Année 2018/2019 N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Damien HAUTION

Né le 17/12/1990 à GONESSE (95)

Corrélation entre structure maculaire et atteinte campimétrique chez les patients présentant une rétinite pigmentaire avec un anneau hyperautofluorescent

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Pierre-Jean PISELLA, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Michel WEBER, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Nantes

Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Samuel MAJZOUB, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours

Directrice de thèse : Docteur Marie-Laure LE LEZ, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours

Année 2018/2019 N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Damien HAUTION

Né le 17/12/1990 à GONESSE (95)

Corrélation entre structure maculaire et atteinte campimétrique chez les patients présentant une rétinite pigmentaire avec un anneau hyperautofluorescent

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Pierre-Jean PISELLA, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Michel WEBER, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Nantes

Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Samuel MAJZOUB, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours

Directrice de thèse : Docteur Marie-Laure LE LEZ, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens — relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) — 1962-1966
Directeurdel'EcoledeMédecine-1947-1962 Pr
Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972 Pr
André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND —1994-2004
Pr Dominique PERROTIN —2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON Pr
Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE Pr
Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ Pr
Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ — A. AUDURIER — A. AUTRET — P. BAGROS — P.BARDOS — J.L. BAULIEU — C. BERGER — JC. BESNARD — P. BEUTTER — C. BONNARD — P. BONNET — P. BOUGNOUX — P. BURDIN — L. CASTELLANI — B. CHARBONNIER — P. CHOUTET — T. CONSTANS — C. COUET — L. DE LA LANDE DE CALAN — J.P. FAUCHIER — F. FETISSOF — J. FUSCIARDI — P. GAILLARD — G. GINIES — A. GOUAZE — J.L. GUILMOT — N. HUTEN — M. JAN — J.P. LAMAGNERE — F. LAMISSE — Y. LANSON — O. LE FLOCH — Y. LEBRANCHU — E. LECA — P. LECOMTE — E. LEMARIE — G. LEROY — M. MARCHAND — C. MAURAGE — C. MERCIER — J. MOLINE — C. MORAINE — J.P. MUH — J. MURAT — H. NIVET — L. POURCELOT — P. RAYNAUD — D. RICHARD-LENOBLE — A. ROBIER — J.C. ROLLAND — D. ROYERE - A. SAINDELLE — J.J. SANTINI — D. SAUVAGE — D. SIRINELLI — B. TOUMIEUX — J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian ..... Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis ..... Cardiologie
AUPART Michel ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique ..... Cardiologie
BAKHOS David ..... Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas ..... Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle ..... Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe ..... Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie clinique
BERNARD Anne ..... Cardiologie
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .... Biologie cellulaire
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie
BRILHAULT Jean ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent ..... Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck ..... Urologie
BUCHLER Matthias ..... Néphrologie
CALAIS Gilles ..... Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent ..... Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe ..... Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe ..... Neurologie
COTTIER Jean-Philippe ..... Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand ..... Neurologie
DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe ..... Anatomie
DIOT Patrice ..... Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri ..... Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam ..... Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan ..... Réanimation
FAUCHIER Laurent ..... Cardiologie
FAVARD Luc ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand ..... Gériatrie
FOUQUET Bernard ..... Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick ..... Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle ..... Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe ..... Rhumatologie
GRUEL Yves ..... Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel ..... Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier ..... Urologie
HALIMI Jean-Michel ..... Thérapeutique
HANKARD Régis..... Pédiatrie
HERAULT Olivier ..... Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis ..... Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire
LABARTHE François ..... Pédiatrie
LAFFON Marc ..... Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert ..... Chirurgie infantile
LARIBI Saïd ..... Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie
LAURE Boris ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry ..... Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel ..... Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude ..... Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent ..... Dermato-vénéréologie
MAILLOT François ..... Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain ..... Pneumologie
MARRET Henri ..... Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel ..... Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine ..... Pédiatrie
MORINIERE Sylvain ..... Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa ..... Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie
ODENT Thierry ..... Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi ..... Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna ..... Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric ..... Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique ..... Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck ..... Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean ..... Ophtalmologie
PLANTIER Laurent ..... Physiologie
REMERAND Francis ..... Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe ..... Biologie cellulaire
ROSSET Philippe ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem ..... Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria ..... Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... Pédiatrie
TOUTAIN Annick ..... Génétique
VAILLANT Loïc ..... Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane ..... Anatomie
VOURC'H Patrick ..... Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé ..... Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs
POTIER Alain ..... Médecine Générale
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BERHOUET Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie
DENIS Frédéric ..... Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe ..... Néphrologie
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON Antoine ..... Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille ..... Immunologie
IVANES Fabrice ..... Physiologie
LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno ..... Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien ..... Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine ..... Anatomie et cytologie pathologiques

MOREL Baptiste ..... Radiologie pédiatrique
PIVER Éric ..... Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille ..... Médecine légale
ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte ..... Thérapeutique
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure ..... Génétique
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences
BOREL Stéphanie ..... Orthophonie
MONJAUZE Cécile ..... Sciences du langage – orthophonie
NICOGLOU Antonine ..... Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe ..... Médecine Générale
SAMKO Boris ..... Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie
DELORE Claire ..... Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier
Pour l'Ecole d'Orthoptie
MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier
Pour l'Ethique Médicale
BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements reviennent aux membres du jury.

À Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA. Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tenais à vous témoigner toute ma reconnaissance pour vos conseils et votre soutien tout au long de mon internat. Avoir travaillé à vos côtés dans le service et plus particulièrement en binôme pendant trois mois fut un réel plaisir.

À Madame le Docteur Marie-Laure Le Lez. Je tenais à te remercier pour avoir dirigé ce travail de thèse, mais aussi pour m'avoir fait partager ton savoir encyclopédique en rétine médicale et en inflammation oculaire. Il ne se passe pas un jour dans ma vie professionnelle sans que je ne fasse référence à ce que tu m'as appris. Je suis très admiratif de ton travail et de ton implication dans le service ainsi qu'auprès des internes. Nous te devons tous énormément, car sans toi notre formation médicale aurait été très différente.

À Monsieur le Docteur Samuel Majzoub. Je tiens à te remercier pour m'avoir transmis ta passion pour l'oculoplastie, mais aussi pour ta bienveillance. Un vrai médecin pour moi n'est pas qu'un savant, il doit aussi disposer de grandes qualités humaines. Je pense sincèrement que tu en es la définition parfaite. Tu es une source d'inspiration et j'espère me montrer à ta hauteur tout au long de ma carrière.

À Monsieur le Professeur Michel WEBER et à Monsieur le Professeur Frédéric PATA. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir consacré du temps à l'évaluation de ce travail. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance.

À Tiphaine Lefebvre et à Aline Marie Florence. Pour leur aide précieuse et désintéressée dans le domaine statistique pour ce travail.

À Marie-Laure PROVOST et Christine SERRHINI des explorations fonctionnelles. Pour leur grande aide dans le recueil des données pour cette thèse, leur amitié et leurs cafés, petits moments de décompression dans nos journées tumultueuses.

Je tiens aussi à remercier les services qui m'ont accueilli.

À Monsieur le Docteur BAUDET. Pour m'avoir ouvert les portes de l'Ophtalmologie. Vous êtes un mentor pour moi et tous les internes passés dans votre service. Nous sommes tous admiratifs de vos compétences médicales, chirurgicales et de votre qualité humaine hors du commun.

À Mesdames les Docteurs Emmanuelle LALA-GITTEAU, Sophie ARSÈNE, Léa IMBEAU, Sophie NIEUWJAER et à Messieurs les Docteurs Guillaume VANDERMEER, Jean RATEAU, Amar EL AMEEN, Etienne BOURDAIS, Flavien PRECAUSTA. Je tenais à vous témoigner toute ma gratitude pour m'avoir transmis votre savoir médical et chirurgical, et pour m'avoir accordé votre amitié. Je vous en serais éternellement reconnaissant.

À mes anciens chefs de Bourges (Malek, Joao Paulo, Elyse, Imane, Marc), d'Orléans (Monsieur le Docteur BONICEL, Danièle, Mounir, Kalil, Matthieu, Eléonore), de Blois (Monsieur le Docteur TOSSOU, Allan, Bénédicte), ainsi qu'aux équipes infirmières, aide soignantes et secrétaires avec qui j'ai travaillé. Pour m'avoir transmis leur savoir et m'avoir confié leur amitié.

À Madame le Docteur Marie PRAT-LEPESANT, Monsieur le Docteur Vincent LEFOL et à toute l'équipe de la banque de tissus Grand Ouest de l'EFS (Aline, Christophe, Brigitte, Alain, Romuald, Lucie, Valérie, Laurène et Fabienne) pour leur soutien, ainsi que pour m'avoir guidé dans la rédaction de cette thèse et m'avoir laissé le temps nécessaire pour effectuer mes travaux.

Aux infirmières et aide soignantes de la consultation du service d'Ophtalmologie de Tours. Fred, Mumu, Eliane, Sandra, Grazou, Françoise, Valérie, Luce. Vous me manquez terriblement depuis mon départ de Tours. Gardez votre gentillesse et votre bonne humeur car entre nous, vous êtes formidables.

Aux infirmières et aide soignantes du service d'hospitalisation (de Bretonneau et Clocheville). Pour votre grand professionnalisme et vos petits goûters au milieu des longs weekends d'astreinte.

Aux infirmières du bloc. Renata, Julie, Elisabeth, Claire, les deux Valérie. Vous étiez mon rayon de soleil hebdomadaire (voir bi ou tri hebdomadaire selon les binômes et les astreintes !) et vous me manquez beaucoup. Restez comme vous êtes car vous êtes déjà au top.

Aux orthoptistes. Marie Thérèse, Nathalie, Béatrice, Marie, Martine, Najwa et à leurs étudiant(e)s, sans oublier les orthoptistes des CH d'Orléans et Bourges. Pour leur profonde gentillesse, leurs grandes compétences professionnelles et pédagogiques, ainsi que pour leur aide dans mes travaux de mémoire et de thèse.

Aux secrétaires du service. Nathalie, Fred, Anaïs, Josette, Christine, Laeticia, Stéphanie, Marie Thérèse, Annie, Marie Christine, les secrétaires de Clocheville, sans oublier notre archiviste national et dessinateur hors pair Alexandre le Grand. Pour vos grandes qualités humaines, votre joie de vivre et vos compétences. Ça a été un plaisir de travailler avec vous.

À mes co-internes de Tours.

Marjorie (alias « Marie Jo »), Marion, Fabien (mon futur « co-chef »), Pierre. Merci à vous les ami(e)s, j'ai vraiment adoré les moments partagés ensemble (notamment les petites sessions running-bavardage de fin de journée) et j'ai hâte de vivre les prochains.

À Heba, Talal, Quentin D, Jérôme, Tiphanie, Yasmine, Adriana, Marianne, Rachelle, Guillaume, Nazim, Kanav, Nassim, Julien, Franck, Maxime, Sophie C, Apolline, Quentin C, Sonia. J'ai adoré travailler avec vous et je garde aussi en mémoire les bons moments passés ensemble en dehors de l'hôpital.

À mes co-internes de Bourges et d'Orléans. Flavie, Mathieu, Hugo, Sophie, Yanis, Marion, Dior, Camille, Cathinca, Nicolas, Emilie, les 2 Pierre, Olivier, Leslie, Léo, Redouane, Audrey, Maxence, aux nounous de l'internat, à Pauline et Cédric. Les « Dream Team » Berruyère et Orléanaise.

Au service d'Ophtalmologie du CHU d'Angers.

À Monsieur le Docteur GOHIER. Pour m'avoir si bien accueilli dans son service et pour m'y avoir offert un poste. Pour me faire partager chaque jour ses grandes compétences chirurgicales et médicales tout en faisant preuve d'une profonde bienveillance.

Aux autres chefs du service d'Ophtalmologie d'Angers. Adrien, Adib, Angélique, Bastien, Thomas. C'est un grand plaisir de travailler tous les jours à vos côtés et je tenais encore à vous remercier pour votre accueil chaleureux.

Aux orthoptistes, infirmièr(e)s, aide soignantes et secrétaires du service d'Ophtalmologie et du bloc opératoire d'Angers. Anaïs, Hortense, Yann, Maryline, Laurence, Mélanie, Brigitte, Catherine, Babeth, Nadège, Anne, Ophélie, Audrey, Sylvie, Romain et Catherine. Pour leur accueil, leur professionnalisme et leurs grandes qualités humaines.

À mes co-internes d'Angers. Anaïs, Maxime (alias « pepmax »), Tristan, Alix (« Tristalix »), Marin, Benjamin, Camille, Thibault, Laurie. Merci de m'avoir si bien accueilli en terre angevine et surtout de m'avoir confié votre amitié. Je suis certain que l'avenir nous réserve encore de très bons moments.

Ces remerciements seraient incomplets s'ils ne s'adressaient pas à mes amis et aux membres de ma famille.

À Mélanie. Les mots me manquent pour te dire à quel point tu es importante à mes yeux. Grâce à toi j'ai su garder la tête sur les épaules pour traverser cette longue aventure qu'a été mes études de médecine et qui s'achève aujourd'hui. Tu as toujours su trouver les mots pour m'apaiser dans les moments difficiles et tu as rendu les moments heureux encore plus beaux. Une autre vie commence désormais et savoir que je vais la passer avec toi remplit mon cœur de bonheur.

Je t'aime.

À ma mère. Ton amour me porte depuis ma naissance et sans toi je n'en serais pas là. Cette réussite je la partage avec toi. Malgré toutes les épreuves que nous avons vécues ensemble, tu as toujours été là pour moi. Tu m'as toujours encouragé à poursuivre mes rêves, sans jamais douter de ma capacité à les atteindre. Je sais que l'éloignement induit par mes études a été difficile à vivre parfois, pour toi comme pour moi, mais ces sacrifices ont payé. Alors aujourd'hui je te le dis tout simplement : Merci. Je t'aime Maman.

À mon père. C'est en grande partie grâce à toi si je me suis tourné vers la médecine. Tu m'as transmis ton désir inassouvi de rejoindre le monde de la santé. D'ailleurs le hasard est bien curieux, car quand tu finis ta vie professionnelle le 10 Octobre 2019, je commence la mienne le 11 Octobre 2019. J'espère te rendre aussi fier que je le suis de ton parcours exceptionnel. Mais chose bien plus importante, c'est ton amour qui m'a porté jusque-là et qui me portera encore très loin c'est certain. Je t'aime Papa.

À mon frère Nicolas. Mon frérot, tu es tout pour moi. J'ai encore le souvenir d'un petit bonhomme qui venait gratter à ma porte pour que son grand frère vienne jouer avec lui alors qu'il bossait avec acharnement. Le petit bonhomme à bien grandi mais il restera toujours mon petit frère, celui que tout le monde rêverait avoir. Ton soutien est primordial pour moi. Tu as toujours été présent pour moi et je le serais toujours pour toi. Nous sommes liés pour toujours. Je t'aime.

À Mamie Monique, Papi Robert, Mamie Odette, Papi Michel. J'aurais tant aimé vous avoir à mes côtés aujourd'hui et partager ce moment avec vous. Des larmes de joie me montent aux yeux quand je repense à tous ces moments formidables pleins de tendresse que nous avons partagés. J'espère vous rendre fier. Je vous aime.

À ma belle-mère Anne. J'ai fait ta connaissance au début de mes années de médecine, et pourtant j'ai l'impression que tu as toujours fait partie de ma famille. Je suis fier que cela se soit officialisé l'an dernier. Ton soutien sans faille a toujours été de la plus haute importance pour moi. Merci à toi Annou d'avoir été là pour moi.

À mon beau-père Bruno. Merci pour ton soutien tout au long de ces années.

À mon oncle Jean-Noël et ma tante Marie-Christine, mes cousins Benjamin, Pauline et Alexandre, et mon petit cousin Wyatt. Il est loin le temps où nous cohabitions à St Julien les Villas avant que Jean-Noël ne nous emmène à l'école Fernand Ganne, ou encore la fête de l'école où nous dansions ensemble la macarena, les expéditions que nous menions au fond du jardin et les merveilleuses cabanes que nous y bâtissions. Pourtant ces moments resteront pour toujours gravés dans ma mémoire et c'est cette enfance heureuse qui m'a forgé. Je vous dois beaucoup dans mon parcours.

À ma belle-famille. Florence, Stéphane, Marine, Jean-Pierre et Mireille. Merci de m'avoir accueilli dans votre belle famille.

À Mathieu Jusko. Mon poto d'enfance, j'ai la chance incommensurable de pouvoir compter sur ton amitié indéfectible depuis l'âge de 12 ans. Malgré la distance, on se retrouve toujours comme si on ne s'était jamais quittés. Tu es comme un frère pour moi. M'avoir choisi comme parrain d'un de vos bouts de chou me comble de bonheur et me fait entrer officiellement dans votre famille. Merci à toi, ta merveilleuse **Audrey**, vos magnifiques enfants **Maël et Lucas**, ainsi qu'à tes parents **Alice et Henri**, et ta sœur **Sandrine**, d'avoir toujours été là pour moi.

À Mathieu et Charlotte Jean-Lechner. Vous faites partie des personnes qui comptent le plus pour moi. J'ai trouvé un frère en toi Mathieu. Ces années d'internat et de moments inoubliables partagés avec vous deux en dehors des murs de l'hôpital nous ont soudés à jamais. Je suis fier d'avoir été témoin à votre mariage et d'avoir pu partager votre vie quotidienne alors que j'étais éloigné de ma douce Angevine. Merci pour tout les loulous.

À Alexis Charles. Je suis fier d'avoir traversé toutes ces années de Médecine avec toi depuis le début. Comme deux frères, nous avons traversé des moments de joie comme de peine, toujours soudés. J'ai tellement d'incroyables souvenirs avec toi qu'un petit paragraphe ne pourrait jamais résumer. Et maintenant nous voilà tous deux prêts à devenir Docteur en Ophtalmologie, à quelques jours d'écart, comme pour souligner notre grande ressemblance. Je suis fier de te compter parmi mes plus proches et d'avoir été témoin de ton mariage avec ta merveilleuse femme **Marjorie**. Merci d'avoir été là pour moi toutes ces années et de l'être encore malgré la distance.

À mes meilleurs amis depuis la Fac de Reims. Virginie, Antoine, Domi, Ghilhem. Vous êtes ma seconde famille. Chaque fois que l'on se retrouve c'est comme si l'on ne s'était jamais quittés. Ma tête est pleine de merveilleux souvenirs en votre compagnie et je sais que les années qui arrivent nous en réservent beaucoup d'autres. Je vous aime les amis.

À Marta, Nico et Eva Dorvault. Je vous remercie de m'avoir toujours accueilli comme l'un des membres de votre merveilleuse famille. Vous me manquez terriblement depuis mon départ de Tours et j'espère que l'avenir nous rapprochera, qui sait. Ces moments passés ensemble (des quiches de Nico pendant nos soirées EBO à votre mariage en Pologne) sont pour moi inoubliables. J'espère qu'il y aura toujours une place à votre table pour « Mamien ».

À mes meilleurs amis depuis l'internat de Bourges. Mélo, Gaby, Elo (et son Riton), Alix, Ana Chloé, Camille. Merci pour tous ces moments passés en dehors de l'hôpital autour d'un verre, d'un burger ou d'une raclette ! Vous êtes mon meilleur souvenir de l'internat. Nos vacances au ski restent pour moi inoubliables. Chacun va se disperser, mais nous saurons assurément nous retrouver car le meilleur reste à venir !

À mes amis de lycée. Lucile et Seb, Xavier. Pour ces moments précieux partagés ensemble malgré la distance.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME

Corrélation entre structure maculaire et atteinte campimétrique chez les patients présentant une rétinite pigmentaire avec un anneau hyperautofluorescent

OBJECTIF

Démontrer, chez des patients atteints de rétinopathie pigmentaire (RP) avec anneau hyperautofluorescent (hyperAF) en courte longueur d'ondes (CLO) et en proche infrarouge (IR), une corrélation entre la structure et la fonction maculaire.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective dans le service d'ophtalmologie du centre hospitalier régional universitaire de Tours, en considérant tous les dossiers de RP suivies entre le 03/12/1997 et le 27/07/2018. Nous avons inclus 50 yeux atteints de RP avec anneau hyperAF CLO et/ou IR. Nous avons calculé les surfaces des anneaux hyperAF (en CLO et IR) et de zone ellipsoïde (ZE) intègre maculaire en OCT (Optical Coherence Tomography), ainsi que la moyenne des seuils de sensibilité rétinienne du champ visuel automatisé (CVA) statique.

RESULTATS

Nous avons retrouvé une corrélation positive entre la sensibilité rétinienne diffuse moyenne du CVA et les aires à l'intérieur des anneaux hyperAF en CLO et IR (respectivement (ρ=0,72, P<0,001) et (ρ=0,54, P=0.03) jusqu'aux bords internes ; respectivement (ρ=0,61, P<0,001) et (ρ=0,60, P=0.01) jusqu'aux bords externes). La corrélation était également positive avec les aires de ZE intègre maculaire en OCT (ρ=0,47, P= 0.01).

CONCLUSION

Notre étude confirme l'hypothèse d'une matérialisation par ces anneaux hyperAF CLO et IR de la zone de transition entre des photorécepteurs fonctionnels et dysfonctionnels. Elle pourrait avoir des implications sur les futures thérapeutiques dans la RP et la surveillance de leur efficacité en s'affranchissant du champ visuel.

MOTS CLES

Rétinite pigmentaire, corrélation, anneau hyperautofluorescent, autofluorescence, courte longueur d'onde, infrarouge, oct, champ visuel, thérapie

ABSTRACT

Correlation between macular structure and the campimetric involvement in retinitis pigmentosa with a hyperautofluorescent ring

PURPOSE

To demonstrate, for patients with retinitis pigmentosa (RP) presenting a hyperautofluorescent (hyperAF) ring in short wavelenghths (SWL) and near infrared (IR), a correlation between the macular structure and its function.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective study in our ophthalmology department at the University Hospital of Tours, reviewing all RP's files followed from 12/03/1997 to 07/27/2018. We included 50 eyes involved with RP and a hyperAF ring in SWL and/or IR.

We calculated the surfaces of hyperAF rings (in SWL and IR) and preserved macular ellipsoid zone (EZ) in OCT (Optical Coherence Tomography), as well as the mean value of retinal sensitivity thresholds in static automated visual field (AVF).

RESULT

We found a positive correlation between the mean value of retinal sensitivity thresholds in AVF and the areas inside the hyperAF rings in SWL and IR (respectively (ρ=0,72, P<0,001) and (ρ=0,54, P=0.03) up to their inner edges; respectively (ρ=0,61, P<0,001) and (ρ=0,60, P=0.01) up to their external edges). The correlation was also positive with the areas of preserved macular EZ in OCT (ρ=0,47, P= 0.01).

CONCLUSION

Our study confirms the hypothesis of a materialization by these hyperAF rings of the transitional zone between functional and dysfunctional photoreceptors. It could have implications on future therapeutics in RP and their follow up in terms of efficiency, avoiding the execution of a visual field.

KEYWORDS

Retinitis pigmentosa, correlation, hyperautofluorescent ring, autofluorescence, short wavelength, infrared, oct, visual field, therapeutics

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 15

1-SELECTION 17
2-ACQUISITIONS 18
AUTOFLUORESCENCE 18
SD-OCT MACULAIRE 19
CHAMP VISUEL AUTOMATISE 19
3-METHODES D'EVALUATION DES RESULTATS 20
4-ANALYSES STATISTIQUES 20
5-CONSIDERATIONS ETHIQUES 21

RESULTATS 22

1-SELECTION 22
2-ANALYSES 25
3-CONCORDANCE INTER-OBSERVATEUR 26
4-CORRELATION ENTRE LES ANNEAUX HYPERAF CLO ET IR 26
5-CORRELATIONS ENTRE LES ANNEAUX HYPERAF ET LA SURFACE DE ZONE ELLIPSOÏDE INTEGRE EN SD-OCT MACULAIRE 27
6-CORRELATIONS AVEC LE CHAMP VISUEL 29
6-1-CORRELATION ENTRE LA SURFACE DE ZE MACULAIRE INTEGRE ET LE CHAMP VISUEL 29
6-2-CORRELATION ENTRE LA SURFACE DE L'ANNEAU HYPERAF CLO ET LE CHAMP VISUEL 29
6-3-CORRELATION ENTRE LA SURFACE DE L'ANNEAU HYPERAF IR ET LE CHAMP VISUEL 31
7-CORRELATIONS AVEC LA MEILLEURE ACUITE VISUELLE CORRIGEE 32
8-CORRELATION AVEC LA DUREE D'EVOLUTION DE LA RETINOPATHIE PIGMENTAIRE 33

DISCUSSION 35

COMPREHENSION PHYSIOPATHOLOGIQUE 35
IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES 39
FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE 41

CONCLUSION 42

REFERENCES 43

ANNEXE 1 49

ANNEXE 2 50

ANNEXE 3 51

ABREVIATIONS

AV : Acuité visuelle

AF : Autofluorescence

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire champ visuel automatisé (CVA)

CCIC : Coefficients de Corrélation Intra-Classe

CLO : Courte Longueur d'Onde

ERG : Electrorétinographie

EPR : Epithélium Pigmentaire Rétinien

FAST : Fiber Adapted Static Testing

HyperAF : Hyperautofluorescent

IR : Proche infra-rouge

ISCEV : International Society for Clinical Electrophysiology of Vision standard

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IsoAF : Isoautofluorescence

LF : Lipofuscine

LogMAR : Echelle logarithmique de l'angle minimal de résolution

MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

MER : Membrane Epirétinienne

PR : Photorécepteurs

RP : Rétinopathie Pigmentaire

SE : Segments Externes des photorécepteurs

SLO : Scanning Laser Ophthalmoscope

SD-OCT : Spectral Domain-Optical Coherence Tomography

ZE : Zone Ellipsoïde

INTRODUCTION

La rétinopathie pigmentaire (RP) est aussi nommée dystrophie rétinienne mixte ou « rod-cone dystrophy » du fait d'une dégénérescence progressive des photorécepteurs (PR). Celle-ci débute en périphérie de la rétine, prédominant sur les bâtonnets, puis évolue vers son centre, avec atteinte des cônes aux stades avancés. Il s'agit d'une pathologie rare, dont la prévalence mondiale est de 1/4000 [1], pour laquelle nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucun traitement curatif. Des essais thérapeutiques sont en cours (thérapies génique, cellulaire, facteurs de croissance, prothèse épirétinienne) [2]. Sa transmission génétique est très hétérogène, pouvant être sporadique ou héréditaire (autosomique récessive dans 40 à 60% des cas, autosomique dominante dans 30 à 40% des cas ou liée à l'X dans 5 à 15% des cas) [3, 4]).

Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments avec un fond d'œil pouvant prendre un aspect dit « typique » révélant une pâleur cireuse de la papille, un rétrécissement artériel diffus et des mottes pigmentaires périphériques regroupées en « ostéoblastes ». Elle est presque toujours bilatérale et globalement symétrique. Elle se traduit par une héméralopie associée à un rétrécissement progressif du champ visuel puis à une baisse sévère de l'acuité visuelle (AV) aux stades tardifs. Elle se manifeste par une altération des réponses scotopiques puis photopiques en électrorétinographie (ERG) [1].

Certaines techniques, très répandues en pratique courante et non invasives, permettent l'exploration moléculaire et anatomique de la rétine. Il s'agit de l'autofluorescence (AF) du fond d'œil et de la Tomographie en Cohérence Optique ou Optical Coherence Tomography en Spectral Domain (SD-OCT).

L'AF du fond d'œil permet de visualiser des anomalies rétiniennes non visibles à l'ophtalmoscopie. Elle traduirait vraisemblablement une accumulation de lipofuscine (LF) dans l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) pour le mode courte longueur d'onde (CLO) et de mélanine dans l'EPR et la choroïde pour le mode proche infra-rouge (IR) [5].

Le SD-OCT est une technique d'imagerie in vivo, élaborant des coupes de la rétine en 3 dimensions. Sa haute résolution axiale (>5 microns) lui permet notamment de bien individualiser la jonction des segments internes et externes des photorécepteurs, aussi appelée zone ellipsoïde (ZE), témoin de leur intégrité anatomique [6].

Plus de 50% des RP présentent un anneau hyperautofluorescent (hyperAF) parafovéolaire [7]. Il correspondrait en SD-OCT maculaire à une interruption de la ZE avec diminution de l'épaisseur rétinienne externe [7,8]. Il pourrait être un facteur pronostique et un élément de suivi.

Nous disposons dans le service d'ophtalmologie du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours d'une vaste cohorte de patients atteints de RP, avec pour certains un anneau hyperAF en CLO et IR. Leur suivi était non invasif et protocolisé. La majorité a bénéficié d'un examen en lampe à fente et fond d'œil, d'une mesure d'AV, de clichés du fond d'oeil en AF CLO et IR, en SD-OCT maculaire et d'un champ visuel automatisé (CVA) statique Metrovision Fast 30-2 pour les deux yeux.

Aucune étude n'a encore à ce jour décrit précisément l'intérêt représenté par l'AF CLO et IR, ainsi que celui de la mesure de surface de ZE intègre en SD-OCT maculaire dans l'établissement d'une future stratégie thérapeutique.

L'objectif principal de notre étude était donc de démontrer, chez des patients atteints de RP avec anneau hyperAF en CLO et en IR, une corrélation entre la structure maculaire (identifiée par la surface de l'anneau hyperAF et l'intégrité de la ZE en SD-OCT maculaire) et sa fonction (par la sensibilité diffuse moyenne du CVA statique et la meilleure AV corrigée (MAVC)).

L'un des objectifs secondaires de notre étude était de mettre en évidence chez ces patients les corrélations respectives entre les surfaces de l'anneau hyperAF par les deux types d'imagerie en AF : en CLO et en IR. Nous voulions également démontrer leurs corrélations avec la surface de ZE intègre en SD-OCT maculaire.

Enfin, nous avons étudié chez ces patients la corrélation entre les surfaces de l'anneau hyperAF en CLO, en IR, de ZE intègre en SD-OCT maculaire et la sensibilité moyenne diffuse du CVA statique avec la durée d'évolution de la pathologie.

MATERIEL ET METHODES

1-Sélection

Nous avons effectué une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours, en considérant tous les dossiers de patients présentant une RP diagnostiquée entre le 03/12/1997 et le 27/07/2018.

Nous avons inclus les yeux dont la RP était suspectée par l'histoire clinique et le fond d'œil et confirmée par un ERG global accompli selon le protocole de l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision standard) [9]. Ils devaient tous présenter un anneau hyperAF CLO et/ou IR, avec une vision centrale préservée et une fixation stable.
Les critères de non inclusion des yeux étaient les suivants :

- (1) absence de clichés en AF,
- (2) clichés AF sans SD OCT et/ou sans CVA statique Metrovision FAST 30-2 retrouvé,
- (3) absence d'anneau hyperAF CLO et/ou IR,
- (4) anneau hyperAF CLO et IR de surface non mesurable sur un seul cliché,
- (5) double anneau hyperAF ou arc hyperAF CLO et/ou IR,
- (6) autre(s) cause(s) de maculopathie(s),
- (7) opposition au traitement des données.

Parmi les yeux inclus, les analyses en AF (CLO et/ou IR), SD-OCT maculaire, CVA statique Metrovision FAST 30-2 et mesure d'AV ne pouvaient être effectuées si les acquisitions étaient de mauvaise qualité, ou si le délai entre la réalisation des examens comparés était supérieur à 10 jours.

Concernant spécifiquement les analyses du CVA statique Metrovision FAST 30-2 et de la MAVC, elles ne pouvaient pas être effectuées en présence de l'un de ces critères :

- (1) trouble des milieux altérant la qualité des clichés AF et/ou OCT (comme une pathologie cornéenne, vitréenne ou une cataracte de densité >1+),
- (2) autre maculopathie (œdème et/ou atrophie maculaire, matériel vitelliforme sous rétinien, trou maculaire, qu'il soit lamellaire ou de pleine épaisseur, membrane épi-maculaire tractionnelle),
- (3) antécédent de décollement de rétine et/ou de chirurgie rétinienne,
- (4) neuropathie optique (notamment glaucome),

- (5) amblyopie,
- (6) pathologie neurologique avec retentissement visuel et/ou campimétrique.

2-Acquisitions

Pour chaque patient étaient récoltées des informations épidémiologiques, cliniques et les caractéristiques de leur RP.

Autofluorescence

Les clichés en AF ont été obtenus à partir d'un ophtalmoscope confocal laser à balayage ou « confocal SLO » (scanning laser ophthalmoscope) (Spectralis Heidelberg Retinal Angiograph [HRA] ; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne).

Après dilatation pupillaire de l'œil d'intérêt, une acquisition AF rectangulaire sur un champ de vision de 30x30° était obtenue après correction de l'erreur réfractive.

Pour les clichés en AF :

- En CLO, le signal d'excitation était de 488 nm (utilisation du mode angiographie en fluorescéine, sans injection de la fluorescéine),
- En IR, le signal d'excitation était de 787 nm (utilisation du mode angiographie au vert d'indocyanine, sans injection de colorant)

Une série de 16 à 18 images étaient enregistrées et soumises à une sommation automatique, associée à un système d'eye-tracking, afin d'amplifier le signal et réduire le bruit. Un seul cliché était évalué qualitativement et quantitativement, avec une résolution de 768 x768 pixels pour le mode CLO, et de 512x512 pixels pour le mode IR, incluant la totalité de l'aire maculaire et au moins une partie du nerf optique (Annexe 1).

Les bords internes et externes de l'anneau hyperAF sur les axes verticaux et horizontaux étaient définis pas les limites visibles sur les images en AF du FO. Les diamètres verticaux et horizontaux étaient mesurés en microns (µm) pour chaque œil à partir du logiciel inclus dans l'appareil HRA®. Pour les 2 yeux de chaque patient, nous avons mesuré, grâce au logiciel du Spectralis HRA®, les diamètres verticaux et horizontaux maximums passant par la fovéa (en µm) de chaque anneau hyperAF CLO et IR, jusqu'à leurs bords internes et externes (Annexe 2). Les aires de ces anneaux étaient ensuite calculées (en μm^2) à partir de ces valeurs.

SD-OCT maculaire

Les images tomographiques de la rétine étaient obtenues par SD-OCT de type 3D OCT-1000® (Topcon Medical Systems, Inc., Oakland, New Jersey, USA) pour 8 patients (16 yeux) entre le 15/02/2012 et le 23/01/2015 et en acquisition de haute résolution par DRI OCT TRITON ® (Topcon Medical Systems, Inc., Oakland, New Jersey, USA) pour 17 patients (34 yeux) entre le 21/02/2018 et le 27/07/2018.

Le protocole d'acquisition consistait en acquisitions radiales de 6 mm de longueur balayant la macula en étoile centrée par la fovéa, à travers une pupille dilatée, avec 27 000 A-balayages/seconde pour le 3D OCT-1000® et 100 000 A-balayages/seconde pour le DRI OCT TRITON ®. Le SD-OCT identifie 3 lignes hyper-réflectives distinctes, correspondant de l'intérieur vers l'extérieur aux réflexions des rayons infra-rouges par la membrane limitante interne, la ZE (jonction segment interne/segment externe des photorécepteurs) et le complexe EPR/membrane de Brüch. Des images en échelle de gris étaient utilisées pour une identification et des mesures plus précises de la ZE, définie par la bande hyper-réflective siégeant juste au-dessus d'une couche hyper-réflective plus épaisse représentant le complexe EPR/membrane de Brüch [10]. Le siège de rupture de la ZE était défini par le point à partir duquel la bande hyper-réflective n'était plus visible.

Nous avons ainsi mesuré à l'aide du logiciel intégré au viewer fourni par Topcon®, les diamètres verticaux et horizontaux maximums passant par la fovéa de ZE intègre en SD-OCT maculaire correspondants à ceux mesurés en AF CLO et IR (Annexe 3).

Les aires de ZE maculaire intègre ont ensuite été calculées (en μm^2) à partir de ces valeurs.

Champ visuel automatisé

L'acquisition du CVA était effectuée pour chaque oeil avant dilatation pupillaire, par périmétrie statique automatisé FAST (Fiber Adapted Static Testing) 30-2, (Coupole Metrovision, Perenchies, Hauts-de-France, France), blanc-blanc.

Elle testait des points dans 94 localisations différentes, couvrant les 30 degrés centraux, dont la disposition correspondait aux altérations les plus fréquentes des fibres ganglionnaires au niveau de la rétine et du nerf optique.

Nous avons utilisé une stratégie seuil rapide (RT), optimisant les présentations pour une mesure des seuils en un temps minimum.

L'œil non testé était occlus pendant toute la durée de la procédure. Des stimuli lumineux blancs (taille du stimulus Goldmann III, de durée 300 ms), de 0 à 20 décibels (dB) de degré d'atténuation de la luminance, étaient présentés sur le fond blanc de 10 candelas (cd)/m^2.

On demandait aux sujets de maintenir la fixation sur une croix rouge de 2° de diamètre. La sensibilité moyenne des 94 localisations était calculée. Nous prenions en compte la validité des mesures, le diamètre pupillaire, la correction optique, les pourcentages de perte d'attention et de fixation. Les CVA Metrovision FAST 30-2 correspondants aux yeux analysés étaient superposés automatiquement aux clichés d'AF CLO et IR grâce au logiciel Metrovision®, après repérage manuel de la papille et de la fovéa pour les faire correspondre respectivement avec la tâche aveugle et avec le pic de sensibilité rétinienne fovéolaire.

Les seuils de sensibilité rétinienne moyens du CVA étaient calculés (en dB) pour chaque œil à l'intérieur, sur et à l'extérieur de l'anneau hyperAF CLO et IR. La sensibilité rétinienne diffuse moyenne du champ visuel était également calculée.

3-Méthodes d'évaluation des résultats

Deux opérateurs indépendants, en aveugle l'un par rapport à l'autre, mesuraient les diamètres des anneaux hyperAF en CLO, en IR, et de ZE intègre en SD-OCT maculaire. Les aires à l'intérieur des anneaux et de la surface de ZE intègre maculaire étaient ensuite calculées à partir de ces mesures. Les deux opérateurs calculaient aussi la moyenne des seuils de sensibilité rétinienne du champ visuel à l'intérieur, sur et à l'extérieur de l'anneau. Seule la moyenne entre la première et la deuxième mesure de ces paramètres était considérée dans nos résultats. Certains yeux n'étaient pas analysés pour les cinq modes (AF CLO, IR, SD-OCT maculaire, CVA Metrovision FAST 30-2, mesure d'AV).

4-Analyses statistiques

Les valeurs d'âges, de MAVC, d'aires et de sensibilités rétiniennes moyennes de l'anneau ne respectaient pas une distribution normale (faible effectif d'yeux). Elles étaient donc exprimées en médianes avec leurs intervalles interquartiles. Pour les analyses statistiques, la MAVC était mesurée de loin sur une échelle MONOYER et analysée en échelle logarithmique de l'angle minimal de résolution (logMAR) ; les valeurs 2.0 et 3.0 indiquant respectivement «compte les doigt» et «voit bouger la main». Les AV de loin définies comme «faibles» étaient considérées comme l'AV inférieure la plus proche.

Les analyses statistiques ont été effectuées par un statisticien.

La concordance inter-observateur des mesures d'aire des anneaux hyperAF CLO et IR, des mesures d'aire de ZE intègre en SD-OCT maculaire et du calcul de sensibilité rétinienne moyenne du CVA par rapport à l'anneau hyperAF en CLO et en IR a été évaluée grâce au

calcul de coefficients de corrélation intra-classe (CCIC). La qualité de la concordance était jugée de faible si le CCIC était inférieur à 0.2, d'acceptable si le CCIC était compris entre 0.21 et 0.4, de modérée si le CCIC était compris entre 0.41 et 0.60, de bonne si le CCIC était compris entre 0.61 et 0.80 et d'excellente si le CCIC était compris entre 0.81 et 1 [11].

Nous avons utilisé un test non paramétrique de comparaison des médianes de Wilcoxon pour rechercher une différence statistiquement significative entre les sensibilités rétiniennes moyennes du CVA par rapport au siège de l'anneau hyperAF CLO et IR.
Nous en avons également fait l'usage pour rechercher une différence statistiquement significative entre les aires à l'intérieur des anneaux hyperAF CLO et IR jusqu'à leurs bords internes et celle de ZE intègre en SD-OCT maculaire. L'hypothèse nulle Ho pour ce test postulait qu'il n'y avait aucune différence entre les variables d'étude. Une P-value <0.05 était considérée comme statistiquement significative.

Un test de corrélation de Spearman a été utilisé pour déterminer les corrélations entre les aires de surfaces rétinienne (anneaux hyperAF CLO et IR, ZE intègre en SD-OCT maculaire), la sensibilité rétinienne, la MAVC et la durée d'évolution de la RP.
L'hypothèse nulle Ho pour ce test postulait que la corrélation entre les variables était due au hasard, autrement dit qu'il n'y avait pas de corrélation entre celles-ci.
Une P-value <0.05 était considérée comme statistiquement significative.

5-Considérations éthiques

Les données médicales informatisées étaient traitées confidentiellement après anonymisation dans un fichier Excel®, en accord avec la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le recueil de données a été déclaré auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (sous la référence 2018_086).

Une information écrite à destination des patients était affichée dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours conformément à la législation dans le cadre des projets de recherche clinique n'impliquant pas la personne humaine.

Notre étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki et a obtenu un avis favorable auprès du comité d'éthique d'aide à la recherche clinique du CHRU de Tours (sous la référence 2018 047).

RESULTATS

1-Sélection

La population initiale considérée pour notre étude était constituée de 114 patients (228 yeux) atteints de RP suivis dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours. Parmi eux, 55 yeux issus de 28 patients (24,12%) présentaient un anneau hyperAF. Les clichés AF n'ont pas été retrouvés pour 134 yeux (58,77%). Au total, 178 yeux provenant de 89 patients (78,07%) ont été exclus et 50 yeux issus de 25 patients (21,93%) ont été inclus. Leurs caractéristiques sont résumées dans la figure 1.

Parmi les patients inclus, le sex-ratio était de 0,9 avec un âge médian lors de la réalisation des examens de 39 ans (28-57). L'âge médian de début des symptômes était de 19 ans (13-35), non connu pour 10 patients. L'âge médian du diagnostic était de 27 ans (18-49), non connu pour 1 patient.

La majorité des yeux était hypermétrope (de +0,25 à +5,25 dioptries) et astigmate (de -0,25 à -3 dioptries de cylindre). La MAVC était conservée avec une médiane de 0 logMAR (0-0.16), soit 10/10 sur échelle Monoyer (8/10-10/10).

La quasi-totalité des yeux inclus présentait une membrane épirétinienne (MER) (94%). Elle était majoritairement non tractionnelle (95,74% des MER). Une proportion non négligeable de ces yeux présentait un œdème maculaire cystoïde (18%). Le reste des caractéristiques démographiques de la population incluse est décrit dans le tableau 1.

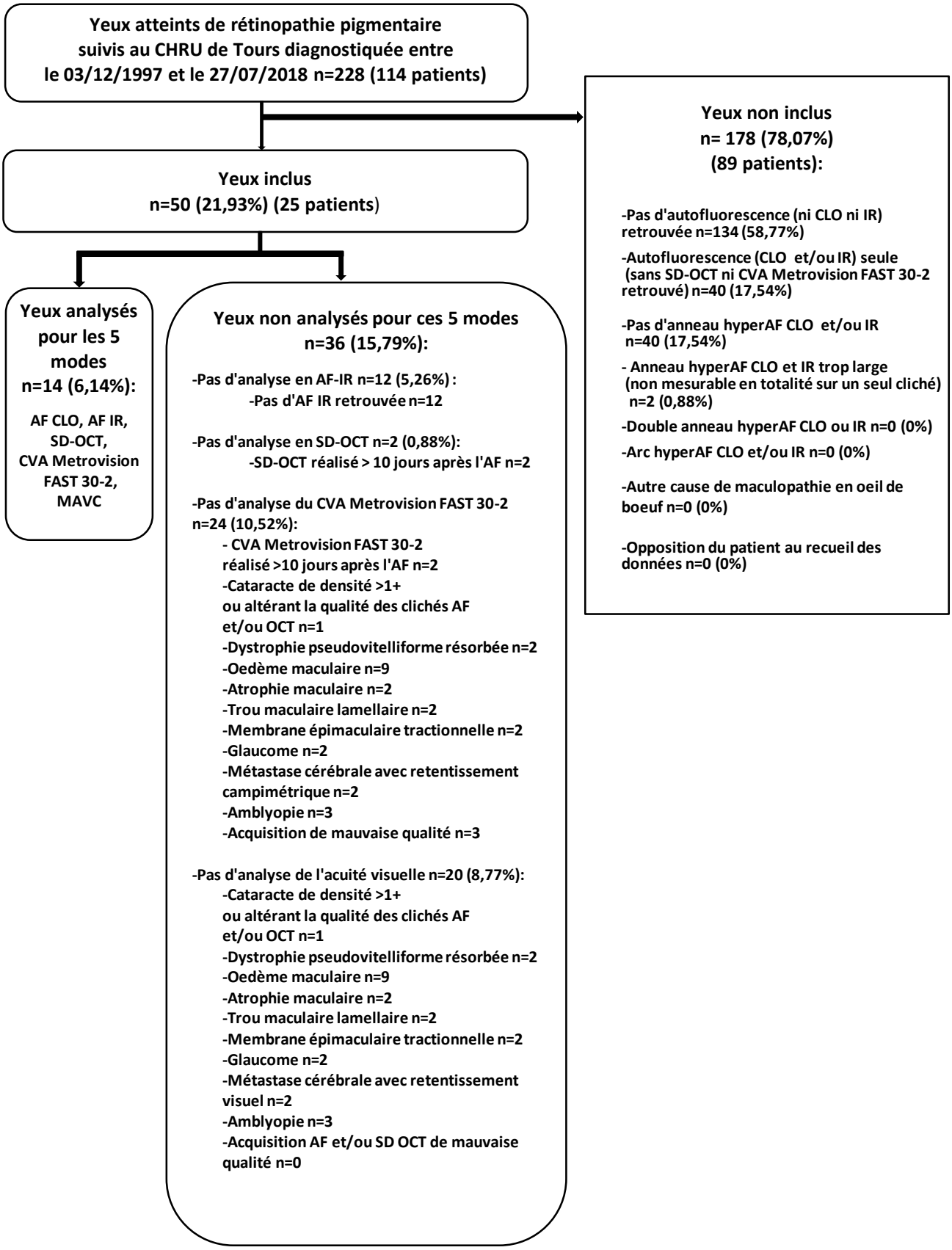


Figure 1. Flowchart représentant la distribution de la population considérée par notre étude.

Caractéristiques		Nombre de patients (n=25)	Nombre d'yeux (n=50)
Sexe	**Hommes**	12 (48 %)	-
	Femmes	13 (52%)	-
Amétropie	**Myopie (rang en dioptries)**	9 (36%) (-0,25 à -3,25)	13 (26%)
	Hypermétropie (rang en dioptries)	14 (56%) (0,25 à 5,25)	26 (52%)
	Astigmatisme (rang en dioptries)	23 (92%) (-0,25 à -3)	46 (92%)
	Non connue	2 (8%)	4 (8%)
Pathologies significatives associée	**Cataracte primaire (rangs d'intensité)**	8 (32%) (de 1 à 2+)	11 (22%)
	Cortico-nucléaire isolée	4 (16%)	4 (8%)
	Sous- capsulaire postérieure isolée	2 (8%)	4 (8%)
	Nucléaire isolée	1 (4%)	1 (2%)
	Siège non retrouvé	1 (4%)	2 (4%)
	Cataracte secondaire	1 (4%)	2 (4%)
	Statut du cristallin inconnu	4 (16%)	8 (16%)
	Glaucome	1 (4%)	2 (4%)
	Présence ou absence de glaucome inconnue	2 (8%)	4 (8%)
	Drusens du nerf optique	2 (8%)	3 (6%)
	Membrane épirétinienne (MER)	24 (96%)	47 (94%)
	Tractionnelle	2 (8%)	2 (4%)
	Atrophie maculaire (AM)	1 (4%)	2 (4%)
	Œdème maculaire cystoïde (OMC)	5 (20%)	9 (18%)
	Logettes maculaires sans œdème (LMSO)	8 (32%)	14 (28%)
	Trou maculaire lamellaire (TML)	1 (4%)	2 (4%)
	Dystrophie pseudo-vitelliforme résorbée (DPVR)	1 (4%)	2 (4%)
	Statut maculaire en OCT inconnu (présence de MER, AM, OMC, LMSO, TML, DPVR)	1 (4%)	2 (4%)
	Amblyopie (rang intensité)	2 (8%) (légère)	3 (6%)
	Métastases cérébrales sur les voies visuelles	1 (4%)	-
Chirurgie oculaire	**Phakoémulsification**	4 (16%)	7 (14%)
	Capsulotomie postérieure au laser YAG	2 (8%)	3 (6%)
Traitement	**Inhibiteur de l'anhydrase carbonique**	-	-
	Voie orale isolée *(acétazolamide)*	1 (4%)	-
	Voie topique isolée	5 (20%)	9 (18%)
	Dorzolamide	2 (8%)	4 (8%)
	Voies topique et orale associée	-	-
	Dorzolamide et acétazolamide	1 (4%)	1 (2%)
	Supplémentation vitaminique et en oligoéléments par voie or	2 (8%)	-
	Vitamines C, E, zinc, oméga 3, lutéine, zéaxanthine	1 (4%)	-
	De nature inconnue	1 (4%)	-
	Administration au moment des examens	2 (8%)	-
	Statut de l'administration au moment des examens inconnu	1 (4%)	-

*Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population inclue dans l'étude.

Le mode de transmission des RP dans la population incluse était en majorité héréditaire (56% des inclus), principalement sur un mode autosomique récessif (21,43% parmi les modes de transmission héréditaire). Les mutations génétiques n'ont été recherchées que dans 20% des cas inclus, et non identifiées dans 60% des cas inclus.

Le fond d'œil objectivait une RP typique dans 80% des cas inclus. Les formes cliniques étaient majoritairement non syndromiques (44% des patients inclus). La forme syndromique la plus fréquemment retrouvée était le syndrome de Usher (16% des patients inclus), de type 2 principalement (75% des syndromes de Usher identifiés).

L'ensemble des caractéristiques des RP inclues est décrit dans le tableau 2.

Caractéristiques		Nombre de patients (n=25)	Pourcentage de patients inclus (%)
Transmission	**Inconnue**	6	24
	Sporadique	5	20
	Héréditaire	14	56
	Autosomique dominant	2	8
	Autosomique récessif	3	12
	Lié à l'X	2	8
	Inconnue	7	28
	Mutation génétique		
	Recherchée	5	20
	Identifiée (type)	2	8
	Résultat non connu	3	12
Aspect au fond d'œil	**Typique**	20	80
	Atypique	3	12
	Punctata Albescens	0	0
	Sine Pigmento	3	12
	Sectorielle	0	0
	Non connu	2	8
Forme clinique	**Syndromique**	5	20
	Syndrome de Usher	4	16
	Type 2	3	12
	Type non connu	1	4
	Syndrome non connu	1	4
	Non syndromique	11	44
	Caractère syndromique ou non syndromique non connu	9	36

Tableau 2. Caractéristiques des rétinopathies pigmentaires inclues dans l'étude.

Concernant l'aspect du fond d'œil en AF, l'anneau hyperAF (CLO ou IR) était bilatéral dans 100% des cas inclus. L'AF en moyenne périphérie de l'anneau était normale (en CLO et IR) pour presque la totalité des yeux inclus (96% des inclus), avec une atrophie périphérique de l'épithélium pigmentaire rétinien visible dans un grand nombre de cas (68% des inclus).

2-Analyses

Seuls 14 yeux (28% des inclus) ont bénéficié d'une analyse combinée en AF CLO, IR, SD-OCT maculaire, CVA statique Metrovision FAST 30-2 et de la MAVC.

L'absence de clichés AF IR disponibles a rendu leur analyse impossible sur ce mode pour 12 yeux (24% des inclus). Pour 2 yeux (4% des inclus), l'acquisition en SD-OCT maculaire avait été effectuée 4 ans avant les clichés AF (soit plus de 10 jours auparavant), n'ayant pas autorisé leur analyse sur ce plan.

L'analyse du CVA Metrovision FAST 30-2 n'était pas possible pour 24 yeux (48% des inclus) et celle de la MAVC pour 20 yeux (40% des inclus). Les caractéristiques des yeux non éligibles à une analyse par CVA Metrovision FAST 30-2 et de la MAVC sont décrites dans le Tableau 1.

3-Concordance inter-observateur

On observait une excellente concordance inter-observateur des mesures d'aire des anneaux hyperAF CLO et IR, des mesures d'aire de ZE intègre en SD-OCT maculaire et du calcul de sensibilité rétinienne moyenne du CVA par rapport à l'anneau hyperAF en CLO et en IR (Tableau 3).

Mesures effectuées par 2 observateurs	**N**	**CCIC [IC 95%]**
Aire de l'anneau hyperAF CLO		
Jusqu'à son bord interne	50	0.97 [0.95-0.98]
Jusqu'à son bord externe	50	1 [1-1]
Aire de l'anneau hyperAF IR		
Jusqu'à son bord interne	38	0.98 [0.96-0.99]
Jusqu'à son bord externe	38	0.98 [0.96-0.99]
Aire de ZE intègre en SD OCT maculaire	48	1 [1-1]
Sensibilités rétiniennes moyennes du CVA		
En AF CLO		
A l'intérieur de l'anneau hyperAF	26	0.99 [0.98-0.99]
Sur l'anneau hyperAF	26	0.9 [0.8-0.95]
A l'extérieur de l'anneau hyperAF	26	1 [0.99-1]
En AF IR		
A l'intérieur de l'anneau hyperAF	17	0.99 [0.99-1]
Sur l'anneau hyperAF	17	1 [1-1]
A l'extérieur de l'anneau hyperAF	17	1 [1-1]

Tableau 3. Evaluation de la concordance inter-observateur des mesures effectuées, par les coefficients de corrélation intra-classe (CCIC) et leurs intervalles de confiance (IC 95%).

4-Corrélation entre les anneaux hyperAF CLO et IR

Il existait une corrélation positive entre les aires à l'intérieur des anneaux hyperAF CLO et IR, jusqu'à leurs bords internes (ρ=0,95, P=0) et externes (ρ=0,99, P=0) (Fig.2).

Cette corrélation était plus importante pour les aires considérées jusqu'aux bords externes des anneaux hyperAF CLO et IR.

La valeur médiane des aires des anneaux, jusqu'à leurs bords internes, était de 2,11 mm² (1,15-4,89) en AF IR, et de 3,21 mm² (1,46-7,05) en AF CLO. Cette différence étant statistiquement significative (P<0,001), le bord interne des anneaux hyperAF était donc plus proche de la fovéa en AF IR qu'en AF CLO.

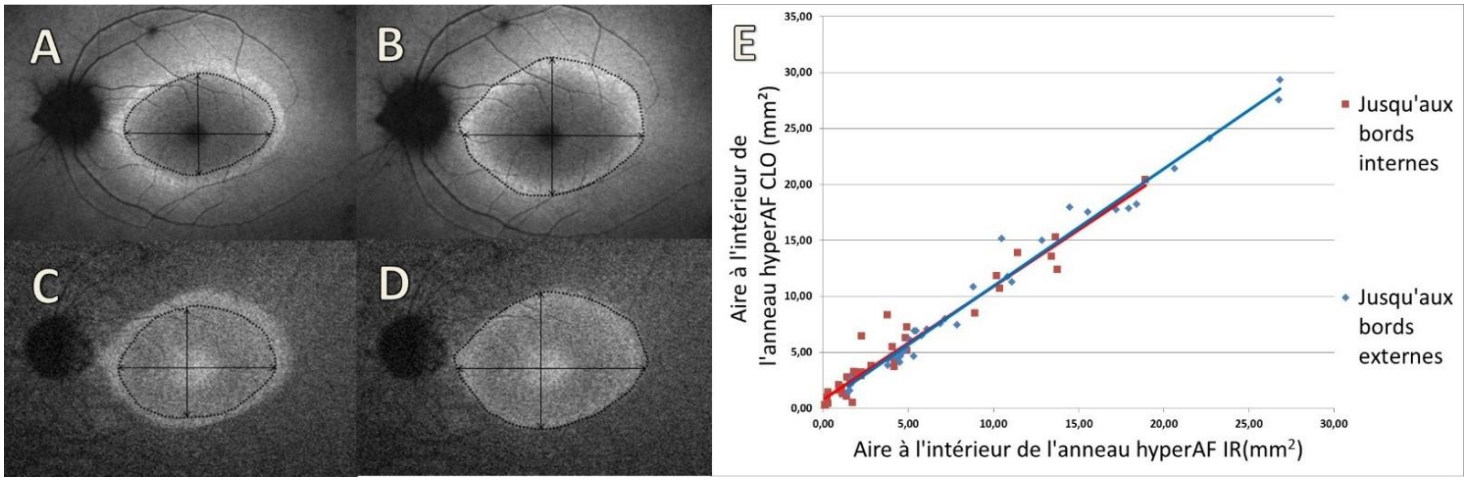


Figure 2. AF du fond d'œil CLO représentant l'aire à l'intérieur de l'anneau hyperAF jusqu'à ses bords internes (A) et externes (B). AF du fond d'œil IR représentant l'aire à l'intérieur de l'anneau hyperAF jusqu'à ses bords internes (C) et externes (D). Corrélations positives (E) entre les aires à l'intérieur des anneaux hyperAF CLO et IR, jusqu'à leurs bords internes (ρ=0,95, P=0) et jusqu'à leurs bords externes (ρ=0,99, P=0).

5-Corrélations entre les anneaux hyperAF et la surface de zone ellipsoïde intègre en SD-OCT maculaire

Il existait une corrélation positive entre l'aire de ZE intègre en SD-OCT maculaire et l'aire à l'intérieur de l'anneau hyperAF :

- En CLO, jusqu'à ses bords internes (ρ=0,89, P<0,001) et externes (ρ=0,86, P<0,001). (Fig. 3)
- En IR, jusqu'à ses bords internes (ρ=0,85, P<0,001) et externes (ρ=0,81, P<0,001). (Fig. 3)

L'aire de ZE intègre maculaire était mieux corrélée avec l'aire de l'anneau hyperAF (en CLO et en IR) jusqu'à ses bords internes qu'avec l'aire s'étendant jusqu'à ses bords externes.

(Fig. 3 et 4)

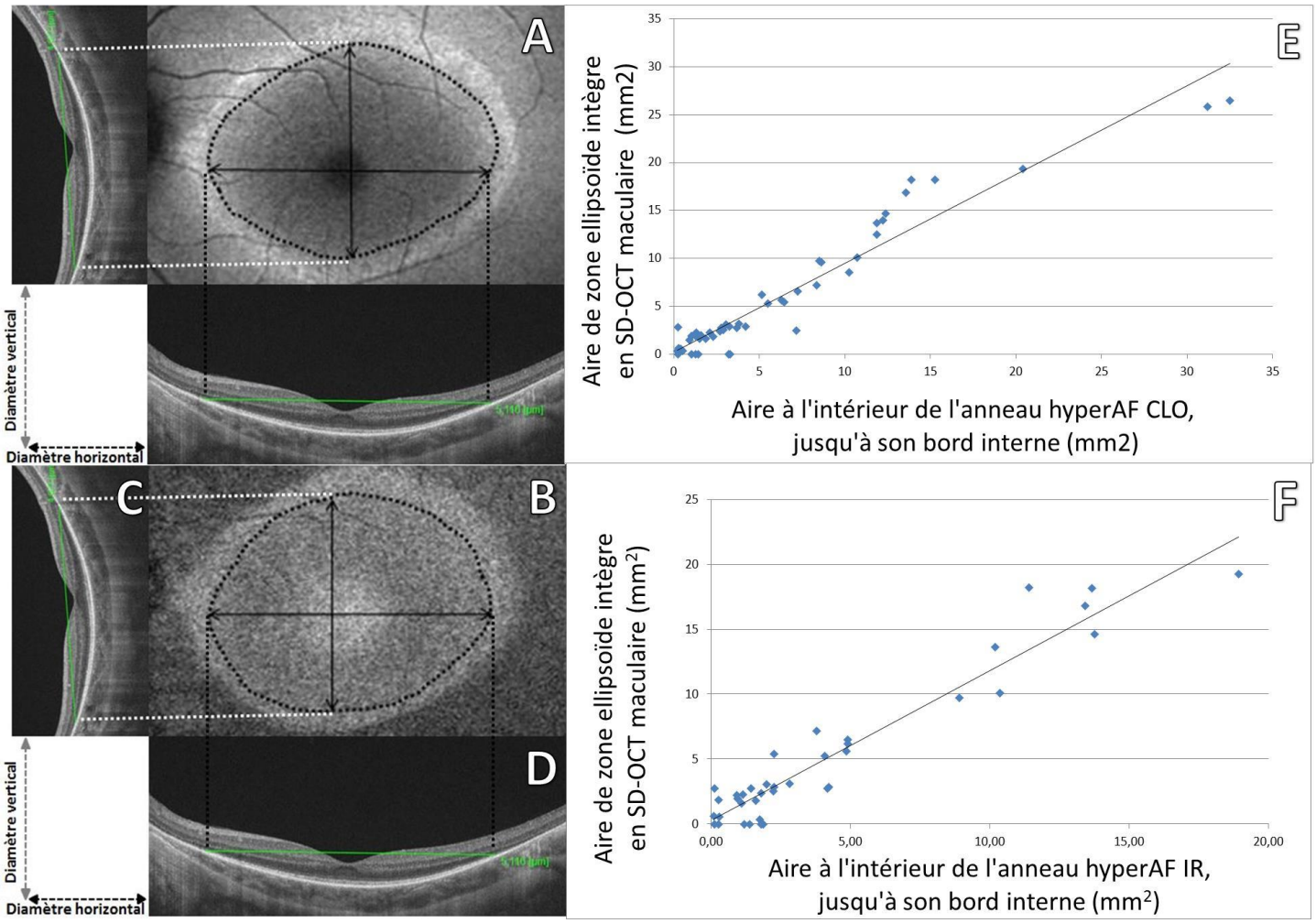


Figure 3. AF du fond d'œil CLO (A) et IR (B) représentant la correspondance entre le bord interne de l'anneau hyperAF et le siège de rupture de la ZE intègre en SD-OCT maculaire, en coupe verticale (C) et horizontale (D). Corrélation positive entre l'aire de ZE intègre en SD-OCT maculaire et l'aire à l'intérieur de l'anneau hyperAF, jusqu'à son bord interne, en CLO (ρ=0,89, P<0,001) (E) et en IR (ρ=0,85, P<0,001) (F).

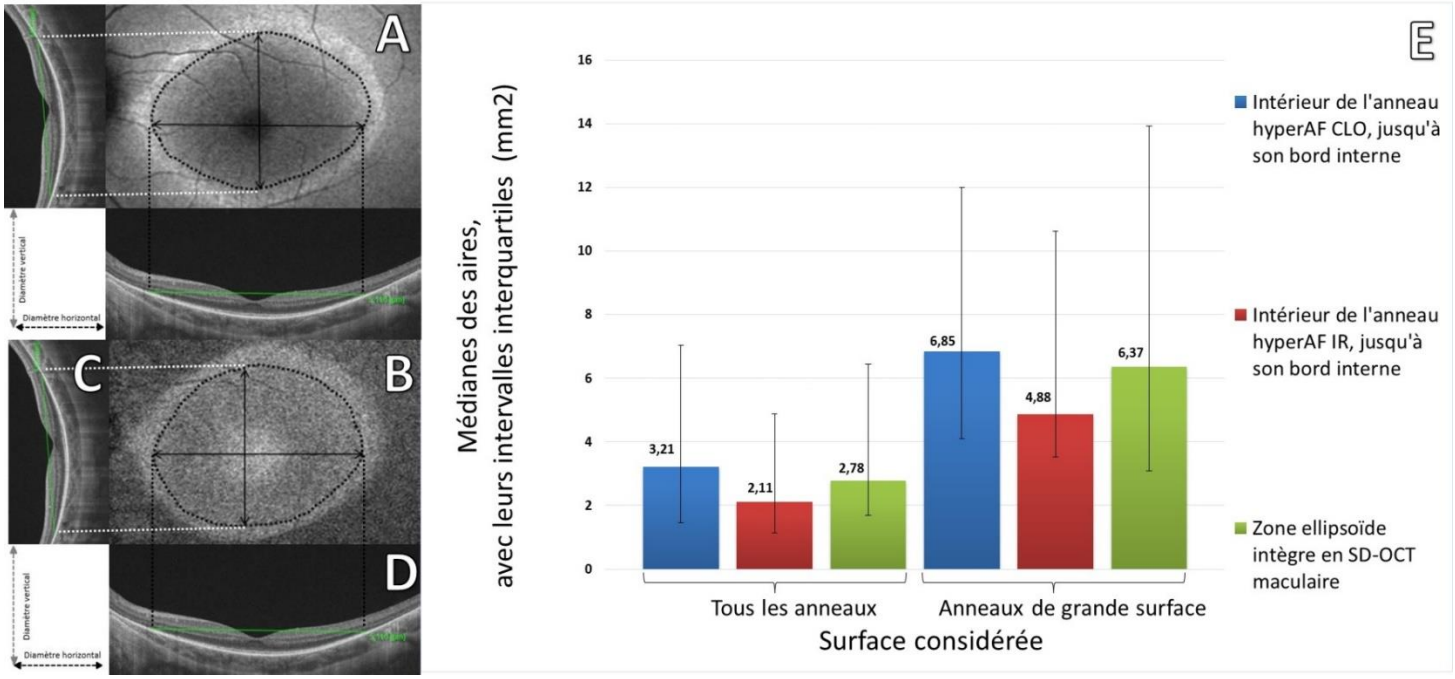


Figure 4. Comparaison des surfaces à l'intérieur des anneaux hyperAF CLO (A) et IR (B), jusqu'à leurs bords internes, avec la surface de ZE intègre en SD-OCT maculaire (C : son diamètre vertical, D : son diamètre horizontal). En s'intéressant particulièrement aux anneaux de grande taille (aire de l'anneau hyperAF CLO ≥ 3,19 mm^2 et IR ≥ 1,86 mm^2) (E), la distribution des médianes des aires n'était pas plus homogène qu'en considérant toutes les tailles d'anneaux.

6-Corrélations avec le champ visuel

6-1-Corrélation entre la surface de ZE maculaire intègre et le champ visuel

Il existait une corrélation positive entre l'aire de ZE intègre en SD-OCT maculaire et la sensibilité moyenne diffuse du CVA Metrovision FAST 30-2 (ρ=0,47, P= 0.01).

6-2-Corrélation entre la surface de l'anneau hyperAF CLO et le champ visuel

Nous avons aussi observé une corrélation positive entre la sensibilité rétinienne diffuse moyenne du CVA Metrovision FAST 30-2 et l'aire à l'intérieur de l'anneau hyperAF CLO, jusqu'à ses bords internes (ρ=0,72, P<0,001) et externes (ρ=0,61, P<0,001). Les médianes de sensibilité rétinienne moyenne du champ visuel étaient de 24,45 dB (21,02-26,3) à l'intérieur de l'anneau, de 20,56 dB (14,65-23,32) sur l'anneau et de 3,31 dB (0.63-7,06) à l'extérieur de l'anneau hyperAF CLO. Ces données sont représentées par la figure 5.

Ainsi, plusieurs différences statistiquement significatives sont apparues sur les médianes de sensibilité rétinienne :

- Entre les valeurs à l'extérieur et à l'intérieur de l'anneau (p<0,001),
- Entre les valeurs à l'intérieur et sur l'anneau (p<0.01),
- Entre les valeurs en dehors et à l'intérieur de l'anneau (p<0,001).

Cela témoigne d'une diminution centrifuge des médianes de sensibilité rétinienne moyenne du champ visuel, avec des valeurs plus importantes en dedans et sur l'anneau hyperAF CLO qu'en dehors.

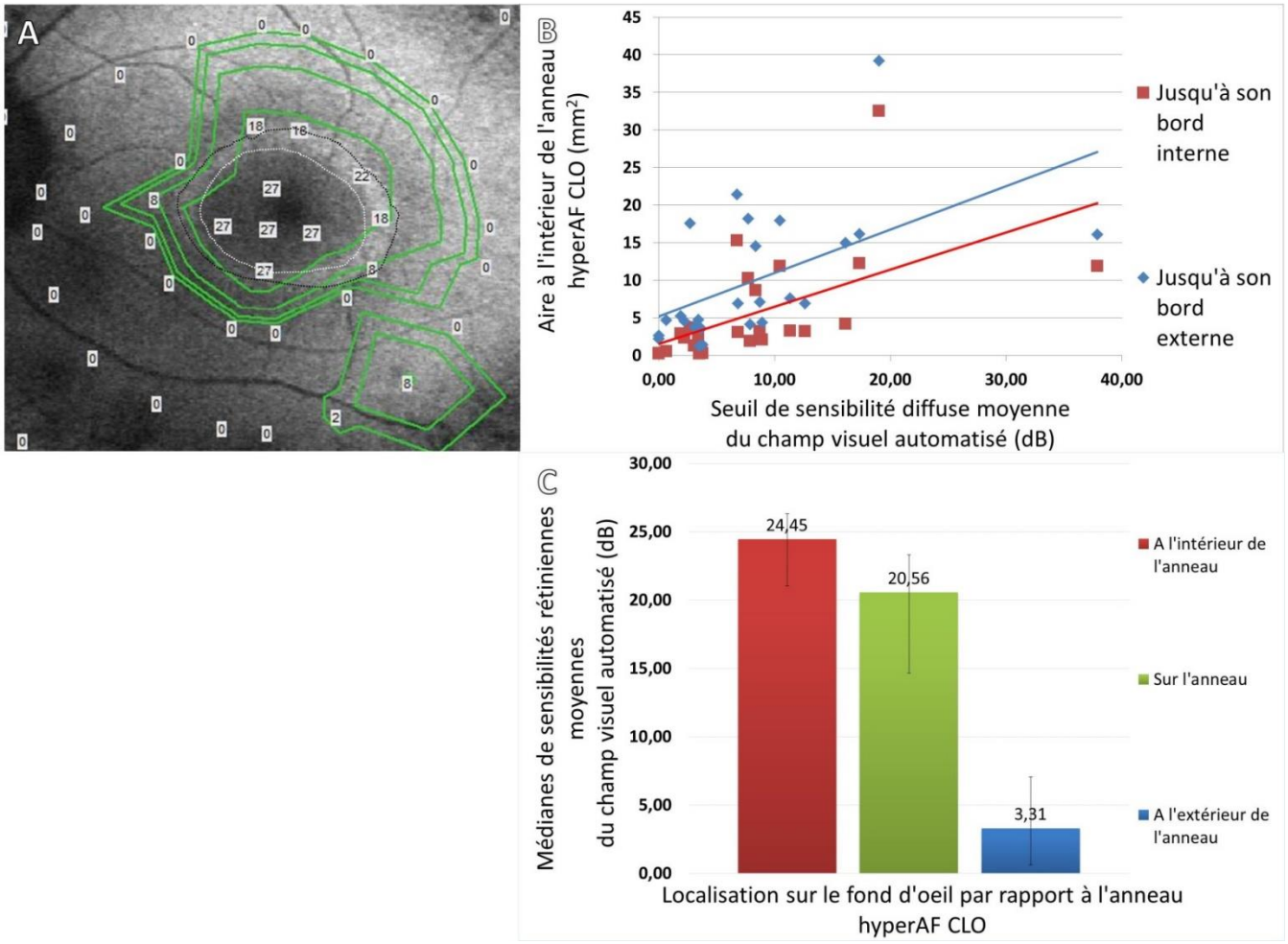


Figure 5. Seuils de sensibilité rétinienne du CVA Metrovision FAST 30-2 (en dB) superposés à l'AF du fond d'œil en CLO (A). Corrélation positive entre la sensibilité diffuse moyenne du CVA et l'aire à l'intérieur de l'anneau hyperFA CLO, jusqu'à ses bords internes (ρ=0,72, P<0,001) et externes (ρ=0,61, P<0,001) (B). Médianes de sensibilités rétiniennes moyennes du CVA, avec ses intervalles interquartiles, à l'intérieur, sur et à l'extérieur de l'anneau hyperAF CLO (C).

6-3-Corrélation entre la surface de l'anneau hyperAF IR et le champ visuel

Il existait une corrélation positive entre la sensibilité rétinienne diffuse moyenne du CVA et l'aire à l'intérieur de l'anneau hyperAF IR, jusqu'à ses bords internes (ρ=0,54, P=0.03) et externes (ρ=0,60, P=0.01).

Les médianes de sensibilité rétinienne moyenne du champ visuel étaient de 23,5 dB (20,6-27,25) à l'intérieur de l'anneau, de 20,14 dB (9,92-25,75) sur l'anneau et de 2,21 dB (0,15-6,78) à l'extérieur de l'anneau hyperAF IR. Ces données sont représentées par la figure 6.

Les mêmes différences significatives qu'en AF CLO ont été retrouvées entre les médianes de sensibilité rétinienne moyenne :

- A l'extérieur et sur l'anneau ($p< 0.001$),
- Sur et à l'intérieur de l'anneau ($p= 0.02$),
- En dehors et à l'intérieur de l'anneau ($p< 0.001$).

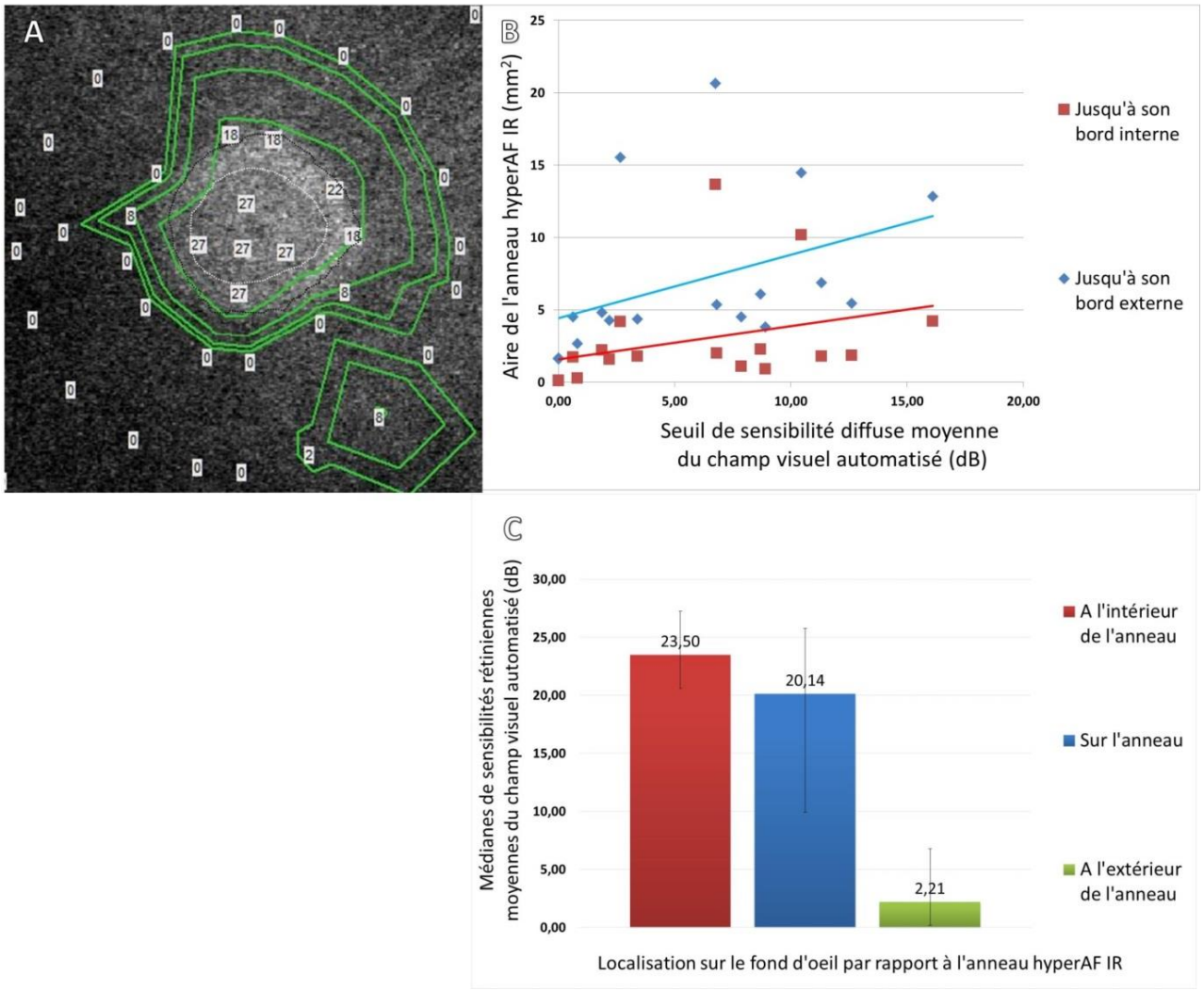


Figure 6. Seuils de sensibilité rétinienne du CVA Metrovision FAST 30-2 (en dB) superposés à l'AF du fond d'œil en IR (A). Corrélation positive entre la sensibilité diffuse moyenne du CVA et l'aire à l'intérieur de l'anneau hyperFA IR, jusqu'à ses bords internes (ρ=0,54, P=0.03) et externes (ρ=0,60, P=0.01) (B). Médianes de sensibilités rétiniennes moyennes du CVA, avec ses intervalles interquartiles, à l'intérieur, sur et à l'extérieur de l'anneau hyperAF IR (C).

7-Corrélations avec la meilleure acuité visuelle corrigée

Plusieurs corrélations négatives ont été retrouvées entre la MAVC (exprimée en logMAR) et :

- Les aires à l'intérieur des anneaux hyperAF en CLO et en IR jusqu'à leurs bords internes (respectivement (ρ=-0,48, P<0,01) et (ρ=-0,43, P=0,06)) et externes (respectivement (ρ=-0,40, P=0,03) et (ρ=-0,43, P=0,07)) (Fig.7),
- L'aire d'intégrité de la ZE en OCT (ρ=-0,34, P=0,07) (Fig.7).

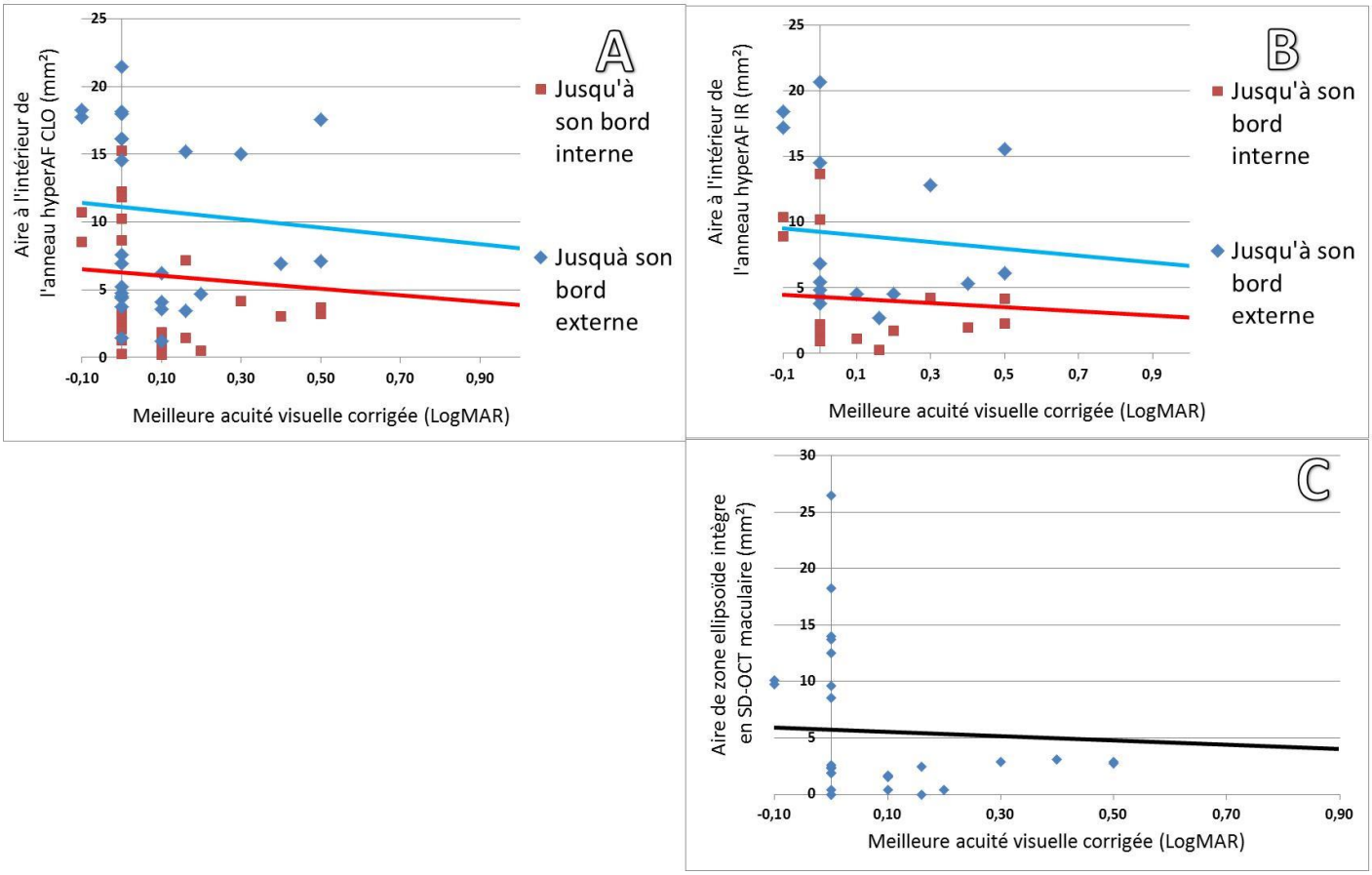


Figure 7. Corrélation négative entre la MAVC en logMAR et l'aire à l'intérieur des anneaux hyperAF, jusqu'à leurs bords internes (en AF CLO (ρ=-0,48, P<0,01) (A) et IR (ρ=-0,43, P=0,06) (B)) et externes (en AF CLO (ρ=-0,40, P=0,03) (A) et IR (ρ=-0,43, P=0,07) (B)). Corrélation négative entre la MAVC en logMAR et l'aire de ZE maculaire intègre (ρ=-0,34, P=0,07) (C).

8-Corrélation avec la durée d'évolution de la rétinopathie pigmentaire

La durée d'évolution, considérée comme la durée entre le début des symptômes et la date de l'examen, était connue pour 30 yeux (60% des inclus). Elle était en moyenne de 18,3 ans (de 1 an à 62 ans).

On retrouvait une corrélation négative entre la durée d'évolution de la rétinopathie et :

- Dans les données de l'AF en CLO et IR : les aires à l'intérieur des anneaux jusqu'à leurs bords internes (respectivement (ρ=-0,36, P=0,05) et (ρ=-0,34, P=0,08)) (Fig.8),
- Dans les données de l'OCT : l'aire de ZE intègre maculaire (ρ=-0,35, P=0,06) (Fig.8),
- Dans les données campimétriques : la sensibilité diffuse moyenne du CVA Metrovision FAST 30-2 (ρ=-0,46, P=0,06) (Fig.8).

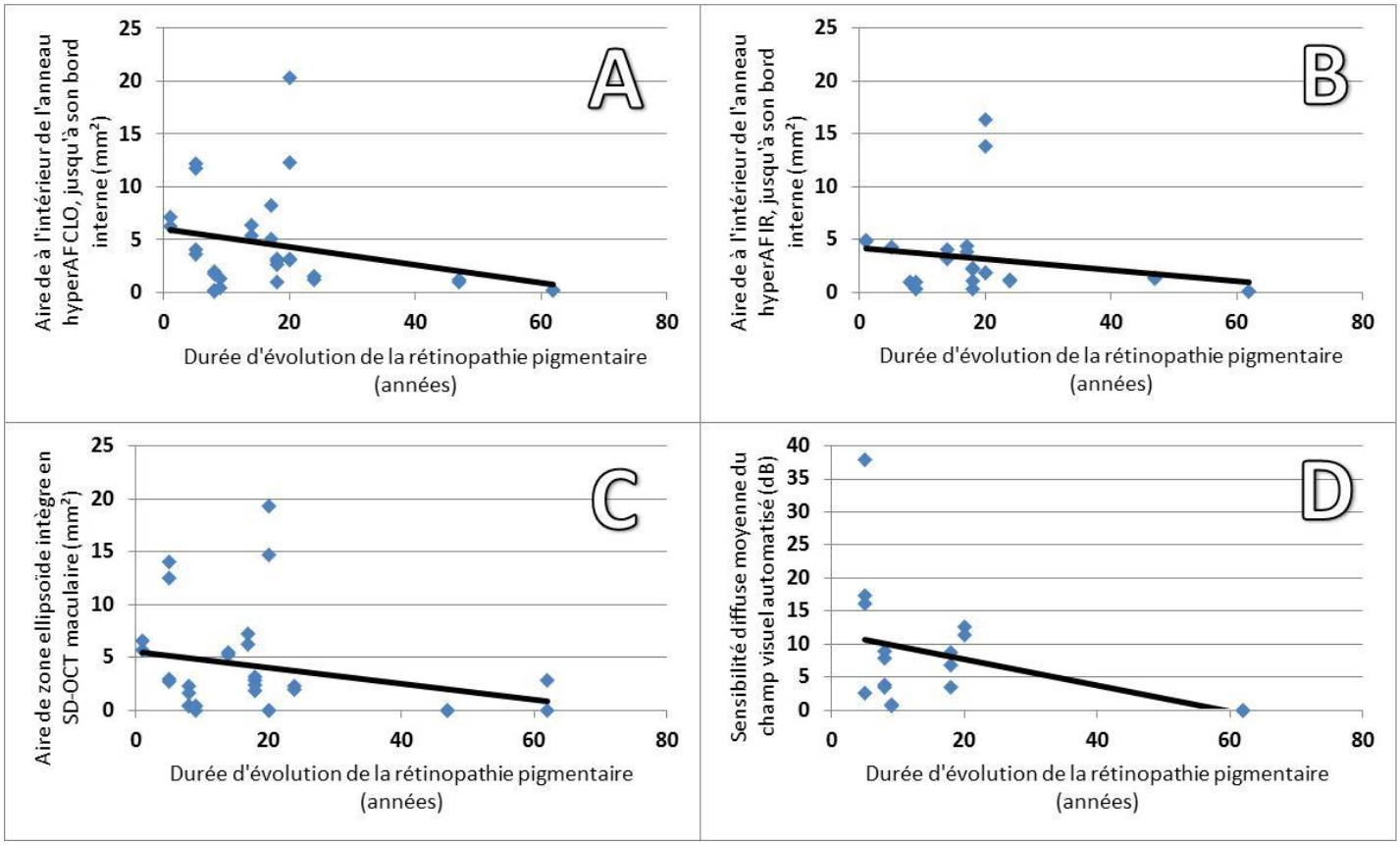


Figure 8. Corrélation négative entre la durée d'évolution de la rétinopathie pigmentaire et l'aire à l'intérieur des anneaux hyperAF, jusqu'à leurs bords internes, en AF CLO (ρ=-0,36, P=0,05) (A) et IR (ρ=-0,35, P=0,08) (B). Corrélation négative entre la durée d'évolution de la rétinopathie pigmentaire et l'aire de ZE maculaire intègre (ρ=-0,35, P=0,06) (C), mais aussi avec la sensibilité diffuse moyenne du CVA (ρ=-0,46, P=0,06) (D).

DISCUSSION

Nous avons répondu à notre objectif principal qui était de mettre en évidence une corrélation entre la fonction et la structure maculaire chez des patients présentant une RP avec anneau hyperAF. Nous avons également répondu à nos objectifs secondaires en démontrant une corrélation entre les différentes modalités explorant la structure maculaire chez les RP présentant un anneau hyperAF. Nous avons par ailleurs démontré une corrélation négative entre la durée d'évolution de la pathologie et la surface des anneaux hyperAF (CLO et IR) ainsi qu'avec la surface de ZE intègre en OCT maculaire et avec le CVA.

Compréhension physiopathologique

Cette étude amène quelques éléments de compréhension physiopathologique, entre la structure maculaire et sa fonction. Le signal AF CLO provient de la lipofuscine (LF), un fluorophore dont le taux est déterminé par les photorécepteurs (PR), avant la phagocytose de leurs segments externes (SE) par les cellules de l'EPR [12]. Elle est formée suite à des réactions du tout-transrétinal, un dérivé de la vitamine A, issu de la photo-transduction visuelle [13]. La distribution normale de l'intensité en AF est liée à celle de la LF. Elle augmente normalement de la périphérie vers le pôle postérieur, avec une diminution au niveau de la fovéa par effet masque du pigment xanthophylle [14, 15]. Elle est augmentée en cas d'accumulation de LF et diminuée ou absente en cas d'effet masque, en cas de perte des cellules de l'EPR ou en cas de défaut de phagocytose des SE des PR par l'EPR [16]. Dans la RP, l'origine supposée de l'anneau hyperAF CLO proviendrait d'un dysfonctionnement des PR. Ils seraient incapables de transformer le tout-transrétinal, conduisant à son accumulation et à la formation excessive de LF [17]. Cela conduirait à une phagocytose accélérée des SE des PR [18]. Cette hyperAF CLO de l'anneau pourrait venir des fluorophores contenus dans les PR dysfonctionnels non dégradés, ou des débris de PR dégénérés phagocytés par les cellules de l'EPR [19-21].

Quant au signal AF IR, il pourrait provenir des cellules de l'EPR et de la choroïde à partir de mélanine non oxydée [19] ou oxydée [22], de complexes de mélanolipofuscine [23] ou d'autres fluorophores [24]. L'association de la LF à la mélanine pourrait diminuer l'absorption de lumière par la mélanine et augmenter son AF IR. La distribution normale de ce signal AF IR est principalement péricentrale. Son augmentation est liée à celle du taux de mélanine et sa diminution à un déficit de cellules de l'EPR [25]. Dans la RP, l'hyperAF IR de l'anneau pourrait résulter de 4 mécanismes [12]. Tout d'abord d'une augmentation de la

mélanogénèse secondaire à une augmentation de la phagocytose des PR dégénérés [26]. Elle pourrait aussi être secondaire à une oxydation de la mélanine [27]. Elle pourrait faire suite à un réarrangement de la mélanine à l'intérieur des cellules de l'EPR. Enfin elle pourrait être issue d'une combinaison de ces 3 mécanismes.

On retrouve dans la littérature différentes hypothèses sur la chronologie de dégénérescence des PR par rapport à celle des cellules de l'EPR dans la RP. Pour certaines études, dans la RP, il y aurait une atteinte primitive des PR avant une dégénérescence des cellules de l'EPR. Cela se confirmerait dans des modèles animaux pour lesquels certains gènes responsables de RP induiraient une dégradation primitive des PR [28, 29]. La dégénérescence toucherait tout d'abord les articles externes des PR puis les cellules de l'EPR, suivies de la totalité des PR et enfin des cellules de l'EPR survivantes [30, 31]. Par ailleurs, 2 gènes exprimés dans les PR (RHO and PDE2B) ont été identifiés pour 2 formes d'anneaux hyperAF CLO [32–35].

Pour d'autres auteurs, les cellules initialement impliquées dans la RP seraient à la fois des PR et des cellules de l'EPR [36, 37]**.** En réalité, plusieurs dizaines de gènes peuvent être mutés dans les RP identifiées, codant pour des protéines dont les rôles au niveau du complexe PR-EPR sont très variés. Ils peuvent coder pour des protéines de structure des PR (par exemple USH2A), aussi bien que pour des protéines de l'EPR (par exemple RPE65) [1, 38].

On retrouvait pour certains yeux une AF CLO et IR normale en dehors de l'anneau hyperAF, avec absence de ZE, parfois délimitée en périphérie par une zone d'atrophie de l'EPR. A l'extérieur de l'anneau, l'isoautofluorescence (isoAF) CLO pourrait être consécutive à un effet fenêtre par absence ou désorganisation des PR. Ces zones d'AF CLO normale malgré l'absence des PR suggèrent qu'une activité métabolique normale des PR (recyclage des rétinoïdes) ne semble pas nécessaire à la normalité de l'AF. Cela pourrait s'expliquer par une demi-vie de fluorescence de la LF prolongée in vivo ou bien par la stabilité d'autres fluorophores, résistants à la lumière et à la dégradation enzymatique [17]. Des observations similaires à la nôtre avec une isoAF CLO malgré la perte ou un dysfonctionnement sévère des PR en dehors l'anneau ont été décrites pour les « pigmented paravenous retinochoroidal atrophy » [39], ainsi que pour l'amaurose congénitale de Leber [40]. Cette isoAF CLO à l'extérieur de l'anneau pourrait aussi être la conséquence d'une atteinte de l'EPR, via la mort de ses cellules en hypermétabolisme, avec persistance des cellules survivantes de l'EPR contenant un fluorophore à longue demi-vie.

L'isoAF IR à l'extérieur de l'anneau pourrait quant à elle être une fausse hypoautofluorescence IR, par contraste avec la pseudo-hyperAF à l'intérieur de l'anneau, liée à la disposition au niveau de la rétine centrale dans l'EPR des granules appelés mélanosomes (arrangement cylindrique dans des cellules de l'EPR plus grandes et étroites, sans augmentation de sa concentration) [12, 41]. Cette vaste zone d'AF normale périphérique à l'anneau hyperAF IR suggère donc la préservation des cellules de l'EPR mais la perte des PR viables.

L'atrophie de l'EPR périphérique pourrait faire suite à une dégradation primitive des PR ou bien à une mort des cellules de l'EPR survivantes. L'absence d'atrophie de l'EPR pour certains yeux ne permet pas d'écarter une dégénérescence primitive de l'EPR (dans le cas où une dysfonction primitive des cellules de l'EPR soit insuffisante pour aboutir à leur apoptose). Quant à l'anneau hyperAF CLO et IR, il pourrait être secondaire à une atteinte primitive des PR, par augmentation de la dégradation des SE des PR, puis à un hypermétabolisme des cellules de l'EPR, par phagocytose de ces SE. Mais il pourrait aussi faire suite à une atteinte primitive des cellules de l'EPR par un défaut d'élimination des fluorophores puis par une dégradation secondaire des PR.

Notre étude ne permet donc pas de conclure sur la chronologie de dysfonctionnement entre les PR et les cellules de l'EPR chez les RP présentant un anneau hyperAF CLO et IR. On suppose que cette chronologie dépend de la forme clinique de RP ainsi que de la mutation responsable de la pathologie (pouvant impliquer les PR et/ou l'EPR). Des analyses clinicopathologiques supplémentaires restent nécessaires pour montrer une association directe de ces formes cliniques avec la pathogenèse.

Nous avons mis en évidence une forte corrélation entre la surface des anneaux hyperAF (CLO et IR) et celle de ZE intègre en OCT maculaire. L'un des bords de l'anneau correspondrait ainsi à la zone de rupture de la ZE. Le bord interne des anneaux hyperAF IR était plus proche de la fovéa que celui des anneaux hyperAF CLO et que le point de rupture de la ZE. Ceci corrobore les résultats de la littérature qui décrit une aire à l'intérieur des anneaux hyperAF IR plus petite qu'en CLO [5], la position du bord externe étant similaire [12]. Par ailleurs, la ZE serait intègre à l'intérieur des anneaux hyperAF CLO [14, 42–44], avec une rupture à son bord interne, et en partie intacte au niveau du bord interne des anneaux hyperAF IR [12]. On émet donc l'hypothèse d'une dégradation des PR centripète, débutant plus proche du bord interne de l'anneau hyperAF CLO que de celui de l'anneau

hyperAF IR. L'AF IR pourrait donc être un facteur prédictif de l'évolution de la maladie par accumulation des fluorophores générant un hypersignal AF IR, précédent la formation de LF responsable du signal hyperAF CLO. Mais le pigment maculaire xanthophylle absorbant le signal AF CLO à l'intérieur de l'anneau pourrait cacher la réelle limite interne de l'anneau hyperAF CLO. Elle pourrait en réalité être plus proche de la fovéa et correspondre à celle de l'anneau hyperAF IR, notamment pour les anneaux de plus petit diamètre. Nous avons observé que quelle que soit la taille des anneaux hyperAF, le bord interne de l'anneau en AF CLO était toujours plus éloigné de la fovéa qu'en AF IR, ce qui conforte l'hypothèse d'un rôle pronostique de l'AF IR.

Nous avons également trouvé une forte corrélation de la sensibilité diffuse moyenne du CVA avec respectivement les surfaces des anneaux hyperAF (CLO et IR) et la surface de ZE intègre en OCT maculaire. On observait une diminution des sensibilités du CVA du bord interne des anneaux hyperAF CLO et IR vers l'extérieur. Cela confirme l'hypothèse selon laquelle ces anneaux seraient une zone de transition entre des PR fonctionnels (à l'intérieur de l'anneau) et dysfonctionnels, dégradés ou en cours de dégradation (à l'extérieur de l'anneau) [14, 42, 45] . Cette hypothèse est confortée par les données électrophysiologiques (ERG multifocal et pattern ERG) [31, 46] et campimétriques. Ainsi, l'épaisseur de la couche des PR en OCT diminue de façon linéaire avec la sensibilité rétinienne en CVA 30-2 [47]. L'hyperAF CLO et IR de l'anneau pourrait donc correspondre à une phagocytose des PR altérés dans cette zone frontière.

On observait une corrélation négative entre la durée d'évolution de la RP et respectivement la surface des anneaux hyperAF (CLO et IR), la surface de ZE intègre en OCT maculaire et la sensibilité moyenne diffuse du CVA. Plus la RP était ancienne, plus on mettait en évidence une constriction de l'anneau hyperAF et une diminution de la surface de ZE intègre maculaire, avec une réduction concentrique du champ visuel. Cette évolution centripète traduit donc une atteinte des PR périphériques initialement (prédominant donc sur les bâtonnets), puis centrale aux stades avancés (prédominant donc sur les cônes).

Implications thérapeutiques

Notre étude pourrait avoir des implications sur les futures thérapeutiques dans la RP. Elle a permis d'identifier des facteurs pronostiques visuels reflétant le degré de dysfonction maculaire et pouvant avoir un impact sur les délais des futures prises en charge thérapeutiques. L'objectif étant d'agir le plus tôt possible, avant le début de la perte des PR. D'autant plus que nous avons montré un lien direct entre la constriction de l'anneau, qui s'accroit avec la durée d'évolution de la RP, et la baisse d'AV. Il y aurait donc indication à un traitement rapide en cas d'anneau hyperAF large, de siège périphérique, avec une constriction lente, une surface de ZE intègre maculaire importante, et une rupture de la ZE siégeant à l'extérieur de l'anneau hyperAF IR (avec une potentielle possibilité de sauvetage fonctionnel avant dégénérescence des PR). L'identification de ces facteurs est d'autant plus pertinente que la thérapie génique est essentiellement préventive à ce jour. Il est très difficile d'arrêter la dégénérescence des PR quand celle-ci a commencé [2]. Dans une étude portant sur la thérapie génique dans l'amaurose congénitale de Leber avec mutation du gène RPE65 chez le chien, la dégénérescence rétinienne était potentiellement réversible après dégénérescence des PR uniquement aux stades précoces [2, 48, 49].

Nous pourrions définir de nouveaux objectifs aux futures stratégies thérapeutiques. Un traitement à visée préventive pourrait avoir pour finalité de stabiliser les surfaces des anneaux hyperAF CLO et IR ainsi que la surface de ZE intègre maculaire. Un traitement à visée curative viserait à faire disparaître ces anneaux et à restaurer l'intégrité de la ZE maculaire.

On pourrait également moduler les indications des moyens thérapeutiques en cours d'étude en proposant un traitement adapté au patient, avec pour finalité de préserver une rétine saine à l'intérieur de l'anneau. On se baserait alors sur ses facteurs pronostiques. On s'orienterait plutôt vers la thérapie génique en cas de pathologie peu évoluée (anneau large, aux limites très périphériques, sans atrophie de l'EPR). La thérapie génique étant essentiellement préventive à ce jour [2]. Or il n'y a pas de preuve que la dégénérescence des PR soit complète au moment de l'apparition de l'anneau. Il pourrait apparaître pour une atteinte limitée aux SE des PR. On privilégierait ainsi d'autres moyens thérapeutiques (cellules souches, facteurs de croissance, prothèses rétiniennes par exemple) en cas de dégénérescence des PR plus avancée. Certaines thérapies pouvant notamment permettre la régénérescence des PR et de l'EPR [50].

On pourrait aussi baser les futures modalités thérapeutiques sur la localisation de l'anneau. Certaines thérapeutiques ont pour objectif de prévenir la dégénérescence des PR. Il s'agit par exemple de certaines thérapies géniques, thérapies par cellules souches ou par facteurs de croissance des cônes [2, 51]. Leur injection sous rétinienne devrait alors s'effectuer en regard des PR fonctionnels, avant leur perte, c'est-à-dire à l'intérieur de l'anneau hyperAF.

D'autres thérapeutiques auraient cette fois ci un objectif curatif, comme certaines thérapies géniques (injection sous-rétinienne de MERTK qui diminuerait les débris des SE des PR) [52] ou par cellules souches [2]. Elles pourraient être injectées à l'extérieur de l'anneau, afin d'agir sur les PR dysfonctionnels.

Enfin, en cas de disparition de l'anneau, signant une altération de la totalité des PR, une prothèse rétinienne de type ARGUS II [2, 53] par exemple pourrait être proposée.

Les voies d'administration des traitements pourraient être adaptées au siège des limites de l'anneau hyperAF avec une thérapie ciblée. En cas d'anneau périphérique, à distance de la fovéa, une injection sous-rétinienne pourrait être proposée. En cas d'anneau central, proche de la fovéa, on privilégierait un traitement par injection intra-vitréenne ou par injection sous rétinienne, si la distance des bords de l'anneau est suffisante par rapport à la fovéa.

Enfin, nous pourrions suivre l'efficacité des nouvelles thérapies en se référant à la surface des anneaux hyperAF CLO et IR ainsi qu'à la surface de ZE intègre en OCT maculaire plutôt qu'au champ visuel. Ces examens étant plus rapides, plus disponibles, plus reproductibles. Ils sont sans effet d'apprentissage, plus fiables, même en cas de pathologie retentissant sur le champ visuel ou altérant la vision. L'AF IR étant supérieure à l'AF CLO pour le suivi de l'anneau. La mesure de surface hyperAF est plus facile. Le contraste du signal AF est meilleur, tout comme l'approximation de la surface de rétine saine restante, notamment en cas de trouble des milieux ou de petit anneau avec potentiel effet masque en CLO du pigment xanthophylle. Par ailleurs cet examen est mieux toléré avec une photophobie induite moindre.

Forces et faiblesses de l'étude

Notre étude tirait ses forces d'une vaste cohorte de RP dans le service, avec 114 patients considérés initialement, ce qui était conséquent compte tenu de la rareté de la pathologie. Le nombre d'yeux inclus était supérieur à la majorité des études sur le même thème retrouvées dans la littérature [12, 42, 54].

Nous tirions bénéfice d'un suivi standardisé des RP au CHRU de Tours avec exploration multimodale, non invasive, par des examens couplés sur une période inférieure à 10 jours (le jour même le plus souvent). Cette évaluation comprenait souvent des clichés en AF IR. Elle a été peu étudiée dans l'analyse des anneaux hyperAF des RP. Pour les RP, dont le temps de réaction est allongé [55], le choix d'un suivi sur champ visuel statique était plus adapté qu'une périmétrie cinétique [56].

Afin de minimiser les biais de mesure, nous avons choisi d'effectuer 2 mesures par 2 opérateurs différents pour plusieurs paramètres avec un calcul de coefficients de corrélation intraclasse afin d'évaluer la concordance inter-observateur.

Cependant, notre étude avait plusieurs faiblesses. Il s'agissait d'une étude rétrospective, avec un niveau de preuve plus faible du fait de données manquantes. D'ailleurs les clichés en AF IR n'étaient pas systématiquement effectués durant le suivi des patients. Nous ne disposions pas d'assez de données sur les caractéristiques syndromiques et sur les transmissions génétiques pour pouvoir analyser les résultats dans ces sous-groupes. Il existait des biais de mesure potentiels du fait de mesures manuelles des diamètres des anneaux hyperAF (CLO et IR), de ZE intègre en OCT maculaire, et des calculs de sensibilités moyennes du champ visuel par rapport à l'anneau hyperAF. Les clichés OCT analysés provenaient de 2 machines différentes, selon l'ancienneté des images, avec des sensibilités différentes pour la mesure de ZE intègre. Le niveau de bruit et les échelles de gris étaient cependant comparables entre les 2 appareils. Nous n'avons pas réalisé d'étude comparative de l'évolution dans le temps des surfaces des anneaux hyperAF, de ZE intègre et du CVA avec suivi de leurs corrélations respectives.

CONCLUSION

Les anneaux hyperAF CLO et IR, ainsi que le point de rupture de la ZE intègre maculaire chez les patients présentant une RP constituent donc une frontière entre des PR fonctionnels et dysfonctionnels. Les premiers étant situés à l'intérieur de cet espace (majoritairement des cônes), et les seconds à l'extérieur (majoritairement des bâtonnets).

La place du champ visuel dans le suivi des RP avec anneau hyperAF reste à discuter devant la possibilité de déterminer directement, via l'AF et l'OCT, les déficits du champ visuel sans avoir à le réaliser (correspondance entre la structure et la fonction maculaire).

Nos résultats pourraient avoir un impact sur de futures thérapeutiques en définissant un délai de prise en charge, des objectifs thérapeutiques et en modulant les indications et les modalités de traitement. Ils ouvrent la voie à des essais thérapeutiques se basant sur l'AF (CLO et IR), et sur le SD-OCT maculaire afin de définir une stratégie thérapeutique pour les RP présentant un anneau hyperAF.

.

REFERENCES

1. Dollfus H, Perdomo-Trujillo Y, Pelletier V. Rétinopathies pigmentaires. EMC - Ophtalmol. janv 2010;7(2):1‑18.
2. Lin MK, Tsai Y-T, Tsang SH. Emerging Treatments for Retinitis Pigmentosa: Genes and stem cells, as well as new electronic and medical therapies, are gaining ground. Retin Physician. mars 2015;12:52‑70.
3. Dollfus H, Perdomo-Trujillo Y, Pelletier V. Rétinopathies pigmentaires. EMC - Ophtalmol. janv 2010;7(2):1‑18.
4. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet Lond Engl. 18 nov 2006;368(9549):1795‑809.
5. Jauregui R, Park KS, Duong JK, Sparrow JR, Tsang SH. Quantitative Comparison of Near-infrared Versus Short-wave Autofluorescence Imaging in Monitoring Progression of Retinitis Pigmentosa. Am J Ophthalmol. oct 2018;194:120‑5.
6. Aizawa S, Mitamura Y, Baba T, Hagiwara A, Ogata K, Yamamoto S. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. Eye. févr 2009;23(2):304‑8.
7. Lenassi E, Troeger E, Wilke R, Hawlina M. Correlation between Macular Morphology and Sensitivity in Patients with Retinitis Pigmentosa and Hyperautofluorescent Ring. Investig Opthalmology Vis Sci. 2 janv 2012;53(1):47.
8. Lima LH, Cella W, Greenstein VC, Wang N-K, Busuioc M, Smith RT, et al. STRUCTURAL ASSESSMENT OF HYPERAUTOFLUORESCENT RING IN PATIENTS WITH RETINITIS PIGMENTOSA: Retina. juill 2009;29(7):1025‑31.
9. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. févr 2015;130(1):1‑12.

10. Ishikawa H, Gürses-Ozden R, Hoh ST, Dou HL, Liebmann JM, Ritch R. Grayscale and proportion-corrected optical coherence tomography images. Ophthalmic Surg Lasers. juin 2000;31(3):223‑8.

11. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. Psychol Bull. 1979 Mar;86(2):420-8.

12. Duncker T, Tabacaru MR, Lee W, Tsang SH, Sparrow JR, Greenstein VC. Comparison of Near-Infrared and Short-Wavelength Autofluorescence in Retinitis Pigmentosa. Investig Opthalmology Vis Sci. 17 janv 2013;54(1):585.

13. Sparrow JR, Wu Y, Kim CY, Zhou J. Phospholipid meets all-trans-retinal: the making of RPE bisretinoids. J Lipid Res. févr 2010;51(2):247‑61.

14. Aizawa S, Mitamura Y, Hagiwara A, Sugawara T, Yamamoto S. Changes of fundus autofluorescence, photoreceptor inner and outer segment junction line, and visual function in patients with retinitis pigmentosa: Autofluorescence in Retinitis Pigmentosa. Clin Experiment Ophthalmol. août 2010;38(6):597‑604.

15. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. Invest Ophthalmol Vis Sci. mars 1995;36(3):718‑29.

16. Kellner U, Kellner S, Weber BHF, Fiebig B, Weinitz S, Ruether K. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa. Eye. juin 2009;23(6):1349‑59.

17. Sparrow JR, Yoon KD, Wu Y, Yamamoto K. Interpretations of fundus autofluorescence from studies of the bisretinoids of the retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. sept 2010;51(9):4351‑7.

18. Lima LH, Burke T, Greenstein VC, Chou CL, Cella W, Yannuzzi LA, et al. Progressive Constriction of the Hyperautofluorescent Ring in Retinitis Pigmentosa. Am J Ophthalmol. avr 2012;153(4):718-727.e2.

19. Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. Invest Ophthalmol Vis Sci. août 2006;47(8):3556‑64.

20. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. Retina Phila Pa. mars 2008;28(3):385‑409.

21. Sawa M, Gomi F, Ohji M, Tsujikawa M, Fujikado T, Tano Y. Fundus autofluorescence after full macular translocation surgery for myopic choroidal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. août 2008;246(8):1087‑95.

22. Kayatz P, Thumann G, Luther TT, Jordan JF, Bartz-Schmidt KU, Esser PJ, et al. Oxidation causes melanin fluorescence. Invest Ophthalmol Vis Sci. janv 2001;42(1):241‑6.

23. Gibbs D, Cideciyan AV, Jacobson SG, Williams DS. Retinal Pigment Epithelium Defects in Humans and Mice with Mutations in *MYO7A* : Imaging Melanosome-Specific Autofluorescence. Investig Opthalmology Vis Sci. 1 sept 2009;50(9):4386.

24. Sparrow JR, Gregory-Roberts E, Yamamoto K, Blonska A, Ghosh SK, Ueda K, et al. The bisretinoids of retinal pigment epithelium. Prog Retin Eye Res. mars 2012;31(2):121‑35.

25. Sparrow JR, Parish CA, Hashimoto M, Nakanishi K. A2E, a lipofuscin fluorophore, in human retinal pigmented epithelial cells in culture. Invest Ophthalmol Vis Sci. nov 1999;40(12):2988‑95.

26. Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM. Individual variations in the spatial profile of human macular pigment. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. juin 1997;14(6):1187‑96.

27. van den Berg TJ, Spekreijse H. Near infrared light absorption in the human eye media. Vision Res. janv 1997;37(2):249‑53.

28. Li Q, Timmers AM, Hunter K, Gonzalez-Pola C, Lewin AS, Reitze DH, et al. Noninvasive imaging by optical coherence tomography to monitor retinal degeneration in the mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci. nov 2001;42(12):2981‑9.

29. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, Sumaroka A, Schwartz SB, Windsor EAM, et al. Identifying photoreceptors in blind eyes caused by RPE65 mutations: Prerequisite for human gene therapy success. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 avr 2005;102(17):6177‑82.

30. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Nagasawa T, Katome T, Eguchi H, Naito T. Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa. J Med Investig JMI. 2012;59(1‑2):1‑11.

31. Robson AG. Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. Br J Ophthalmol. 1 avr 2006;90(4):472‑9.

32. Dryja TP, McGee TL, Reichel E, Hahn LB, Cowley GS, Yandell DW, et al. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. Nature. 25 janv 1990;343(6256):364‑6.

33. Farber DB. From mice to men: the cyclic GMP phosphodiesterase gene in vision and disease. The Proctor Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. févr 1995;36(2):263‑75.

34. Farrar GJ, Kenna P, Redmond R, McWilliam P, Bradley DG, Humphries MM, et al. Autosomal dominant retinitis pigmentosa: absence of the rhodopsin proline----histidine substitution (codon 23) in pedigrees from Europe. Am J Hum Genet. déc 1990;47(6):941‑5.

35. McLaughlin ME, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. Recessive mutations in the gene encoding the beta-subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. Nat Genet. juin 1993;4(2):130‑4.

36. Kolb H, Gouras P. Electron microscopic observations of human retinitis pigmentosa, dominantly inherited. Invest Ophthalmol. juill 1974;13(7):487‑98.

37. Szamier RB, Berson EL. Retinal ultrastructure in advanced retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. oct 1977;16(10):947‑62.

38. Liu X, Bulgakov OV, Darrow KN, Pawlyk B, Adamian M, Liberman MC, et al. Usherin is required for maintenance of retinal photoreceptors and normal development of cochlear hair cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 13 mars 2007;104(11):4413‑8.

39. Fleckenstein M, Charbel Issa P, Helb H-M, Schmitz-Valckenberg S, Scholl HPN, Holz FG. Correlation of lines of increased autofluorescence in macular dystrophy and pigmented paravenous retinochoroidal atrophy by optical coherence tomography. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. oct 2008;126(10):1461‑3.

40. Scholl HPN, Chong NHV, Robson AG, Holder GE, Moore AT, Bird AC. Fundus autofluorescence in patients with leber congenital amaurosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. août 2004;45(8):2747‑52.

41. Boulton M. Melanin and the Retinal Pigment Epithelium. Marmor MF, Wolfensberger TJ (eds) The retinal pigment epithelium. Oxford University Press, New York. 1998; 68-86

42. Greenstein VC, Duncker T, Holopigian K, Carr RE, Greenberg JP, Tsang SH, et al. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES ASSOCIATED WITH NORMAL AND ABNORMAL FUNDUS AUTOFLUORESCENCE IN PATIENTS WITH RETINITIS PIGMENTOSA: Retina. févr 2012;32(2):349‑57.

43. Lima LH, Cella W, Greenstein VC, Wang N-K, Busuioc M, Smith RT, et al. STRUCTURAL ASSESSMENT OF HYPERAUTOFLUORESCENT RING IN PATIENTS WITH RETINITIS PIGMENTOSA: Retina. juill 2009;29(7):1025‑31.

44. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Ikeda H, Kawagoe N, et al. Association Between Abnormal Autofluorescence and Photoreceptor Disorganization in Retinitis Pigmentosa. Am J Ophthalmol. avr 2008;145(4):687‑94.

45. Robson AG, El-Amir A, Bailey C, Egan CA, Fitzke FW, Webster AR, et al. Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. Invest Ophthalmol Vis Sci. août 2003;44(8):3544‑50.

46. Popović P, Jarc-Vidmar M, Hawlina M. Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. oct 2005;243(10):1018‑27.

47. Sayo A, Ueno S, Kominami T, Okado S, Inooka D, Komori S, et al. Significant Relationship of Visual Field Sensitivity in Central 10° to Thickness of Retinal Layers in Retinitis Pigmentosa. Investig Opthalmology Vis Sci. 12 juill 2018;59(8):3469.

48. Cepko CL, Vandenberghe LH. Retinal Gene Therapy Coming of Age. Hum Gene Ther. mars 2013;24(3):242‑4.

49. Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, Sumaroka A, Swider M, Iwabe S, et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. Proc Natl Acad Sci. 5 févr 2013;110(6):E517‑25.

50. Li LX, Turner JE. Inherited retinal dystrophy in the RCS rat: prevention of photoreceptor degeneration by pigment epithelial cell transplantation. Exp Eye Res. déc 1988;47(6):911‑7.

51. Yang Y, Mohand-Said S, Danan A, Simonutti M, Fontaine V, Clerin E, et al. Functional Cone Rescue by RdCVF Protein in a Dominant Model of Retinitis Pigmentosa. Mol Ther. mai 2009;17(5):787‑95.

52. Petrs-Silva H, Linden R. Advances in gene therapy technologies to treat retinitis pigmentosa. Clin Ophthalmol. déc 2013;127.

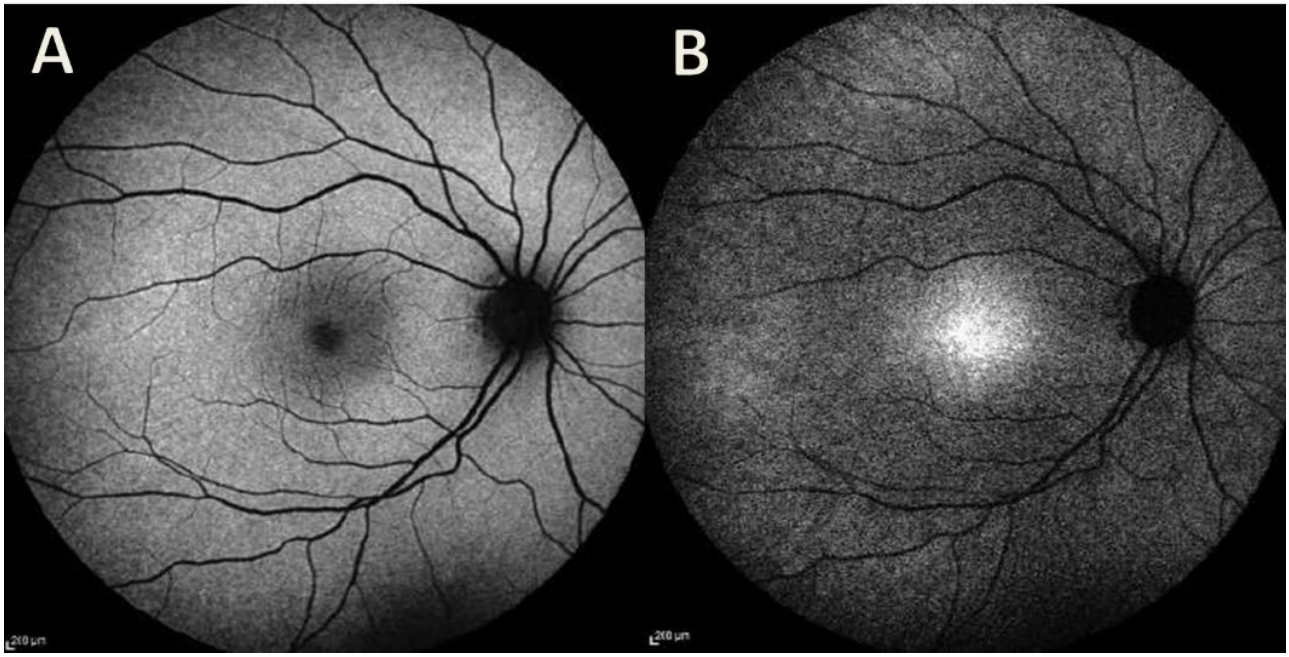
53. Schimitzek H, Roessler G, Walter P. [Clinical Results after Implantation of Epiretinal Visual Prostheses]. Klin Monatsbl Augenheilkd. nov 2016;233(11):1227‑32.

54. Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. Acta Ophthalmol (Copenh). 9 janv 2009;88(5):e177‑83.

55. Nowomiejska K, Vonthein R, Paetzold J, Zagorski Z, Kardon R, Schiefer U. Reaction time during semi-automated kinetic perimetry (SKP) in patients with advanced visual field loss. Acta Ophthalmol (Copenh). févr 2010;88(1):65‑9.

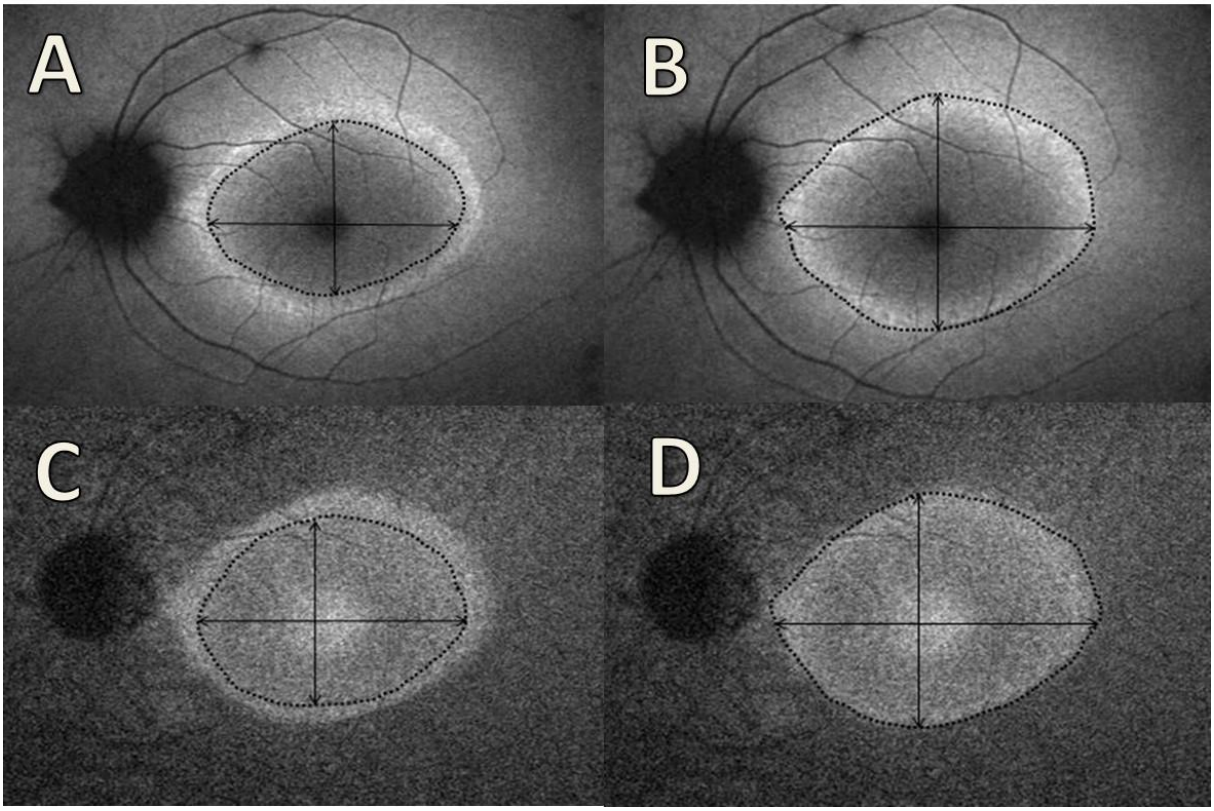
56. Wabbels B, Kolling G. Automatische kinetische Perimetrie mit unterschiedlichen Prüfgeschwindigkeiten. Ophthalmol. 9 févr 2001;98(2):168‑73.

ANNEXE 1



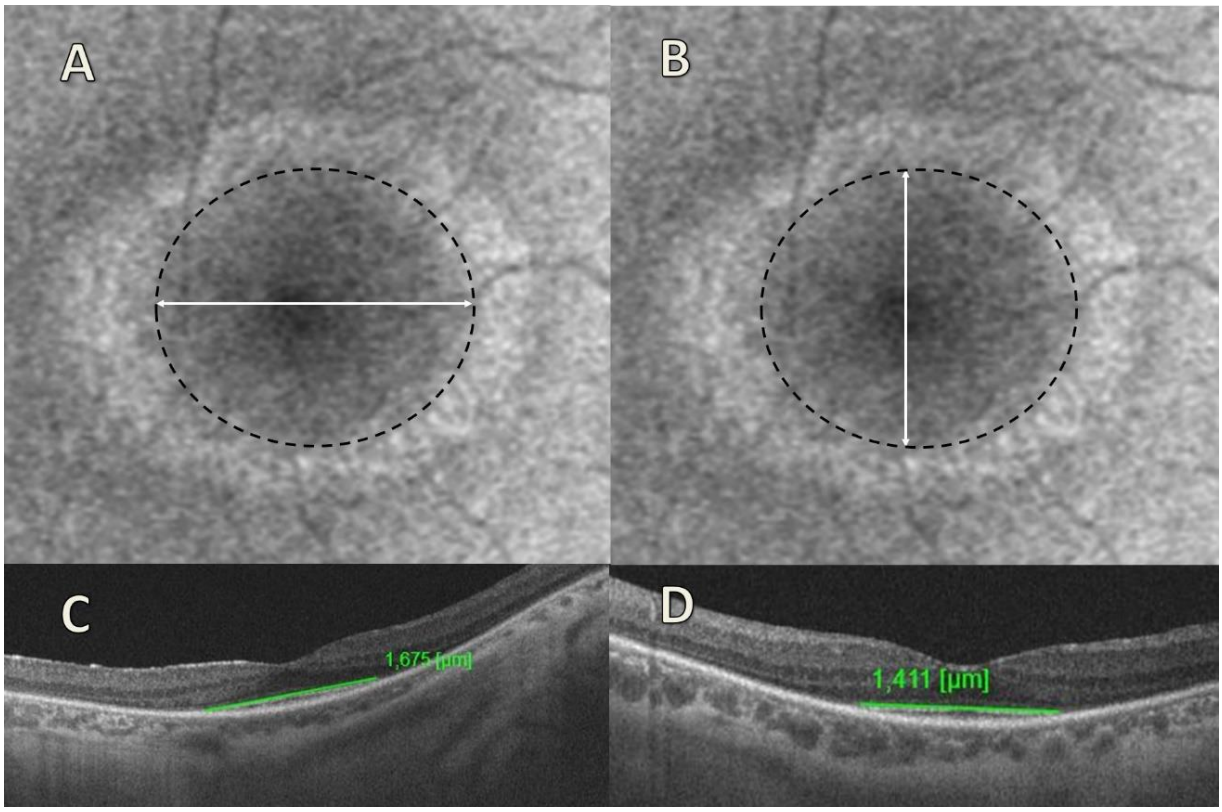
Autofluorescence du fond d'oeil normale en CLO (A) et en IR (B)

ANNEXE 2



Mesures des diamètres verticaux et horizontaux maximums passant par la fovéa de l'anneau hyperAF, jusqu'à ses bords internes en AF CLO (A) et IR (C) et jusqu'à ses bords externes en AF CLO (B) et IR (D).

ANNEXE 3



Mesures des diamètres de ZE intègre en SD-OCT maculaire horizontaux (C) et verticaux (D) maximums passant par la fovéa, correspondants à ceux mesurés en AF CLO (A et B).

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

académie d'Orléans-Tours

université de TOURS | Faculté de médecine

HAUTION, DAMIEN

53 pages – 3 tableaux – 8 figures – 3 illustrations

Résumé :

OBJECTIF : Démontrer, chez des patients atteints de rétinopathie pigmentaire (RP) avec anneau hyperautofluorescent (hyperAF) en courte longueur d'ondes (CLO) et en proche infrarouge (IR), une corrélation entre la structure et la fonction maculaire.
MATERIEL ET METHODES : Nous avons réalisé une étude rétrospective dans le service d'ophtalmologie du centre hospitalier régional universitaire de Tours, en considérant tous les dossiers de RP suivies entre le 03/12/1997 et le 27/07/2018. Nous avons inclus 50 yeux atteints de RP avec anneau hyperAF CLO et/ou IR. Nous avons calculé les surfaces des anneaux hyperAF (en CLO et IR) et de zone ellipsoïde (ZE) intègre maculaire en OCT (Optical Coherence Tomography), ainsi que la moyenne des seuils de sensibilité rétinienne du champ visuel automatisé (CVA) statique.
RESULTATS : Nous avons retrouvé une corrélation positive entre la sensibilité rétinienne diffuse moyenne du CVA et les aires à l'intérieur des anneaux hyperAF en CLO et IR (respectivement (ρ=0,72, P<0,001) et (ρ=0,54, P=0.03) jusqu'aux bords internes ; respectivement (ρ=0,61, P<0,001) et (ρ=0,60, P=0.01) jusqu'aux bords externes). La corrélation était également positive avec les aires de ZE intègre maculaire en OCT (ρ=0,47, P= 0.01).
CONCLUSION : Notre étude confirme l'hypothèse d'une matérialisation par ces anneaux hyperAF de la zone de transition entre des photorécepteurs fonctionnels et dysfonctionnels. Elle pourrait avoir des implications sur les futures thérapeutiques dans la RP et la surveillance de leur efficacité en s'affranchissant du champ visuel.

Mots clés : Rétinite pigmentaire, corrélation, anneau hyperautofluorescent, autofluorescence, courte longueur d'onde, infrarouge, oct, champ visuel, thérapie

Jury :

Président du Jury : Professeur Pierre-Jean PISELLA
Directrice de thèse : Docteur Marie-Laure LE LEZ
Membres du Jury : Professeur Michel WEBER
Professeur Frédéric PATAT
Docteur Samuel MAJZOUB

Date de soutenance : 11 Octobre 2019