adaptés avec des protections latérales teintées est conseillé pour les sorties afin de protéger la rétine de toute lumière excessive.
- Un suivi régulier est indispensable pour suivre l'évolution de la pathologie (champ visuel en particulier) et permettre, le cas échéant, de traiter les complications. Les complications les plus fréquentes de la rétinopathie pigmentaire sont la présence d'une cataracte ou d'œdème maculaire.
- A des stades plus évolués de la maladie, des aides à la basse vision sont utiles pour maximiser l'acuité visuelle résiduelle. Le soutien psychologique devient fondamental au

¹⁹ Guideline on clinical trials in small populations. European Medicines Agency (EMA), 2006, Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005

stade final de la maladie pour éduquer le patient et son entourage. A ce stade, seules des méthodes palliatives sont disponibles (cane blanche, utilisation de chiens guides).

A titre préventif, l'apport de palmitate de vitamine A a été évalué dans le ralentissement du processus dégénératif touchant les photorécepteurs. Son utilisation reste controversée dans la communauté scientifique et sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement établie²⁰.

En parallèle, de nombreux traitements, préventifs ou curatifs font l'objet de recherches expérimentales ou cliniques^{20,21}. De nouvelles approches thérapeutiques ont été développées en fonction du stade de la maladie et peuvent être divisées en trois classes. Pour les stades précoces, l'objectif est de stopper l'évolution naturelle de la maladie en corrigeant les anomalies biochimiques en utilisant des thérapies géniques ou des traitements pharmacologiques. Une seconde approche vise à interférer avec la mort cellulaire en réduisant la production de facteurs rétino-toxiques et en limitant le stress oxydatif en administrant des facteurs neurotrophiques ou des molécules anti-apoptotiques. Pour des stades plus avancés (photorécepteurs non fonctionnels ou en nombre insuffisant), les stratégies à l'étude sont la transplantation de rétine, les systèmes de stimulation neurale (systèmes de stimulation du cortex visuel, implants épirétinien, sous-rétinien, suprachoroïdien ou transcléral) et les nouvelles techniques issues de l'optogénétique²².

Au total, les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir la place du système ARGUS II dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des stades avancés de la rétinopathie pigmentaire. Les données disponibles mettent en évidence qu'ARGUS II pourrait compenser le handicap lié à la cécité mais ne permet pas de s'abstenir des aides palliatives habituelles (cane blanche, utilisation de chiens guides) pour des raisons de sécurité, conformément à la notice d'utilisation.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les rétinopathies pigmentaires sont un groupe hétérogène d'affections héréditaires dégénératives de la rétine. Typiquement, l'atteinte est bilatérale et débute en périphérie de la rétine puis s'étend à la macula et à la fovéa. En termes de symptômes, la rétinopathie pigmentaire associe de manière progressive une hespéranopie²³, une réduction du champ visuel menant à une vision tubulaire puis une perte de la vision centrale. Sur le plan cellulaire, ces symptômes sont corrélés à la perte des photorécepteurs : les bâtonnets assurant la vision en ambiance nocturne et les cônes assurant la vision centrale et la perception des couleurs.

La vitesse de l'évolution et l'importance de la perte de la vision varient selon l'étiologie de la rétinopathie pigmentaire et le patient. La plupart des patients atteints de rétinopathie pigmentaire sont diagnostiqués à l'adolescence et sont considérés comme aveugles, selon la définition légale, dès l'âge de 40-50 ans suite à une réduction importante du champ visuel.

La cécité est à l'origine d'un handicap lourd et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

²⁰ Sahni JN, Angi M, Irigoyen C, et al. Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy. *Curr Genomics*, 2011, 12:276-284.

²¹ Jacobson SG, Cideciyan AV. Treatment possibilities for retinitis pigmentosa. *NEJM*, 2010, 363(17):1669-71.

²² Méthode combinant l'optique et la génétique. Cette méthode se base sur l'induction de l'expression cellulaire de protéines photosensibles issues d'algues ou de bactéries.

²³ Gène de la vision nocturne.

Les implants rétiniens s'adresseraient aux patients atteints de rétinopathies pigmentaires de stade sévère à profond pour les deux yeux.

Les dystrophies rétiniennes héréditaires constituent 8,4% des causes de cécité²⁴. Les données épidémiologiques disponibles montrent que 66%^{24,25} des dystrophies rétiniennes sont des rétinopathies pigmentaires dont la prévalence au niveau international est comprise entre 1/3000 et 1/7000²⁶. En France, la prévalence de rétinopathie pigmentaire est de 1/4000²⁷, soit une estimation de 16 340 patients en 2012.

04.2.3 IMPACT

Compte tenu du caractère de gravité de la pathologie, tout traitement ou tout dispositif d'aide à la compensation du handicap présente un intérêt pour la santé publique.

Cependant, l'intérêt thérapeutique d'ARGUS II ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMETS) estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Cependant, la CNEDiMETS souligne qu'il est indispensable d'encourager et de soutenir le recueil de données cliniques complémentaires en vie réelle par le biais d'études bien conduites compte tenu du fort potentiel de cette technologie innovante qui permettrait de compenser le handicap de patients ayant une cécité induite par une pathologie rare et pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour.

²⁴ Déficits visuels : Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant – Rapport établi à la demande de la MGEN, Expertise collective INSERM – Les éditions INSERM, 2002, 398 pages (ISBN 2 855 98-805-5)

²⁵ Kaplan J, Bonneau D, Frézal J, *et al.* Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. *Human Genetics*, 1990, 85:635-642.

²⁶ Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, *et al.*, Retinitis pigmentosa: Genes and disease mechanisms. *Current Genomics*, 2011, 12:238-249.

²⁷ Hamel C. Retinitis Pigmentosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2006, 1-40.



AVIS N° 2012.0047/AC/SEAP du 12 décembre 2012 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à l'acte de « Pose d'une prothèse épirétinienne »

Le collège de la Haute Autorité de santé, ayant valablement délibéré en sa séance du 12 décembre 2012,

Vu l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale,

Vu l'avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé du 20 novembre 2012 portant sur le dispositif médical ARGUS II, prothèse épirétinienne,

Adopte l'avis suivant :

Considérant que la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé a considéré insuffisant le service attendu de la prothèse épirétinienne ARGUS II dans son avis du 20 novembre 2012,

Le service attendu de l'acte qui consiste à poser le dispositif médical ARGUS II est considéré insuffisant.

Par conséquent, l'avis sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est défavorable.

L'examen du service attendu des actes éventuels subséquents à la pose de cette prothèse épirétinienne, à savoir les actes d'explantations et de repositionnement n'est, par voie de conséquence, pas pertinent.

Fait le 12 décembre 2012

Pour le collège :
Le président,
PR J.-L. HAROUSSEAU

signé



AVIS N° 2012.0048/AC/SED du 12 décembre 2012 du Collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la prise en charge temporaire et dérogatoire de la prothèse épirétinienne ARGUS II et des actes inhérents à son implantation par la mise en œuvre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale

Le Collège de la Haute Autorité de Santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 décembre 2012,

Vu l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale,

Vu l'avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé du 20 novembre 2012 portant sur la prothèse épirétinienne ARGUS II,

Vu l'avis n° 2012.0047/AC/SEAP du 12 décembre 2012 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à l'acte de « Pose d'une prothèse épirétinienne »,

Vu la décision n° 2012.0190/DC/SED du 12 décembre 2012 du collège de la Haute Autorité de Santé adoptant le rapport d'évaluation technologique intitulé « Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation »,

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

Considérant :

- ▶ le caractère innovant du dispositif,
- ▶ le caractère orphelin de la pathologie concernée,
- ▶ l'absence d'alternative d'intervention concernant la fonction rétinienne,
- ▶ le potentiel d'amélioration de la qualité de vie des patients, que représenterait une dimension supplémentaire de compensation du handicap lié à la cécité,
- ▶ une balance bénéfique / risques compatible avec les standards éthiques et juridiques de la recherche biomédicale,
- ▶ la nécessité d'une part, de disposer de données complémentaires de sécurité et d'efficacité pour consolider les données préliminaires et renforcer les connaissances sur la balance bénéfique / risques dans un usage dépassant le cadre de la recherche, et d'autre part, d'assurer un encadrement spécifique de la mise à disposition de cette technologie innovante,

la HAS donne un avis favorable à la mise en œuvre d'une prise en charge temporaire et dérogatoire de la prothèse épirétinienne ARGUS II et des actes relatifs à son implantation au titre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale. La HAS apporte les précisions suivantes :

1- Critères d'éligibilité des patients

Patients atteints de rétinopathie pigmentaire dont l'acuité visuelle se limite à la perception résiduelle de la lumière (> 2,9 LogMar) et ayant eu une vision utile des formes dans le passé. S'il n'existe aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique.

Les patients doivent pouvoir bénéficier d'un bilan préopératoire anatomique, fonctionnel et de motivation individuelle devant inclure :

- ▶ un bilan ophtalmologique complet avec au minimum, un examen fonctionnel, un examen anatomique, la mesure axiale de l'œil et la réalisation d'un examen de tomographie à cohérence optique (OCT) spectral domain ;
- ▶ une évaluation de la fonction visuelle en mesurant l'acuité visuelle ou en s'assurant que la rétine répond à une stimulation électrique ;
- ▶ un bilan d'autonomie fonctionnelle ;
- ▶ une évaluation psychologique.

Ce bilan préopératoire global doit permettre d'évaluer non seulement la pertinence physiologique de l'implant et sa tolérance chirurgicale, mais également l'impact attendu d'ARGUS II sur la qualité de vie du patient et sa volonté et ses capacités s'engager dans un processus de réhabilitation et de suivi au long cours. Aussi, le patient doit être informé sur les incertitudes relatives à l'efficacité de la technique et de ses possibles complications afin d'éviter une demande d'explantation au motif d'un défaut de satisfaction.

2- Gravité de la pathologie

Les rétinopathies pigmentaires sont un groupe hétérogène d'affections héréditaires dégénératives de la rétine. Typiquement, l'atteinte est bilatérale et débute en périphérie de la rétine puis s'étend à la macula et à la fovéa. En termes de symptômes, la rétinopathie pigmentaire associe de manière progressive une hespéranopie, une réduction du champ visuel menant à une vision tubulaire puis une perte de la vision centrale. Sur le plan cellulaire, ces symptômes sont corrélés à la perte des photorécepteurs : les bâtonnets assurant la vision en ambiance nocturne et les cônes assurant la vision centrale et la perception des couleurs. La vitesse de l'évolution et l'importance de la perte de la vision varient selon l'étiologie de la rétinopathie pigmentaire et le patient. La plupart des patients atteints de rétinopathie pigmentaire sont diagnostiqués à l'adolescence et sont considérés comme aveugles, selon la définition légale, dès l'âge de 40-50 ans suite à une réduction importante du champ visuel. La cécité est à l'origine d'un handicap lourd et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

3- Population cible

Selon les données épidémiologiques disponibles, la population cible en France pouvant bénéficier de l'implantation d'une prothèse épirétinienne est estimée entre 20 et 30 patients par an.

4- Modalités d'encadrement

Au vu de la population cible restreinte et pour une répartition géographique optimale, trois centres en France pourraient prétendre à l'implantation d'un implant épirétinien. Chaque centre doit pouvoir disposer d'un bloc opératoire dédié à la chirurgie vitréo-rétinienne et d'une salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) à proximité. Durant l'intervention, doivent être présents en salle :

- ▶ deux ophtalmologistes ou un ophtalmologiste et un aide opératoire ;
- ▶ un personnel d'anesthésie diplômé, à savoir médecin anesthésiste réanimateur et/ou infirmier anesthésiste diplômé d'état (IADE) ;
- ▶ un infirmier de bloc opératoire (IBODE) ;
- ▶ un technicien de la firme qui commercialise le dispositif pour les tests per opératoires et les réglages de l'implant postopératoires. Ces réglages pourraient être réalisés par du personnel spécifiquement formé.

Chaque binôme de chirurgiens des centres implanteurs doivent :

- ▶ avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique au dispositif implanté, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- ▶ avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage pour au moins les trois premières implantations dans le centre ;
- ▶ réaliser au moins trois procédures par an.

Après l'intervention, les patients implantés avec le système ARGUS II doivent pouvoir bénéficier d'un programme de réhabilitation pour apprendre, comprendre et s'approprier cette nouvelle vision prothétique pour qu'elle soit utile. Le protocole de réhabilitation doit être adapté au projet de vie du patient. Ce programme doit impliquer une équipe multidisciplinaire formée à l'utilisation du système ARGUS II. Cette équipe doit être composée :

- ▶ d'un instructeur en locomotion intervenant au domicile et dans l'environnement du patient ;
- ▶ d'un ergothérapeute spécialisé en autonomie à la vie journalière habitué à la prise en charge de la déficience visuelle chez l'adulte intervenant au domicile et dans l'environnement du patient ;
- ▶ d'un orthoptiste spécialisé en basse vision ;
- ▶ d'un psychologue ;
- ▶ d'un psychomotricien, le cas échéant.

Cette réhabilitation doit être réalisée dans un établissement sanitaire ou dans un service médico-social spécialisé dans la déficience visuelle adulte en coordination avec le centre implanteur.

5- Recueil de données cliniques complémentaires nécessaires

La HAS souligne la nécessité d'accompagner cette technologie innovante et de pouvoir collecter des données cliniques complémentaires dont les critères de recueil seraient les suivants :

Protocole	Etude observationnelle, multicentrique
Intervention	Implantation du système ARGUS II
Compareteur	Le patient lui-même (système allumé <i>versus</i> système éteint)
Objectif principal	Evaluation de la capacité des patients à réaliser des tâches liées à la vie quotidienne à l'état basal (pré-implantation) et à chaque durée de suivi. Le test se baserait sur le questionnaire FLORA avec la réalisation de tâches courantes de l'activité quotidienne avec des tests d'interactions avec autrui, de mobilité et d'orientation dans un lieu connu ou inconnu (sécurité des déplacements), à l'intérieur ou à l'extérieur, avec le système allumé ou éteint et avec ou sans aide à la mobilité. Attribution d'un score pour chaque tâche (impossible, possible/difficile, possible/raisonnable, possible/facile) et description du mode de réalisation des tâches (visuellement uniquement, en partie visuellement, non visuellement). Les conditions d'éclairage et de contraste étaient consignées. Ce critère doit faire l'objet d'un recueil indépendant par un évaluateur externe à l'équipe implantrice et à l'équipe de réhabilitation.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Evaluation de la sécurité et de la tolérance (dont le taux d'explantation) ▶ Evaluation du nombre d'heures d'utilisation du système ARGUS II par jour ▶ Evaluation de l'impact de la stimulation électrique chronique en mesurant l'acuité visuelle ▶ Evaluation de la sensibilité au contraste, par exemple, à l'aide d'échelles de niveau de gris ▶ Evaluation de la satisfaction globale du patient à l'aide d'échelles validées ▶ Evaluation de la pénibilité de l'usage du dispositif dans la vie quotidienne ▶ Mise en évidence d'une éventuelle corrélation entre l'épaisseur des fibres ganglionnaires et les résultats fonctionnels

6- Durée de prise en charge temporaire

Elle devra permettre de réaliser une étude dont le suivi sera de 24 mois. Elle prendra en compte notamment la période d'inclusion des patients ainsi que le temps d'analyse des données cliniques et de réévaluation du dispositif par la HAS au vu des résultats de l'étude.

Cet avis est accompagné du rapport « Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation – Décembre 2012 ».

Fait le 12 décembre 2012

Pour le collège :
Le président,
 PR J.-L. HAROUSSEAU

signé

Avis n°2012.0048/AC/SED

