

UNIVERSITÉ DE NANTES

---

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année : 2019

N° 2019-37

THÈSE

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES d'Ophtalmologie

par

Charlène GOUPIL

Née le 23 Juin 1988 à Alençon

---

Présentée et soutenue publiquement le 19 Avril 2019

---

**ÉVALUATION DE LA FONCTIONNALITÉ DES BÂTONNETS DANS LES RÉTINITES PIGMENTAIRES :  
CORRÉLATION STRUCTURE (CLICHÉ EN AUTOFLUORESCENCE) ET FONCTION RÉTINIENNE  
(CHAMP VISUEL BLEU-ROUGE)**

---

Président : Monsieur le Professeur Michel WEBER  
Directeur de thèse : Madame le Docteur Guylène LE MEUR  
Membres du jury : Monsieur le Docteur Pierre LEBRANCHU  
Madame le Docteur Chloé COURET

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Michel Weber,

Recevez mes sincères remerciements. D'abord pour avoir accepté de présider ce jury, mais aussi pour votre enseignement dont la richesse, tant sur le plan médical que chirurgical, m'a été très profitable. J'admire votre flegme en toutes circonstances.

Recevez ici tout mon respect et ma reconnaissance.

Au Docteur Guylène Le Meur, ma directrice de thèse,

Merci Guylène pour m'avoir guidée et encadrée dans ce travail. Merci pour tes conseils et ta disponibilité.

Au Docteur Pierre Lebranchu,

Merci Pierre d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ton enseignement et ta disponibilité pendant tout mon internat. Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la neuro-ophtalmologie dont j'ai encore beaucoup de choses à apprendre.

Au Docteur Chloé Couret,

Merci Chloé d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tes conseils et tes encouragements tout au long de mon internat.

Au Docteur Isabelle Orignac,

Merci pour ta bienveillance et ton soutien. Merci pour tes encouragements sur le plan chirurgical et pour m'avoir donné confiance en moi.

À Fanny Billaud, Elisa Vandewalle et Pauline Jeannez,

Merci d'avoir réalisé les champs visuels bicolores. Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible.

À toute l'équipe d'ophtalmologie du CHU de Nantes,

Merci pour votre enseignement et votre patience pendant ces cinq années d'internat.

À mes co-internes, certains devenus des chefs,

Merci à mes co-internes pour les semestres passés ensemble.

Merci particulièrement à Caroline Le Jeune et Jean-Baptiste Deltour pour avoir été toujours présents. Vous avez été de précieux conseillers.

À Sonia, Nastasia et Astrid,

Merci pour tous les moments partagés ensemble à la faculté aussi bien dans les amphis, et à la BU, que dans les services et sur conf+ ! Merci pour votre amitié et votre soutien depuis toutes ces années. Merci pour toutes les soirées passées ensemble et les futures à venir. Ouistiti team en force !

À mes parents,

Merci pour votre amour et votre soutien pendant ces longues années d'études. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir réconfortée dans les moments difficiles. Ce sont bien peu de mots par rapport à tout ce que je vous dois.

À Florine et Thomas,

Merci pour tous ces moments de complicité passés ensemble. Thomas, merci pour cette séance de cinéma et cette capsule de bière qui ont tout changé ! Florine, merci pour nos longues conversations téléphoniques qui m'ont beaucoup apporté. Je suis très fière d'être votre sœur.

À Gaël et Éléonore, sans qui mon existence n'aurait pas de sens...

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
PRÉ-REQUIS PHYSIOPATHOLOGIQUES	9
MATÉRIEL ET MÉTHODES	12
<i>PATIENTS</i>	12
<i>CHAMP VISUEL STATIQUE AUTOMATISÉ</i>	13
<i>CHAMP VISUEL DE GOLDMAN</i>	14
<i>CLICHÉ EN AUTOFLUORESCENCE</i>	15
<i>SD-OCT (SPECTRAL-DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY)</i>	16
<i>CLICHÉ GRAND CHAMP DU FOND D'ŒIL (OPTOS)</i>	18
<i>TECHNIQUE D'EXAMEN DU CHAMP VISUEL BICOLORE</i>	20
<i>FONCTIONNALITÉ DES BÂTONNETS</i>	21
<i>CRITÈRES DE JUGEMENT</i>	23
<i>ANALYSES STATISTIQUES</i>	24
RÉSULTATS	25
<i>DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES</i>	25
<i>DONNÉES STRUCTURELLES : SD-OCT ET AUTOFLUORESCENCE</i>	26
<i>DONNÉES FONCTIONNELLES : CHAMP VISUEL STATIQUE AUTOMATISÉ ET CHAMP VISUEL CINÉTIQUE DE GOLDMAN</i>	29
<i>DONNÉES DU CHAMP VISUEL BLEU-ROUGE</i>	33
<i>RELATION STRUCTURE (SD-OCT, CLICHÉ EN AUTOFLUORESCENCE) ET FONCTION (AV ET CVTG2)</i>	34
<i>RELATION STRUCTURE (SD-OCT, CLICHÉ EN AUTOFLUORESCENCE) ET FONCTION (CHAMP VISUEL BLEU-ROUGE)</i>	36
<i>COMPARAISON DU CHAMP VISUEL BLEU-ROUGE AUX AUTRES EXAMENS FONCTIONNELS (ACUITÉ VISUELLE, CVTG2 ET CHAMP VISUEL DE GOLDMAN)</i>	40
DISCUSSION	43
CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXE 1 : LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS	55
ANNEXE 2 : LISTE DES FIGURES	58
ANNEXE 3 : liste des tableaux	59

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AD	Autosomique dominant
AIRE	Aire de l'anneau hyperautofluorescent
AR	Autosomique récessif
AV	Acuité visuelle
Cd/m <sup>2</sup>	Candela par mètre carré
CFB	Coefficient de fonctionnalité en dB/site
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIL	Correspondant Informatique et Libertés
CNE	Epaisseur de la couche nucléaire externe
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COST	Cone outer segment tips (extrémité du segment externe des cônes)
CV	Champ visuel
CVTG2	Champ visuel statique automatisé 30°
DSB	Somme des différences de sensibilité (bleu-rouge) des sites bâtonnets
ERGmf	Electrorétinogramme multifocal
ERT	Epaisseur rétinienne totale
HE	Diamètre horizontal externe de l'anneau hyperautofluorescent
LEH	Longueur de la ligne ellipsoïde horizontale
LEV	Longueur de la ligne ellipsoïde verticale
MS	Sensibilité moyenne
MS20 BLEU	Sensibilité moyenne des 20° du champ visuel bleu
MS20 ROUGE	Sensibilité moyenne des 20° du champ visuel rouge
MS20 TG2	Sensibilité moyenne du champ visuel statique automatisé de 20°
MS30 BLEU	Sensibilité moyenne des 30° du champ visuel bleu
MS30 TG2	Sensibilité moyenne du champ visuel statique automatisé de 30°
MSTOT BLEU	Sensibilité moyenne totale du champ visuel bleu
OCT	Tomographie à cohérence optique
OCT - SD	OCT Spectral Domain
RNI	Recherche Non Interventionnelle
RP	Rétinite pigmentaire
SCG	Surface centrale du champ visuel de Goldman
SMB	Nombre de sites médiés par les bâtonnets
VE	Diamètre vertical externe de l'anneau hyperautofluorescent

## INTRODUCTION

Les dystrophies rétiniennes héréditaires, dans leur forme classique « rétinite pigmentaire », sont des rétinopathies avec une atteinte dégénérative primitive des bâtonnets (1–3). La dégénérescence rétinienne est progressive et peut aboutir à la cécité par atteinte secondaire des cônes. C'est une maladie génétique à transmission variable qui touche environ un individu sur quatre mille dans le monde. La transmission peut être autosomique récessive (45-60%), autosomique dominante (30-40%) ou liée à l'X (5-15%) (2). Le diagnostic clinique se fonde sur l'histoire familiale, la présence d'une héméralopie, la constriction du champ visuel et les altérations typiques du fond d'œil (pâleur papillaire, vaisseaux grêles, ostéoblastes en périphérie). On distingue trois stades évolutifs au fond d'œil : débutant, moyen et évolué (1,3). À ce jour, aucun traitement n'existe pour empêcher la progression de cette maladie. Des essais cliniques sont actuellement menés, notamment dans le domaine de la thérapie génique (4–7). Une des cibles principales en est le bâtonnet. Pour pouvoir évaluer l'efficacité de ces nouveaux traitements, il faut au préalable connaître l'état d'avancement de la maladie. En d'autres termes, il faut savoir si des photorécepteurs sont encore préservés tout en précisant leurs types et leurs localisations. Il est possible d'évaluer la fonctionnalité des bâtonnets et des cônes par la réalisation d'un champ visuel bleu-rouge (8–10). L'objectif serait d'en obtenir un paramètre fonctionnel, chiffré et reproductible, utilisable dans des essais cliniques.

Pour évaluer la fonction visuelle d'un patient, l'ophtalmologue dispose de différents types de champ visuel (périmétrie cinétique de Goldman, champ visuel statique automatisé, micropérimétrie...) ayant chacun leurs spécificités. Pour les patients atteints de rétinite pigmentaire, le champ visuel est un examen particulièrement intéressant car il est rapidement altéré, de façon assez stéréotypée, au fur et à mesure que la maladie évolue. L'atteinte se manifeste initialement par des scotomes dans les 20 à 60° (zone de forte densité des bâtonnets). Ces scotomes vont progresser, de façon plus rapide vers la périphérie que vers le pôle postérieur, et ne laisser que des îlots visuels isolés en périphérie. Le champ visuel de Goldman semble donc le plus à même d'étudier l'évolution de ces scotomes périphériques. À l'inverse, au stade évolué de la maladie, les patients n'ayant le plus souvent qu'un îlot résiduel central, la réalisation d'un champ visuel statique automatisé, de type Humphrey par exemple, est plus pertinente. Il permet de suivre l'évolution de cet îlot résiduel en termes de superficie mais également de quantifier la sensibilité rétinienne restante. Cet îlot va se réduire au fur et à mesure des années et conduire à

une cécité légale (11–14). Le champ visuel est donc un examen important pour suivre l'évolution d'une rétinite pigmentaire, préféré à l'électrorétinogramme multifocal (ERGmf) au stade évolué de la maladie. En effet, quand bien même l'ERG permet une mesure fonctionnelle plus objective de l'atteinte rétinienne, il ne détecte pas les progressions lentes, et n'est donc pas adapté pour suivre les stades avancés de la maladie (15). Quant à l'acuité visuelle, elle n'est pas un bon outil pour évaluer la fonction visuelle des patients atteints de rétinite pigmentaire car elle ne reflète que les deux degrés centraux de la rétine.

Anatomiquement, la dégénérescence des bâtonnets se traduit par une perte d'autofluorescence qui prédomine en périphérie et qui est corrélée à l'altération du champ visuel (16–18). La présence d'un anneau hyperautofluorescent est constatée chez 59 à 94 % des patients atteints de rétinite pigmentaire et représente le siège de la dégénérescence de photorécepteurs actifs (19–21). Il correspondrait à l'accumulation anormale de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire, résultant d'une augmentation de la phagocytose des segments externes des photorécepteurs (22). Ainsi, il s'agit d'une frontière entre la rétine fonctionnelle (à l'intérieur de l'anneau) et la rétine non fonctionnelle (à l'extérieur de l'anneau) (16–18). L'évolution se fait vers une constriction de cet anneau, laissant place à une hypo-autofluorescence liée à l'atrophie de l'épithélium pigmentaire (19,21,23). Par conséquent, analyser la constriction de l'anneau peut permettre d'évaluer la vitesse de progression d'une rétinite pigmentaire avec une bonne corrélation structure-fonction (16,21,24).

Cette frontière entre rétine fonctionnelle et non fonctionnelle est retrouvée en tomographie à cohérence optique (OCT Spectral Domain). En dehors de l'anneau, l'organisation des couches de la rétine est anormale avec une absence de la ligne ellipsoïde, de la limitante externe et de la couche nucléaire externe. Aux bords de l'anneau, on peut retrouver quelques anomalies comme des ruptures de la ligne ellipsoïde ou un amincissement de la couche nucléaire externe. À l'intérieur de l'anneau, la rétine externe est normale, traduisant l'intégrité des photorécepteurs (15,19,25,26). De plus, il existe une corrélation entre le diamètre de l'anneau et la longueur de la ligne ellipsoïde (19–21), la constriction de l'anneau s'associant à une diminution de la longueur de la ligne ellipsoïde.

Du point de vue fonctionnel, une corrélation positive existe également entre la taille de l'anneau hyperautofluorescent et le champ visuel central de 30°. Les bords de l'anneau

correspondent avec les marges du champ visuel (18,21). Plus l'anneau est petit, plus l'altération du champ visuel est marquée et la fonction maculaire altérée. L'ERGmf confirme cette corrélation avec la préservation de la fonction maculaire à l'intérieur de l'anneau et son altération à l'extérieur (16,21,27–29).

Ainsi, dans la littérature, au travers de différentes études, de nombreuses corrélations ont été démontrées entre des variables anatomiques (anneau hyperautofluorescent, longueur de la ligne ellipsoïde et épaisseur des couches externes de la rétine) et fonctionnelles (acuité visuelle, sensibilité moyenne du champ visuel statique automatisé) (27,28,30–38). Notre étude intègre une modalité fonctionnelle supplémentaire : la sensibilité rétinienne au champ visuel bleu-rouge. Le champ visuel bleu-rouge est un examen non invasif, relativement simple qui fait appel à la coopération du patient. Il s'agit d'un champ visuel statique automatisé réalisé en ambiance scotopique. Après une période d'adaptation à l'obscurité, le patient est d'abord soumis à des stimuli de longueur d'onde 647 nm (spectre de la lumière rouge, où la fonction sensitive est similaire entre bâtonnets et cônes), puis à des stimuli de longueur d'onde 500 nm (spectre de la lumière bleue, où la fonction sensitive des bâtonnets est supérieure à celle des cônes). Il s'agit ensuite de comparer la sensibilité spectrale aux différents points stimulés du champ visuel pour déterminer la fonction des bâtonnets et des cônes.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser la corrélation existant entre l'atteinte fonctionnelle sur le champ visuel bleu-rouge et l'atteinte organique sur l'autofluorescence chez des patients porteurs de rétinite pigmentaire afin de faire ressortir la pertinence du champ visuel bleu-rouge, en ce qui concerne l'état d'avancement de la maladie. Nous avons aussi analysé la corrélation existant entre l'atteinte fonctionnelle sur le champ visuel bleu-rouge et l'atteinte organique sur l'OCT-SD, et nous avons voulu mettre en avant l'intérêt du champ visuel bicolore par rapport aux autres examens fonctionnels (champ visuel statique automatisé de 30°, champ visuel de Goldman et acuité visuelle).

## PRÉ-REQUIS PHYSIOPATHOLOGIQUES

La rétine possède deux types de photorécepteurs : cônes et bâtonnets, répartis de façon homogène sur toute sa surface, les cônes étant régulièrement intercalés entre les bâtonnets. Deux zones font exception : la fovéola (surface restreinte d'environ  $1/10^{\circ}$  de  $\text{mm}^2$ , vue sous un angle de  $2^{\circ}$ ), où ne se trouvent que des cônes ; et la papille (localisée à  $15^{\circ}$  d'excentricité), qui est dépourvue de photorécepteurs et se traduit par une tache aveugle sur un champ visuel. Il y a environ 95 millions de bâtonnets dans l'œil humain, dont la densité est maximale sur un anneau situé entre 10 et 20 degrés d'excentricité par rapport à la fovéola et décroît ensuite régulièrement. Les cônes sont au nombre d'environ 4,5 millions et se concentrent au niveau de la fovéola. Leur densité diminue ensuite très vite au-delà de la fovéola. On distingue trois variétés fonctionnelles de cônes se différenciant par leur photopigment : les cônes L (environ 60%), les cônes M (environ 30%) et les cônes S (10%). Par contre, il n'y a qu'un seul type de bâtonnets, dont le photopigment est la rhodopsine.

La transduction (transformation du signal lumineux en signaux électrophysiologiques) est assurée par la neurorétine, la lumière étant réceptionnée par la couche des photorécepteurs. Schématiquement, à l'obscurité, en l'absence de stimulation, les photorécepteurs sont dépolarisés. À la lumière, les photons sont absorbés par les photopigments qui passent dans un état excité aboutissant à l'hyperpolarisation des photorécepteurs.

Comme expliqué par F. Rigaudière (39,40), en fonction de l'intensité de la stimulation, on distingue trois domaines de sensation visuelle liés au mode de fonctionnement des photorécepteurs : scotopique, mésopique et photopique. Le domaine scotopique, niveaux lumineux compris entre  $10^{-6}$  et  $10^{-3}$   $\text{cd/m}^2$ , correspond au fonctionnement graduable et reproductible des seuls bâtonnets. La sensation visuelle est optimale lorsque la stimulation est projetée entre 10 et 20 degrés d'excentricité et pour les longueurs d'onde situées entre 450 et 550 nm avec un maximum de sensation de clarté vers 510 nm. Le domaine mésopique, niveaux lumineux compris entre  $10^{-3}$  et  $10$   $\text{cd/m}^2$ , correspond au fonctionnement conjoint des deux types de photorécepteurs. La réponse rétinienne est globale et non reproductible. Le domaine photopique, niveaux lumineux supérieurs à  $10$   $\text{cd/m}^2$ , correspond au fonctionnement constant des bâtonnets et au fonctionnement conjoint graduable et reproductible des cônes. Les longueurs

d'onde de la stimulation peuvent être différenciées par les différentes sensations de couleur procurées.

Pour une même intensité lumineuse, l'hyperpolarisation des photorécepteurs va dépendre de la longueur d'onde incidente. Pour de faibles niveaux lumineux (où seuls les bâtonnets fonctionnent), l'amplitude maximale d'hyperpolarisation des bâtonnets, en fonction de la longueur d'onde utilisée, croît, passe par un maximum lorsque la longueur d'onde est proche de 510 nm, puis décroît et est pratiquement nulle au-delà de 650 nm (Figure 1). Ces variations correspondent à la probabilité d'absorption des photons par la rhodopsine, en fonction de leur longueur d'onde incidente.

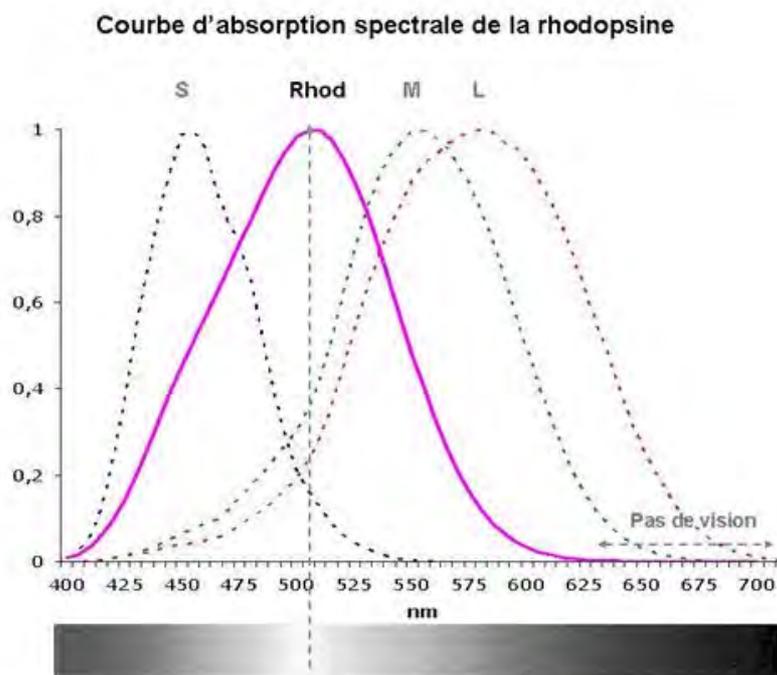


Figure 1 : Variation de la probabilité d'absorption des photons de niveaux lumineux scotopiques par la rhodopsine, en fonction de leurs longueurs d'onde (39,40.)

Pour de forts niveaux lumineux, l'amplitude maximale d'hyperpolarisation des cônes en fonction de la longueur d'onde de la stimulation, varie et passe par trois maximums, correspondant aux trois probabilités maximales d'absorption des trois types de cônes (trois photopigments différents). Ces variations sont en relation avec la probabilité d'absorption de ces photons par les photopigments des cônes. Ce sont trois courbes en cloche : probabilité d'absorption des cônes S avec un maximum vers 420 nm, des cônes M avec un maximum vers 530 nm et la troisième des cônes L avec un maximum vers 560 nm (Figure 2). Cela permet de coder de façon précise les différentes longueurs d'onde le long du spectre visible (39,40).

### Courbes d'absorption spectrale des photopigments S, M, L

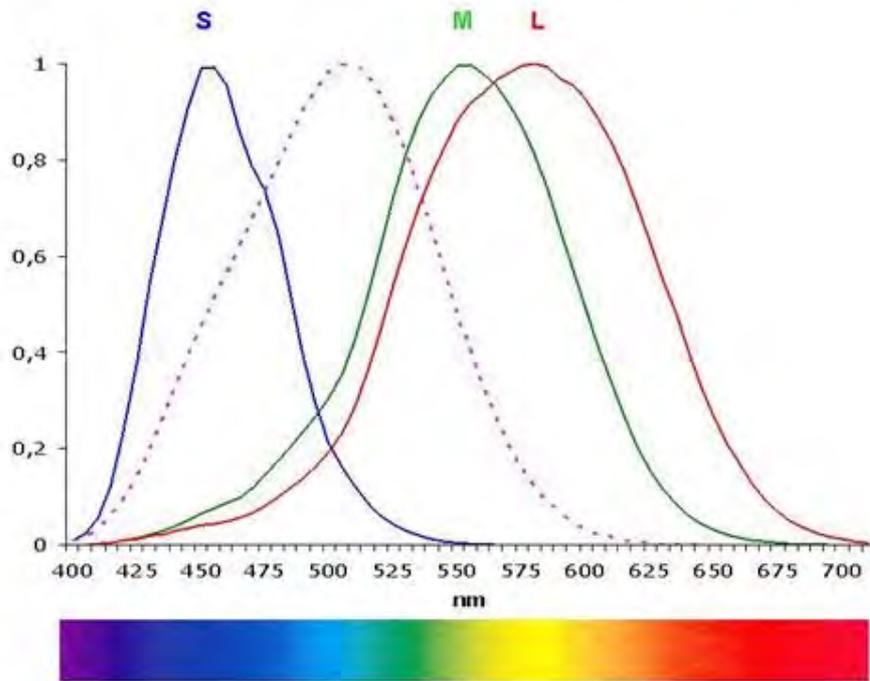


Figure 2 : Variation de la probabilité d'absorption des photons de niveaux lumineux photopiques par les trois photopigments de cônes S, M et L, en fonction de leurs longueurs d'onde (39,40).

Ainsi, le champ visuel bleu-rouge va explorer le fonctionnement des cellules réiniennes en utilisant les différences de sensibilité spectrale des cônes et des bâtonnets.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### *Patients*

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, monocentrique, réalisée au CHU de Nantes sur récupération de données, entre Août et Décembre 2018. Ont été inclus les patients majeurs vus en consultation d'ophtalmologie spécialisée pour une dystrophie rétinienne héréditaire. Si les deux yeux remplissaient les critères d'inclusion, celui ayant un anneau hyperautofluorescent et/ou la meilleure acuité visuelle corrigée était privilégié pour la réalisation du champ visuel bleu-rouge. Ont été exclus les patients ayant une dystrophie rétinienne non héréditaire (liée à une inflammation rétinienne, à une uvéite, à une infection rétinienne, à un syndrome néoplasique, à une atteinte immunitaire). Le diagnostic de rétinite pigmentaire était basé sur la présence d'une cécité nocturne, d'une constriction du champ visuel, d'une apparence typique du fond d'œil et d'un ERG pathologique, confirmé par imagerie et/ou test génétique. Chaque patient a été informé oralement et par écrit de façon claire et juste du protocole (Annexe 1) et a donné son accord oral pour participer à l'étude.

Lors de la consultation de suivi habituel, ont été réalisés : une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée des deux yeux avec l'échelle de Monoyer secondairement convertie en logMAR, un examen à la lampe à fente avec réalisation d'un fond d'œil, un champ visuel bleu-rouge, un champ visuel statique automatisé standard de 30°, un champ visuel cinétique de Goldman, un cliché grand champ du fond d'œil, un OCT maculaire et un cliché en autofluorescence.

### Champ visuel statique automatisé

Après correction des erreurs réfractives, tous les patients ont réalisé un champ visuel de 30° à l'aide d'un périmètre automatique (EyeSuite périmètre statique, V3.6.1, OCTOPUS 900, SN 2578, V2.3.1 / 3.6.1, HAAG-STREIT) avec le programme G standard blanc/blanc comprenant 59 points. Les stimuli sont de taille III et durent 100 ms. Nous avons relevé la sensibilité moyenne (MS) en dB, représentant la moyenne de toutes les valeurs de sensibilité rétinienne mesurées, et le seuil fovéolaire. La sensibilité rétinienne moyenne aux 4, 8, 16, 20, 30 et 38 localisations couvrant les 2, 4, 8, 12, 16 et 20 degrés centraux respectivement était calculée (somme des sensibilités en dB de chaque point stimulé concerné divisée par le nombre de points concernés) pour déterminer la surface en degré du champ visuel central restant (Figure 3).

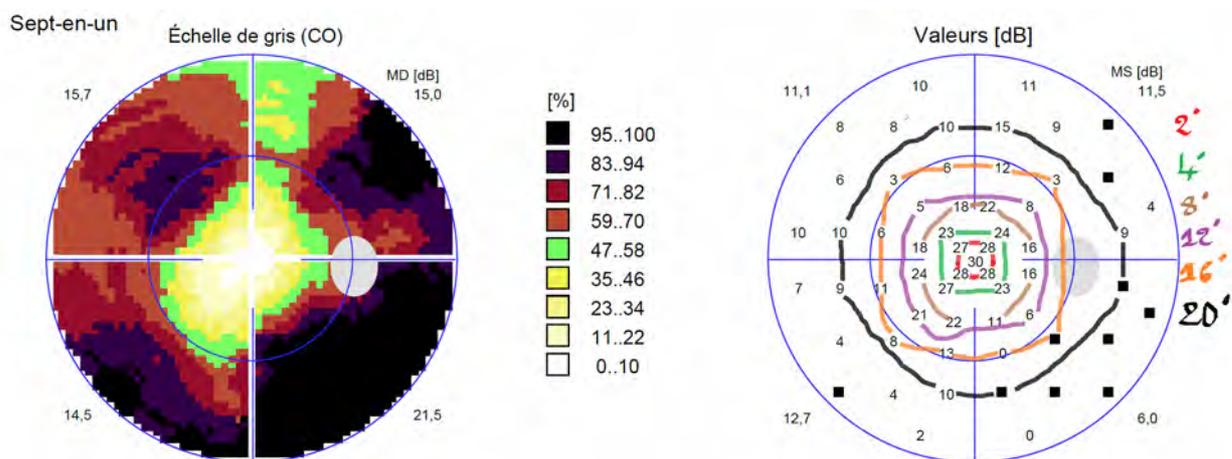


Figure 3 : Exemple de champ visuel statique automatisé CVTG2 d'un œil droit avec délimitation des différentes surfaces visuelles (2°, 4°, 8°, 12°, 16° et 20°).

Par exemple, la sensibilité des 8° centraux est calculée comme suit :  
 $(27+28*3+23*2+24+27+18*2+22*2+16*2+11+24)/16=22,19\text{dB}$

### Champ visuel de Goldman

Toujours à l'aide d'un périmètre OCTOPUS 900 de HAAG-STREIT, nous avons évalué le champ visuel cinétique des patients en définissant l'isoptère V4 et les scotomes éventuels. Leurs surfaces respectives ont été calculées par le logiciel propre à la machine (en  $\text{deg}^2$ ). Par simple soustraction, nous avons obtenu les superficies réellement vues (Figure 4).

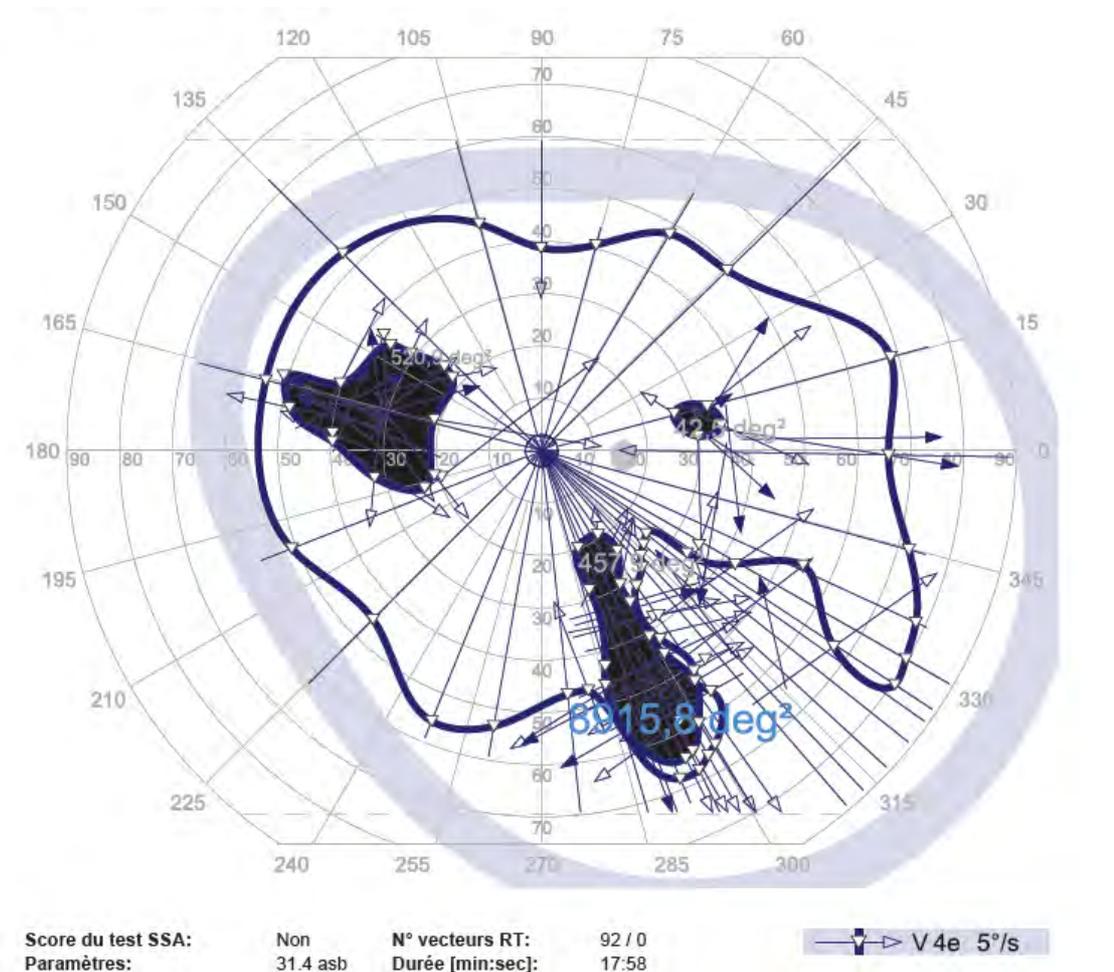
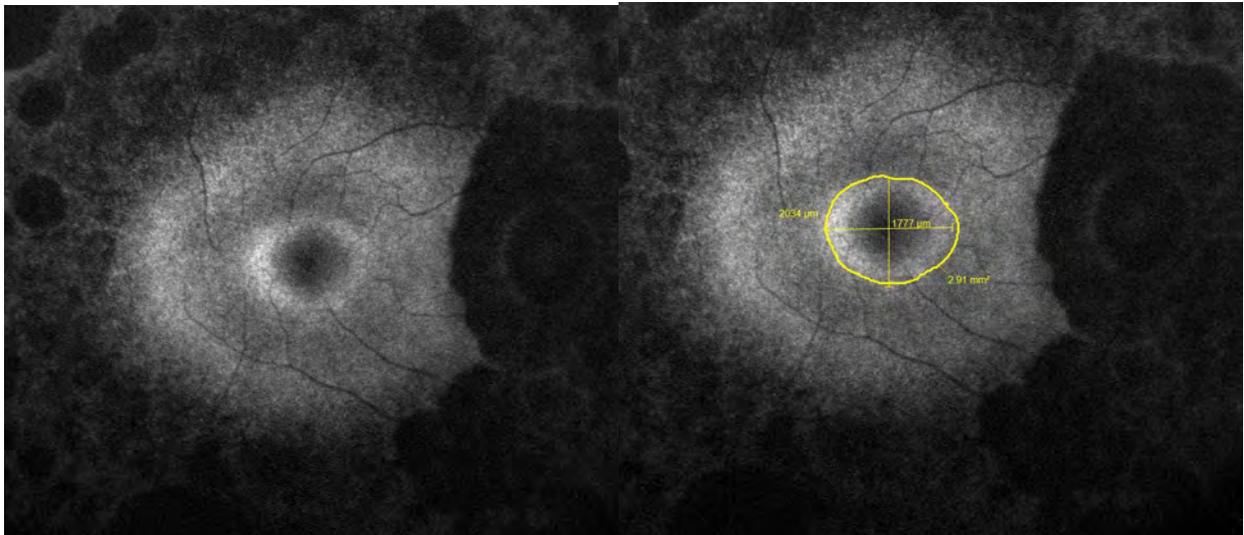


Figure 4 : Champ visuel de Goldman de l'œil droit du même patient que figure 3

Pour ce patient, la surface vue est donc égale à  $8915,8 - 520,9 - 457,9 - 42,5 = 7894,5 \text{ deg}^2$ .

### *Cliché en autofluorescence*

Après dilatation pupillaire, un cliché en autofluorescence de 55° a été réalisé avec un SPECTRALIS HRA+OCT (HEIDELBERG ENGINEERING, SANOTEK, Rev 1.6.0.0, Software version 6.0). Nous avons mesuré manuellement à l'aide de callipers l'aire, le diamètre externe horizontal et le diamètre externe vertical (en  $\mu\text{m}$ ) de l'anneau hyperautofluorescent quand il était présent et bien délimité. Le diamètre externe a été préféré au diamètre interne car ses contours étaient plus précis. Le diamètre horizontal était défini par la ligne superposée à l'axe reliant le centre de la papille au centre de la macula. Le diamètre vertical était défini par la ligne perpendiculaire au diamètre horizontal et passant par le centre de la macula. Les bords externes de l'hyperautofluorescence étaient utilisés comme repère pour mesurer l'aire de l'anneau (Figure 5).

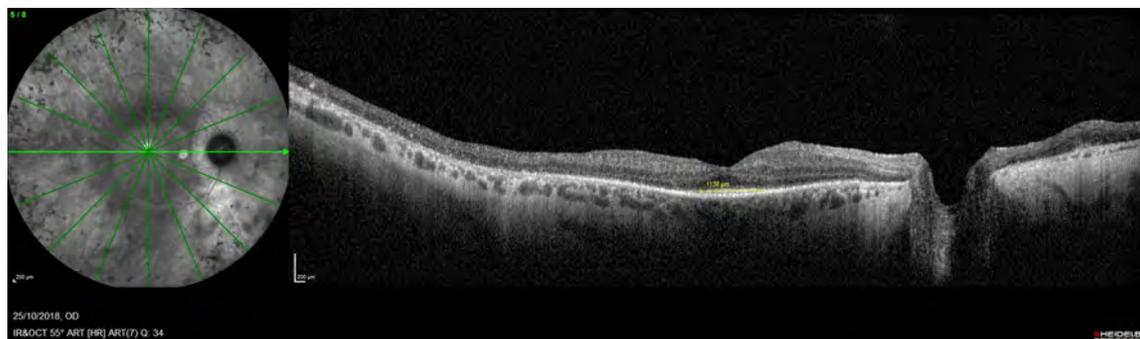


*Figure 5 : Clichés en autofluorescence d'un œil droit*

Voici un exemple illustrant une mesure manuelle des diamètres externes (horizontal et vertical) et de l'aire d'un anneau hyperautofluorescent.

### ***SD-OCT (Spectral-Domain Optical Coherence Tomography)***

Des coupes horizontales de 30° centrées sur la macula ont été réalisées pour tous les patients à l'aide d'un SPECTRALIS HRA+OCT (HEIDELBERG ENGINEERING, SANOTEK, Rev 1.6.0.0, Software version 6.0). Une image correspond à la moyenne de 100 acquisitions faites à l'aide du système eye-tracking. Nous avons également réalisé un cliché composé de six longues coupes de 55° se croisant au niveau de la fovéola et correspondant aux méridiens 0°, 30°, 60°, 90°, 120°, 150° et 180°. Ont été mesurés de façon automatisée : le volume et l'épaisseur fovéale centrale (distance entre la membrane limitante interne et le bord interne de l'épithélium pigmentaire rétinien), et l'épaisseur de la couche nucléaire externe (distance entre la couche plexiforme externe et la membrane limitante externe). La longueur de la ligne ellipsoïde (zone de jonction entre segment interne et externe des photorécepteurs) a été mesurée manuellement à l'aide de callipers sur le méridien horizontal et sur le méridien vertical passant par la fovéola (Figure 6). Nous avons défini l'extrémité de la ligne ellipsoïde comme l'endroit où elle rejoint la surface (limite supérieure) de l'épithélium pigmentaire rétinien. Ensuite nous avons défini la longueur de la ligne ellipsoïde comme la distance entre ces deux extrémités (nasale et temporale sur méridien horizontal, supérieure et inférieure sur le méridien vertical). La présence d'un œdème intrarétinien ou d'une membrane épitréiniennne a aussi été notée.



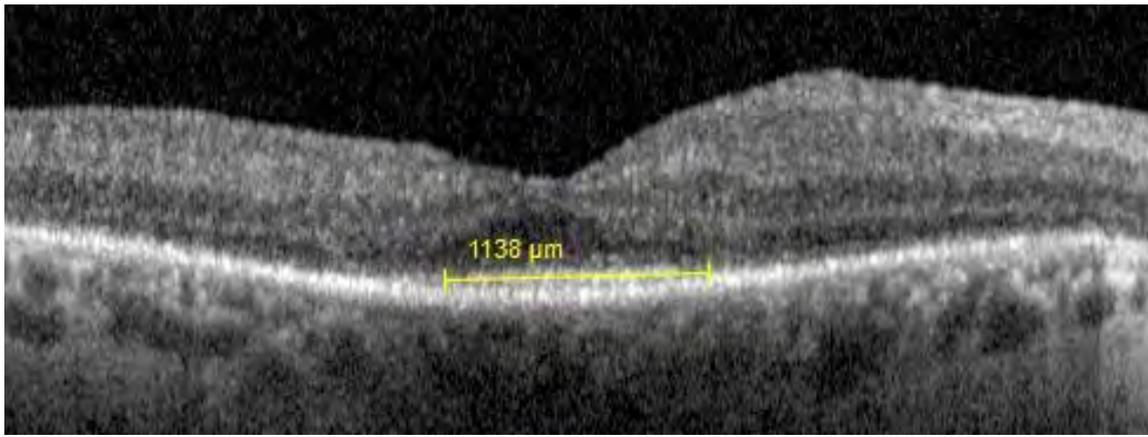


Figure 6 : Coupe OCT maculaire horizontale de l'œil droit du même patient que sur la figure 5, avec mesure manuelle de la longueur de la ligne ellipsoïde.

La segmentation des couches de la rétine est montrée dans les figures 7 et 8.

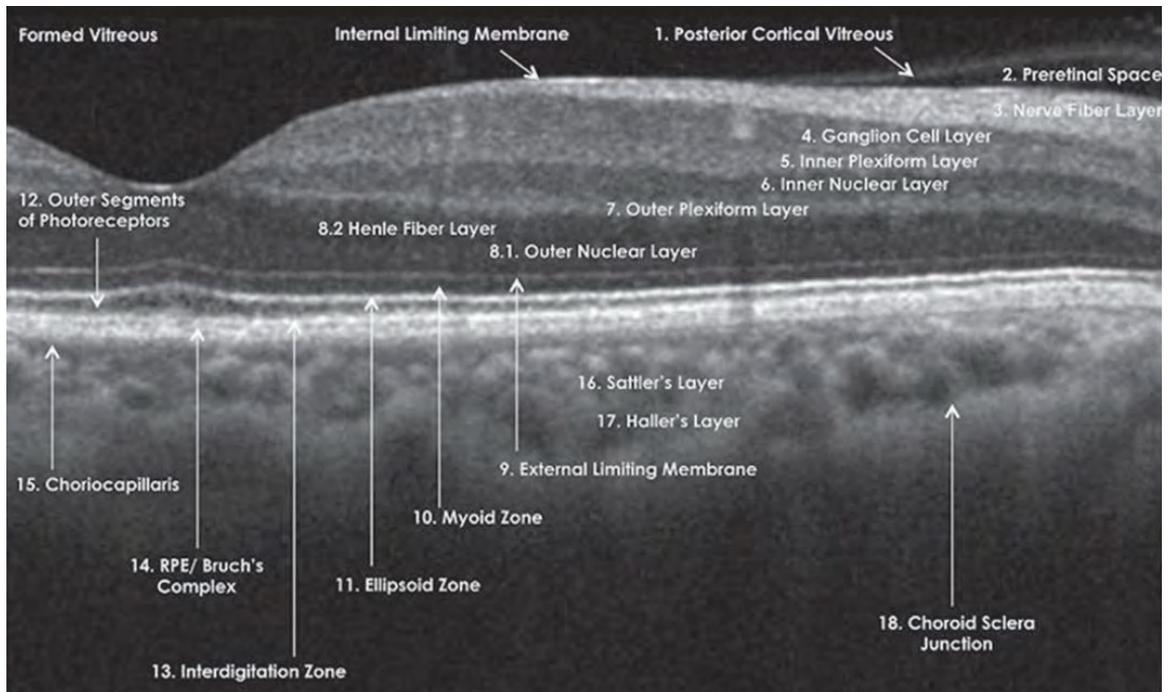
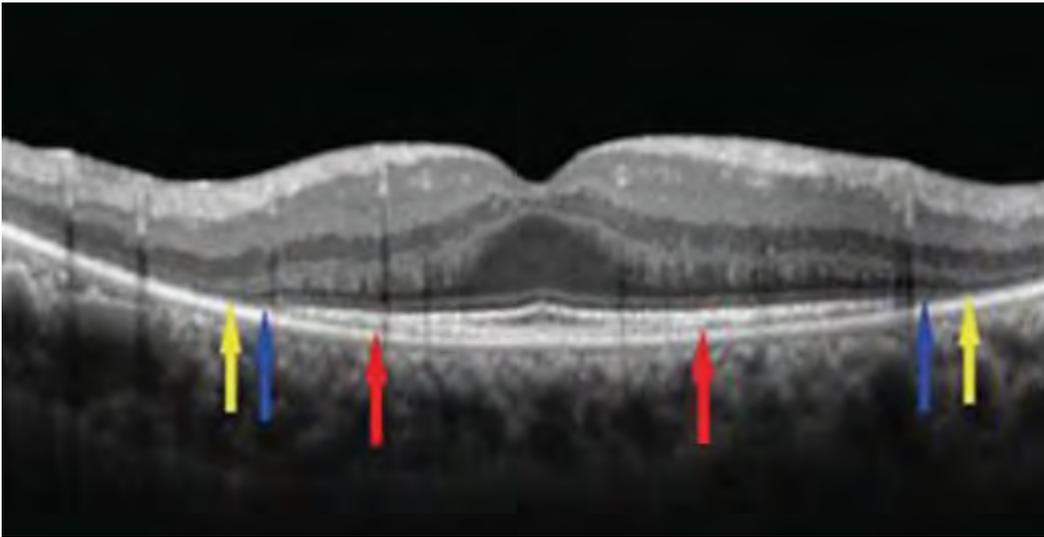


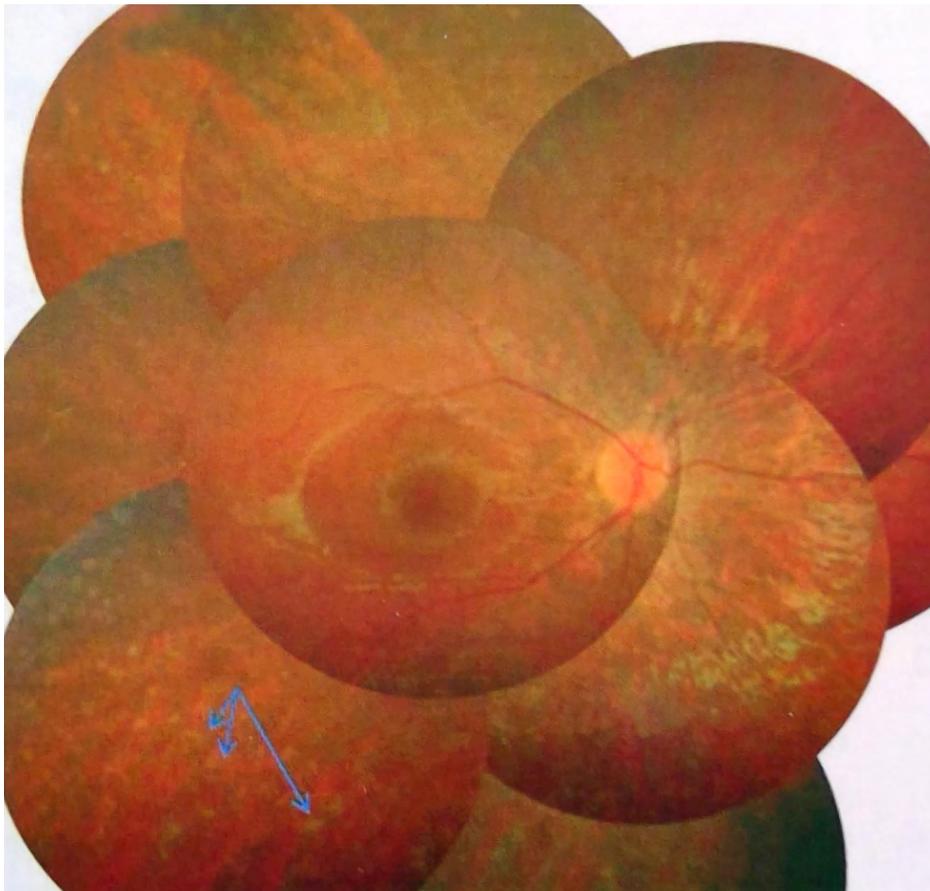
Figure 7 : Image SD-OCT (Heidelberg Spectralis) d'une rétine normale avec la nomenclature de ses différentes couches d'après International Nomenclature for Optical Coherence Tomography Panel. L'image est issue de Staurenghi et al. (41)



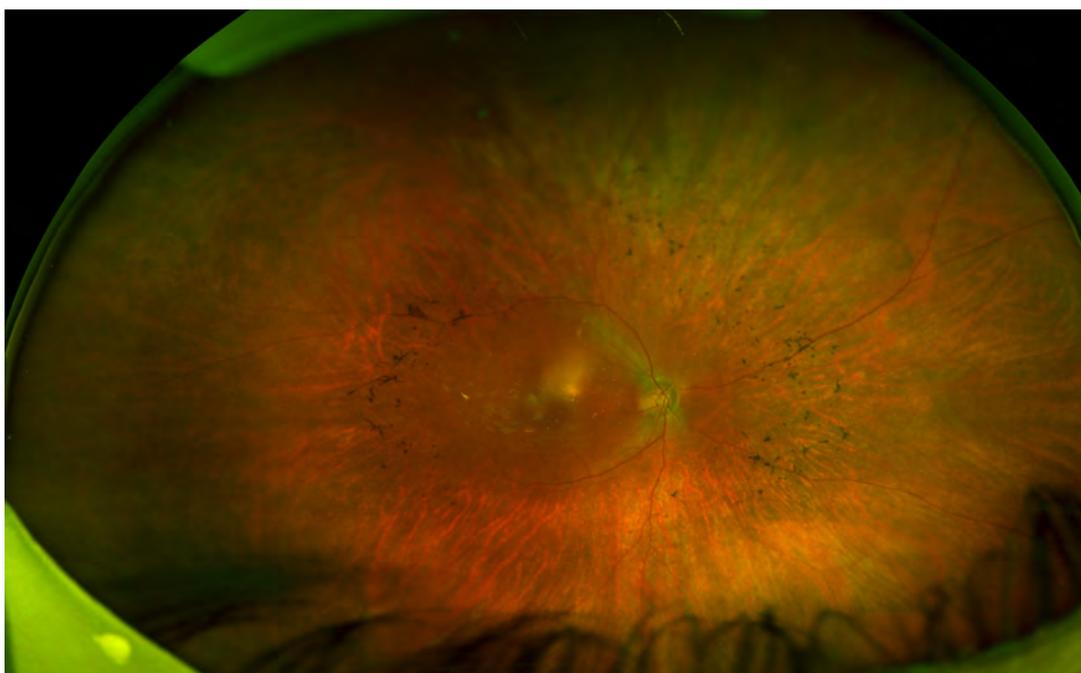
*Figure 8 : Coupe verticale d'une image SD-OCT où les flèches rouges indiquent les extrémités de la COST line (zone d'interdigitations entre l'épithélium pigmentaire et le segment externe des cônes), les flèches bleues celles de la ligne ellipsoïde et les jaunes celles de la membrane limitante externe. L'image est issue de Liu et al. (42)*

### *Cliché grand champ du fond d'œil (Optos)*

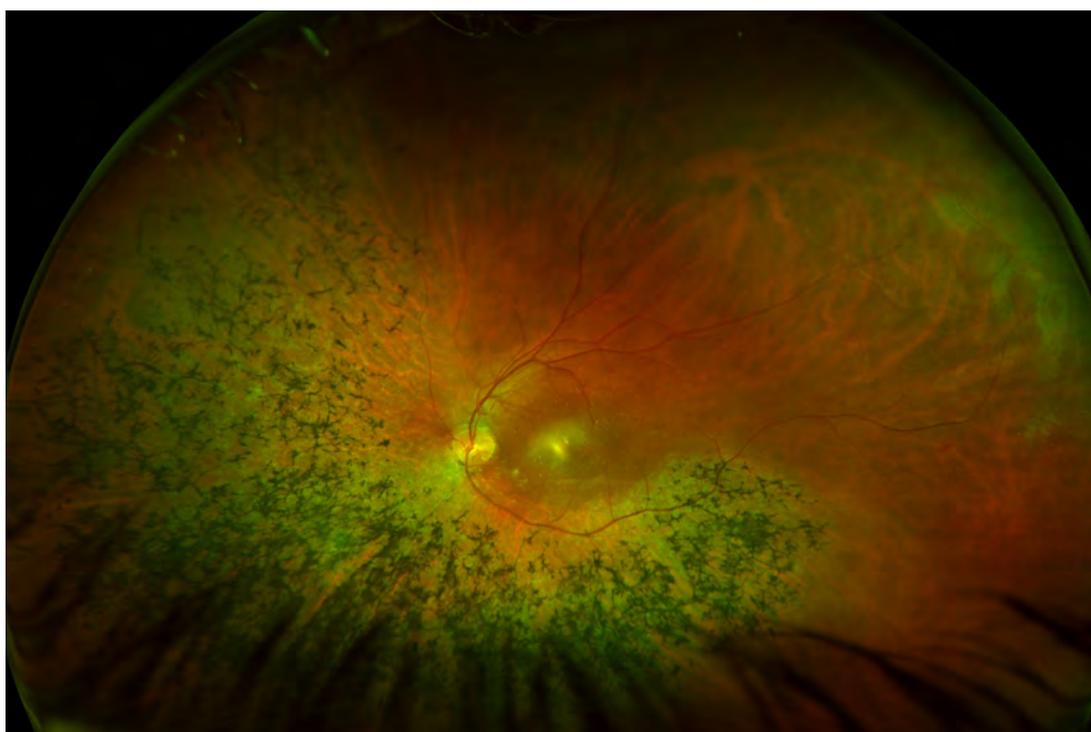
Nous avons déterminé cliniquement le stade de la rétinite pigmentaire de chaque patient par l'analyse du fond d'œil sur un cliché de rétinographe grand champ (RETINOGRAPHE DAYTONA P200T, OPTOS, LUNEAU OPHTALMOLOGIE). Le stade débutant était défini par un aspect terne de la rétine périphérique, sans pseudo-ostéoblastes, associé à un rétrécissement discret du calibre des vaisseaux rétiniens (Figure 9). Le stade moyen était défini par la présence de pseudo-ostéoblastes peu nombreux en moyenne périphérie pouvant prédominer dans un secteur rétinien, une papille encore colorée et une macula normale (Figures 10 et 11). Le stade évolué était défini par une papille cireuse, des vaisseaux très grêles, des pseudo-ostéoblastes diffus proches du pôle postérieur et une macula atrophique (Figure 12).



*Figure 9 : Rétinite pigmentaire de stade débutant (3).*



*Figure 10 : Cliché Optos d'une rétinite pigmentaire de stade moyen.*



*Figure 11 : Cliché Optos d'une rétinite pigmentaire de stade moyen avec localisation des pseudo ostéoblastes en inféro-nasal.*

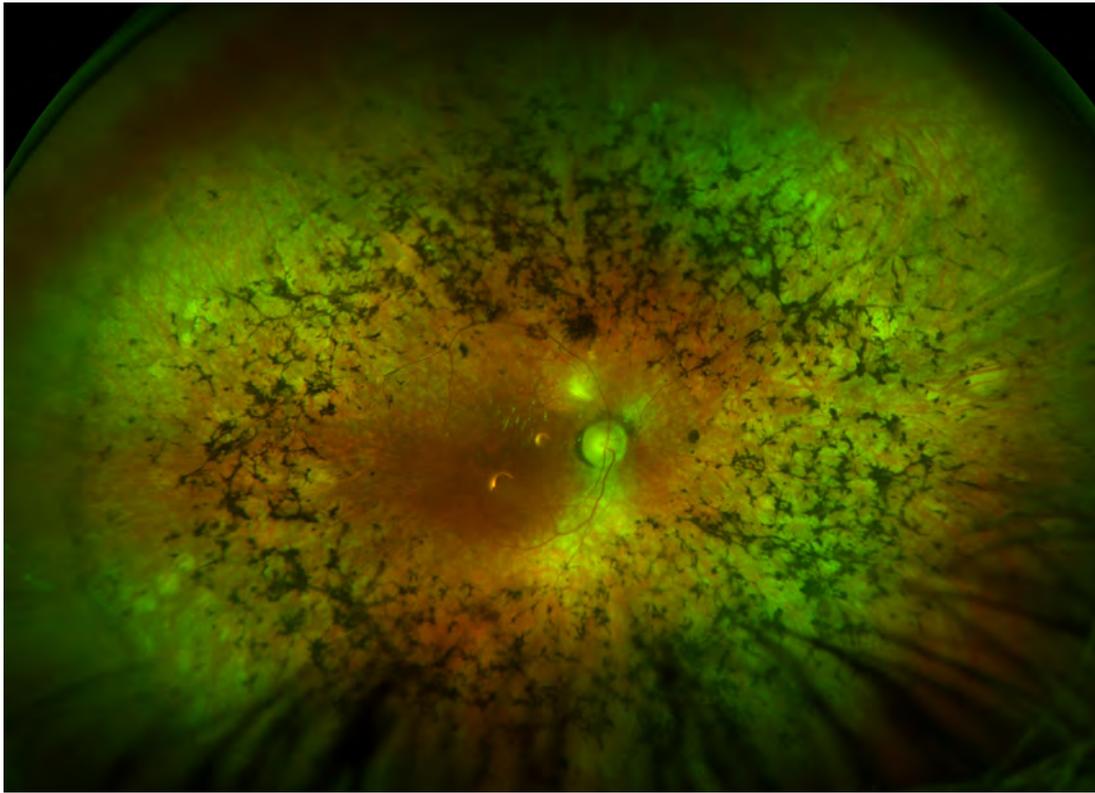


Figure 12 : Cliché Optos d'une rétinite pigmentaire de stade évolué.

### *Technique d'examen du champ visuel bicolore*

Il s'agit d'un appareil Métrovision (MONCVone-Métrovision-Perenchie-France). Après une phase d'adaptation à l'obscurité de 20 min, en l'absence de dilatation pupillaire, les patients ont été soumis à des stimuli de longueur d'onde de 647 nm (stimuli rouges taille V) avec une 1<sup>e</sup> phase stimulant la fovéola puis une 2<sup>e</sup> phase stimulant les 20 degrés centraux. Ensuite, ils ont été soumis à des stimuli de longueur d'onde de 500 nm (stimuli bleus taille V) comprenant trois phases (fovéolaire, 40 degrés centraux et 90 degrés temporaux). La durée des stimuli a été paramétrée à 200 ms et l'intervalle entre eux à 1,65 secondes. La luminance maximale des stimuli bleus et rouges était de 3,18 cd/m<sup>2</sup> photopique. Nous avons surveillé la position de l'œil testé et la fixation du patient. Le champ visuel bleu comprenait 121 points testés qui s'étendaient sur 135 degrés du champ temporal au champ nasal et 70 degrés entre les champs supérieur et inférieur. Le champ visuel rouge comprenait 65 points testés qui s'étendaient sur 40 degrés du champ temporal au champ nasal et 40 degrés entre les champs supérieur et inférieur.

Sur le champ visuel bleu, nous avons relevé le seuil fovéolaire et la durée de l'examen. Nous avons calculé la sensibilité moyenne totale en divisant la somme des valeurs de sensibilité de chaque point stimulé par le nombre de points (120 points, le seuil fovéolaire étant exclu), ainsi

que la sensibilité moyenne des 30 et 20 degrés centraux (70 et 60 points respectivement). Sur le champ visuel rouge, nous avons également relevé le seuil fovéolaire et la durée de l'examen. Nous avons calculé la sensibilité moyenne totale (64 points, le seuil fovéolaire étant exclu).

### *Fonctionnalité des bâtonnets*

La méthode consiste à utiliser les différences de sensibilité spectrale des cônes et des bâtonnets de façon à isoler et quantifier la fonction des bâtonnets. D'après les courbes de sensibilité spectrale photopique et scotopique, les bâtonnets ont leur sensibilité maximale aux longueurs d'onde bleues (environ 505 nm) et ont 2 à 3 unités logarithmiques de plus de sensibilité à cette longueur d'onde que les cônes (8,43).

La sensibilité (en dB) a été comparée point par point entre le champ visuel bleu et le champ visuel rouge dans les 20 degrés centraux (soit 64 points sans la fovéola). La différence de sensibilité spectrale (bleu-rouge) à chaque point indiquait si les bâtonnets étaient en jeu dans la détection du stimulus. En effet, lorsque la sensibilité était de 5 dB plus élevée lors du stimulus bleu, il a été considéré que les bâtonnets étaient fonctionnels au niveau de ce point, en accord avec des techniques précédemment décrites (8,10). Ainsi, a été calculé le nombre de points dont la sensibilité était médiée par les bâtonnets, et la somme des différences de sensibilité (sensibilité stimulus bleu – sensibilité stimulus rouge) dès lors que cette différence était supérieure à 5 dB. Nous avons calculé un marqueur, appelé coefficient de fonctionnalité des bâtonnets, (exprimé en dB par site) en divisant la somme des différences de sensibilité par le nombre de points médiés par les bâtonnets. Les figures 13 et 14 permettent d'illustrer cette procédure.

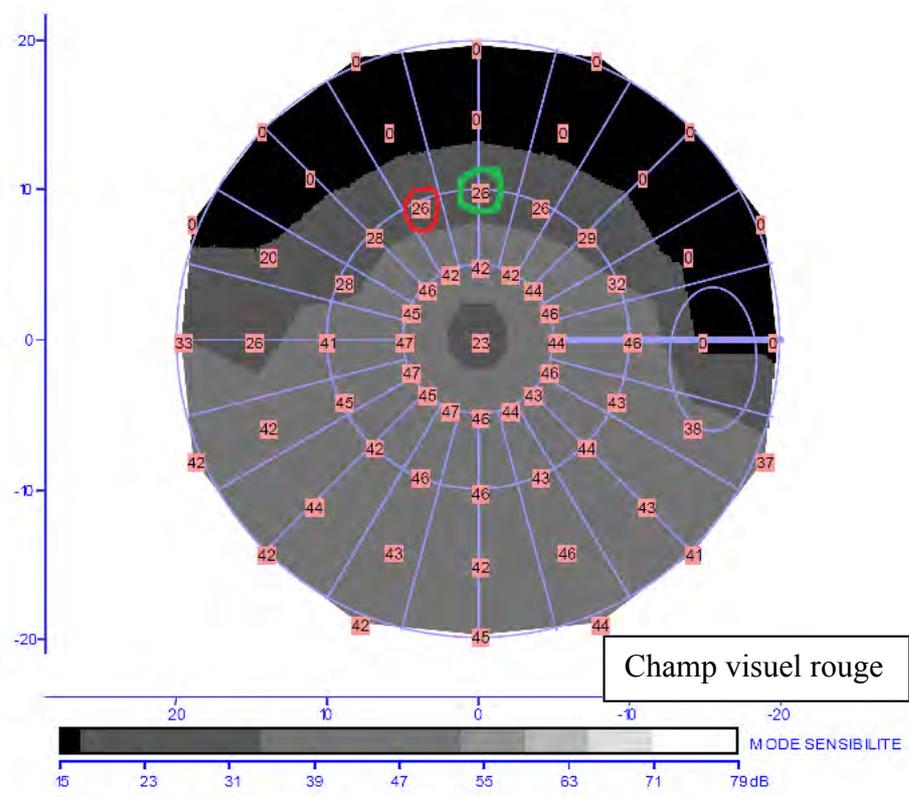
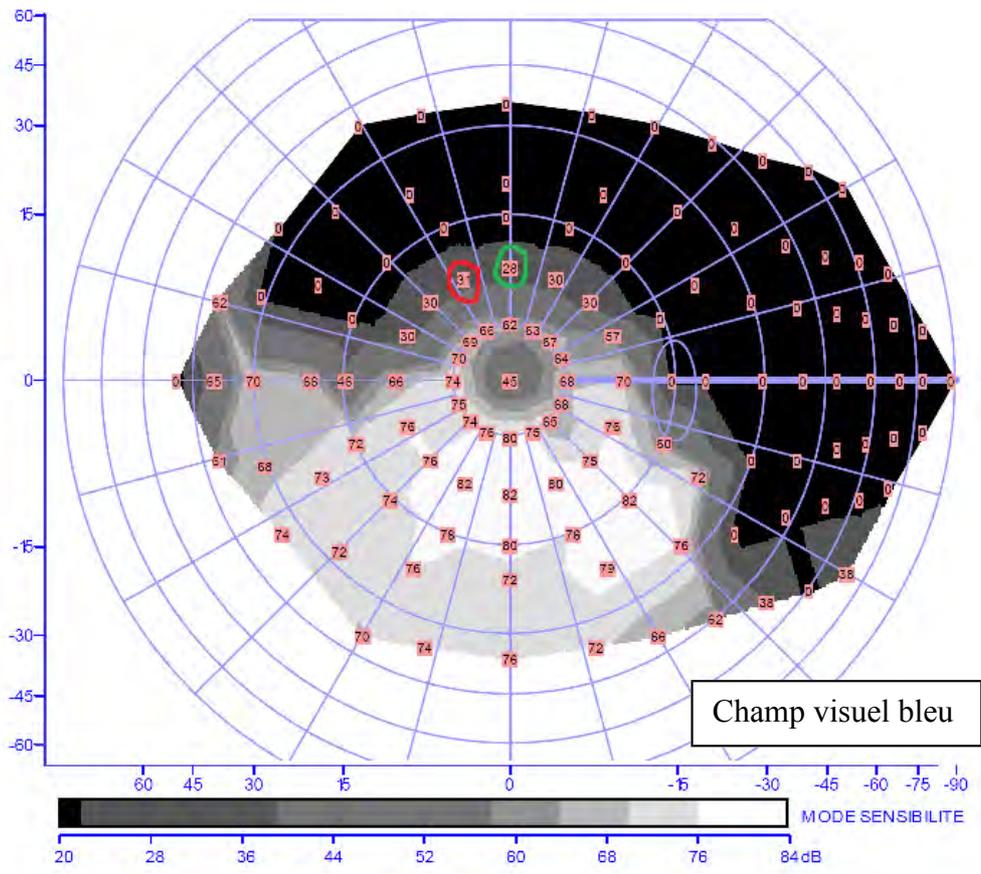


Figure 13 : Champ visuel bleu et rouge de l'œil droit d'un de nos patients.

Par exemple, pour le site entouré en rouge, nous calculons :  $31 - 26 = 5$  donc le site est considéré comme médié par les bâtonnets. Par contre pour le site entouré en vert, le calcul donne :  $28 - 26 = 2$  donc le site n'est pas considéré comme médié par les bâtonnets. Et il est ainsi fait pour l'ensemble des sites dans les 20 degrés centraux, permettant d'obtenir la figure 14.

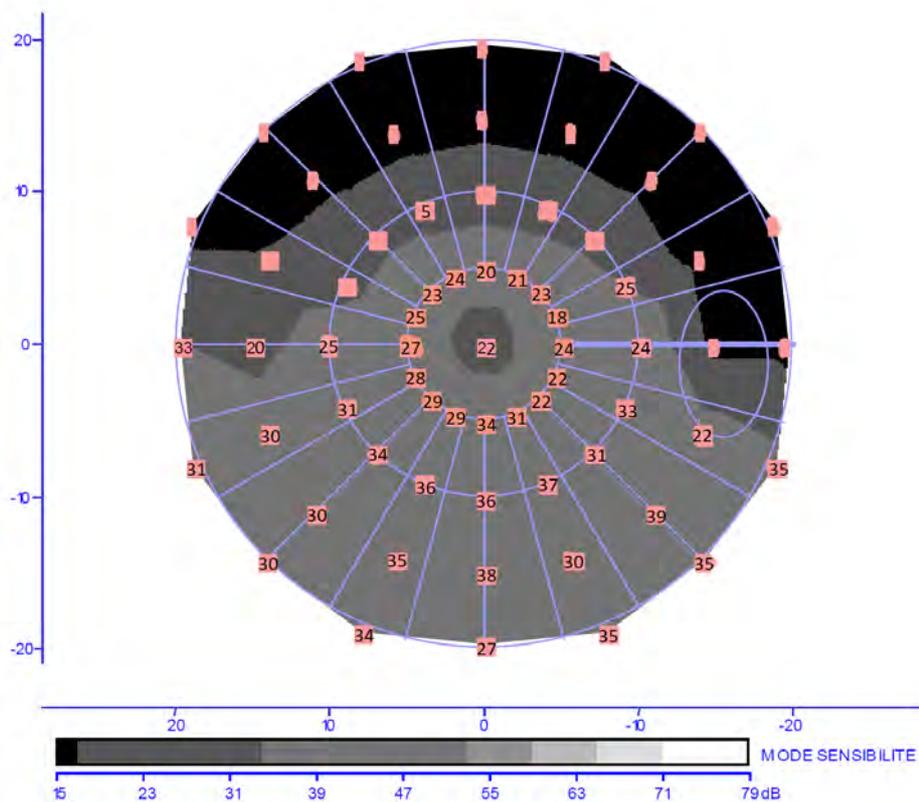


Figure 14 : Carte des sites médiés par les bâtonnets, avec la valeur de la sensibilité pour chaque site.

Chez ce patient, il y a 43 sites sur les 64 sites stimulés (seuil fovéolaire exclu) qui sont médiés par les bâtonnets. Ainsi en faisant la somme des différences de sensibilités de chaque site, nous obtenons 1221 dB soit  $1221 / 43 = 28,4$  dB/site, représentant notre coefficient de fonctionnalité.

### Critères de jugement

Le critère principal de jugement était le coefficient de corrélation entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et la surface de l'anneau hyperautofluorescent.

Les critères secondaires étaient :

- les coefficients de corrélation entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et d'autres paramètres anatomiques : l'épaisseur rétinienne (épaisseur totale au mapping au niveau des

1000 microns centraux et épaisseur de la couche nucléaire externe) d'une part, et la longueur de la ligne ellipsoïde (sur un axe vertical et horizontal) d'autre part

- les coefficients de corrélation entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et des paramètres fonctionnels : la surface visuelle restante au Goldman, le niveau d'acuité visuelle en logMAR et la sensibilité moyenne du champ visuel statique automatisé (MS30 TG2)
- les coefficients de corrélation entre la sensibilité moyenne des champs visuels bleu et rouge et celle du CVTG2
- les coefficients de corrélation entre des paramètres fonctionnels (acuité visuelle et MS30 TG2) et des paramètres anatomiques (aire de l'anneau hyperautofluorescent, longueur de la ligne ellipsoïde et épaisseur rétinienne totale)

Les patients ont ensuite été séparés en 3 groupes suivant la sévérité de la rétinite pigmentaire d'après la sensibilité moyenne du champ visuel bleu :  $MS \leq 10$  dB,  $10 \text{ dB} < MS \leq 20$  dB,  $MS > 20$  dB. L'analyse en sous-groupes avait pour but de déterminer si une atteinte fonctionnelle était en rapport avec des valeurs significativement différentes des variables anatomiques.

### *Analyses statistiques*

Pour les analyses descriptives, les effectifs et pourcentages des modalités ont été donnés pour les variables qualitatives et les moyennes et écart-types pour les variables quantitatives. La population des patients a été décrite à partir des données sociodémographiques recueillies (âge, sexe, rétinite syndromique ou non, mode de transmission, stade de la maladie, latéralité).

La reproductibilité des mesures manuelles a été analysée : 2 mesures ont été faites par deux ophtalmologistes différents. Si un écart de plus de 20% était présent, les mesures ont été refaites. L'analyse de la corrélation entre deux variables quantitatives a été réalisée à l'aide du test de Spearman.

Le seuil de significativité retenu était de 5%.

L'exhaustivité des patients vus en consultation et respectant les critères d'inclusion et de non inclusion était visée. Les inclusions ont été limitées par la disponibilité de l'examen (la durée nécessaire à la réalisation du champ visuel bleu-rouge étant de plus d'une heure, 2 à 3 patients par demi-journée pouvaient être inclus). La taille de l'échantillon attendue était donc de 30 à 45 patients.

Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée. Seules les données disponibles ont été analysées.

## RÉSULTATS

### *Données démographiques*

Nous avons inclus 48 yeux de 24 patients, dont 8 femmes et 16 hommes. La moyenne d'âge est de  $45,2 \pm 14,5$  ans. La meilleure acuité visuelle corrigée moyenne est de  $0,3 \pm 0,4$  LogMAR. Il y a huit formes autosomiques récessives (33 %), six formes autosomiques dominantes (25 %), une forme liée à l'X (4 %) et neuf formes sporadiques (38 %). Nous avons classé les patients sans histoire familiale de rétinopathies pigmentaires dans les formes sporadiques. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

*Tableau 1: Caractéristiques des patients.*

Nombre de patients	24	
Âge (moyenne et écart-type en année)	45,2	14,5
Sexe (nombre et %)		
- féminin	8	33,3
- masculin	16	66,7
Forme de la RP (nombre et %)		
- syndromique	2	8,3
- non syndromique	22	91,7
Mode de transmission (nombre et %)		
- AR	8	33,3
- AD	6	25
- lié à l'X	1	4,2
- sporadique	9	37,5
Nombre d'yeux	48	
Stade de la maladie (nombre et %)		
- débutant	0	0,0
- moyen	19	39,6
- évolué	29	60,4
AV de loin (moyenne et écart type en logMAR)	0,3	0,4

RP = rétinopathie pigmentaire, AR = autosomique récessif, AD = autosomique dominant, AV = acuité visuelle

### Données structurelles : SD-OCT et autofluorescence

Les résultats sont présentés dans le tableau 2. Sept yeux (15%) ont un œdème maculaire cystoïde et 16 yeux (33%) ont une membrane épirétinienne. D'autres anomalies sont retrouvées pour 5 yeux (schisis, syndrome de traction a minima, épaissement interpapillomaculaire, trou lamellaire et pseudo trou maculaires). L'épaisseur rétinienne totale est en moyenne de  $276 \pm 79 \mu\text{m}$  avec une épaisseur de la couche nucléaire externe de  $88 \pm 79 \mu\text{m}$ . Les lignes ellipsoïdes horizontale et verticale mesurent respectivement  $2293 \pm 2034 \mu\text{m}$  et  $2221 \pm 2197 \mu\text{m}$ . Vingt-et-un yeux (44%) ont un anneau hyperautofluorescent bien délimité, 13 yeux (27%) ont un patch d'hyperautofluorescence centrale et 15 yeux (31%) ont des plages d'atrophie hypoautofluorescentes centrales. L'aire de l'anneau est en moyenne de  $9,38 \pm 9,52 \mu\text{m}^2$ .

Tableau 2 : données SD-OCT et autofluorescence

	Nombre	Pourcentage
Cliché en autofluorescence (48 yeux)		
- anneau hyperautofluorescent	21	43,8
- patch d'hyperautofluorescence	13	27,1
- plages d'atrophie hypoautofluorescentes	15	31,3
Profil maculaire sur l'OCT (48 yeux)		
- amincissement fovéal central	15	31,3
- OMC	7	14,6
- MER	16	33,3
- autres	5	10,4
- profil conservé	13	27,1
	Moyenne	Ecart-type
Taille de l'anneau (21 yeux) (en $\mu\text{m}$ )		
- AIRE	9,38	9,52
- HE	3331	1326
- VE	2997	1518
Epaisseur maculaire (48 yeux) (en $\mu\text{m}$ )		
- VRT	7,57	1,11
- ERT	276	79
- CNE	88	59
Longueur de la ligne ellipsoïde (en $\mu\text{m}$ )		
- LEH (28 yeux)	2293	2034
- LEV (32 yeux)	2221	2197

OMC=œdème maculaire cystoïde, MER=membrane épirétinienne, AIRE=aire de l'anneau hyperautofluorescent, HE=diamètre externe horizontal et VE=diamètre externe vertical de l'anneau, VRT=volume rétinien total, ERT=épaisseur rétinienne totale, CNE=épaisseur de la couche nucléaire externe, LEH et LEV = longueur des lignes ellipsoïdes horizontale et verticale

Nous avons analysé les corrélations existant entre certains paramètres anatomiques : aire de l'anneau hyperautofluorescent (AIRE), longueur de la ligne ellipsoïde horizontale (LEH) et épaisseur rétinienne totale (ERT). Nous retrouvons des corrélations statistiquement significatives entre ces différents paramètres anatomiques, la plus forte étant entre l'aire de l'anneau hyperautofluorescent et la longueur de la ligne ellipsoïde horizontale (Figures 15,16 et 17). Ainsi, l'aire de l'anneau est d'autant plus grande que la ligne ellipsoïde est longue et la rétine épaisse.

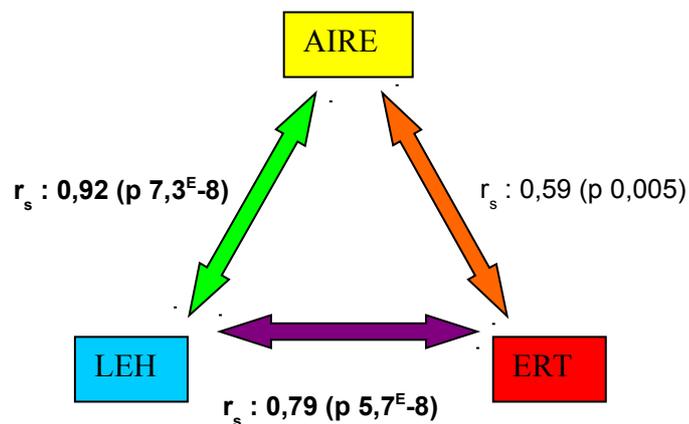
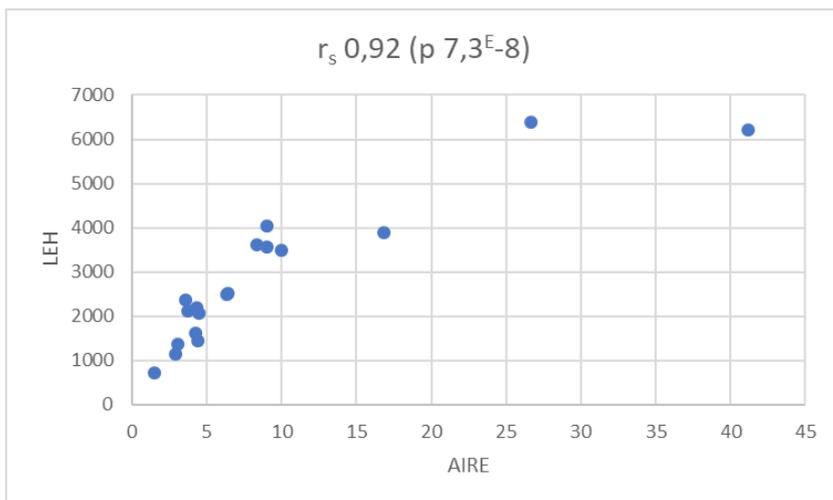
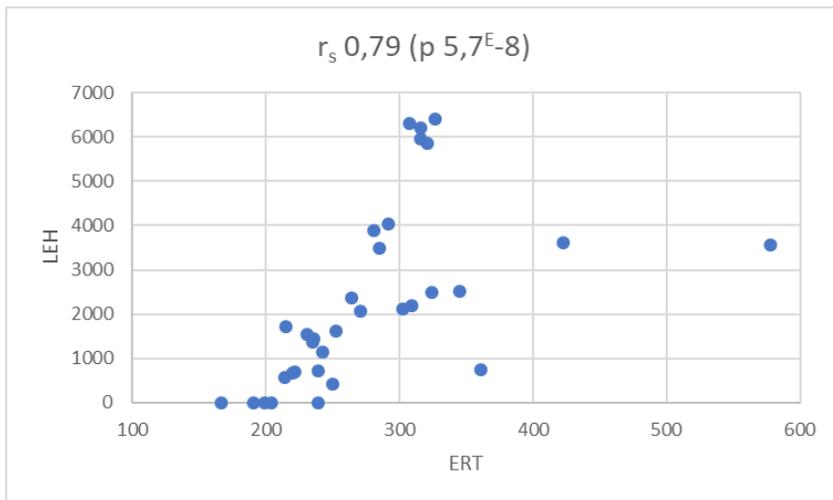
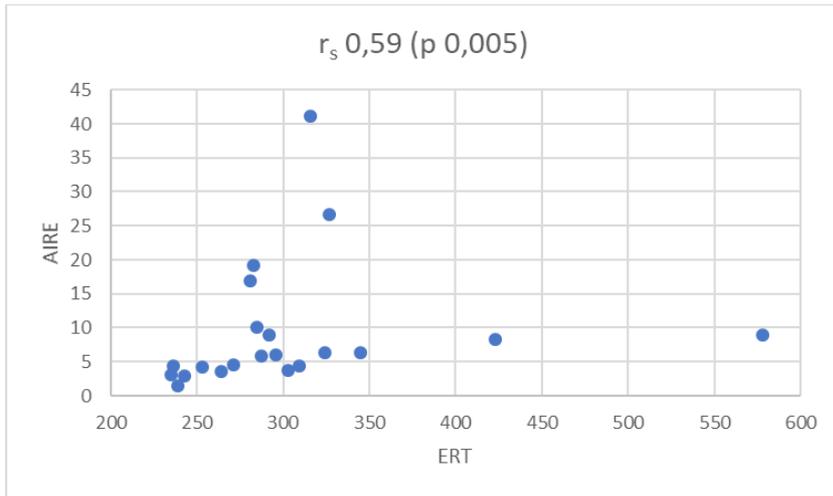


Figure 15 : Tests de corrélation de Spearman entre les examens anatomiques « SD-OCT et autofluorescence ».

AIRE = aire de l'anneau hyperautofluorescent, LEH = longueur de la ligne ellipsoïde horizontale, ERT = épaisseur rétinienne totale



**Figure 16 : Corrélations entre l'OCT-SD et l'autofluorescence du fond d'œil chez des patients ayant une rétinite pigmentaire**

Les nuages de points montrent les corrélations entre l'aire de l'anneau et l'épaisseur rétinienne totale, entre la longueur de la ligne ellipsoïde horizontale et l'épaisseur rétinienne totale, et entre la longueur de la ligne ellipsoïde horizontale et l'aire de l'anneau hyperautofluorescent.

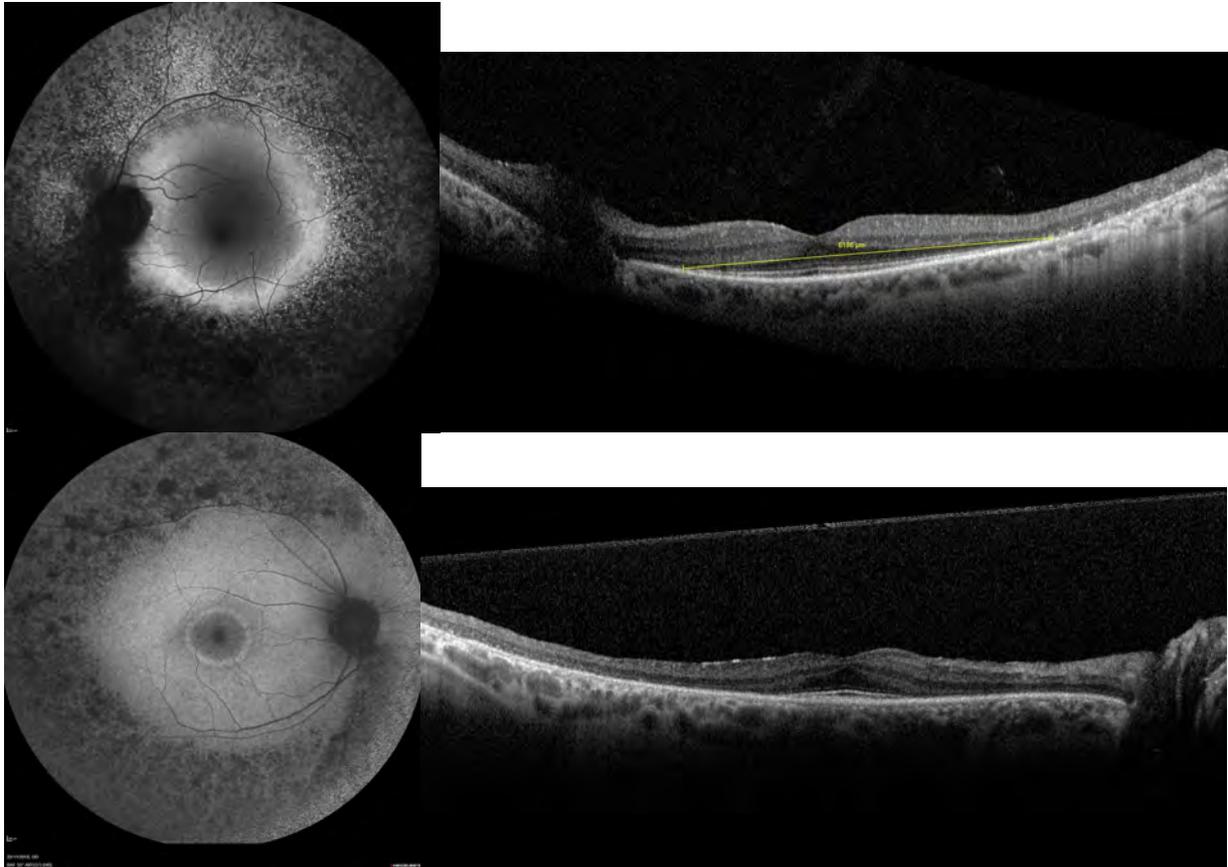


Figure 17 : Illustration de la corrélation entre l'aire de l'anneau hyperautofluorescent et la longueur de la ligne ellipsoïde.

### *Données fonctionnelles : champ visuel statique automatisé et champ visuel cinétique de Goldman*

Les sensibilités moyennes des 30° (MS30 TG2) et des 20° (MS20 TG2) du champ visuel statique automatisé (CVTG2) sont respectivement de  $4,1 \pm 4,2$  dB et  $5,5 \pm 5,2$  dB. Le seuil fovéolaire moyen est de  $15,2 \pm 9,9$  dB et la surface vue de  $5,5 \pm 6,1$  degrés. La figure 18 montre la répartition des patients en fonction du champ de vision restant en degré (20°, 16°, 12°, 8°, 4°, 2° et  $\leq 1^\circ$ ). Nous constatons que près d'un tiers des patients a un champ de vision inférieur ou égal à 1°.

Le champ visuel de Goldman a été réalisé pour 43 yeux. La surface moyenne est de  $3160 \pm 4838$  deg<sup>2</sup>. Douze patients ont une surface supérieure à 5700 deg<sup>2</sup> (supérieure aux 40 degrés centraux). Parmi les 31 patients restants, dont le champ visuel est réduit avec une surface inférieure à 1100 deg<sup>2</sup> (inférieure aux 20 degrés centraux), 9 patients ont des îlots

périphériques. La surface moyenne des îlots est de  $1204 \pm 567 \text{ deg}^2$  et ils se localisent essentiellement dans le secteur temporal du champ de vision.

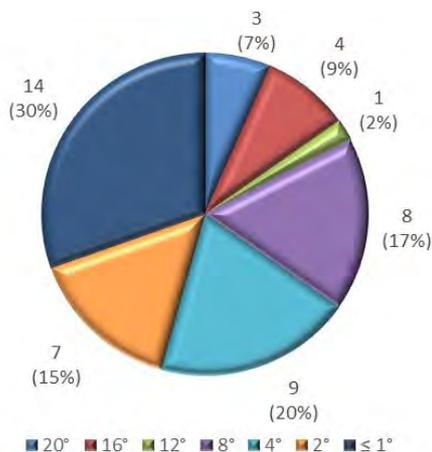


Figure 18 : répartition des yeux en fonction du champ de vision restant (en degré) sur le champ visuel statique automatisé de 30°

Nous avons aussi analysé les corrélations existant entre certains paramètres fonctionnels : l'acuité visuelle (AV) en logMAR, la sensibilité moyenne des 30° du CVTG2 (MS30 TG2) et la surface centrale du champ visuel de Goldman (SCG). Nous retrouvons des corrélations moyennes statistiquement significatives entre ces différents paramètres fonctionnels (Figures 19 et 21).

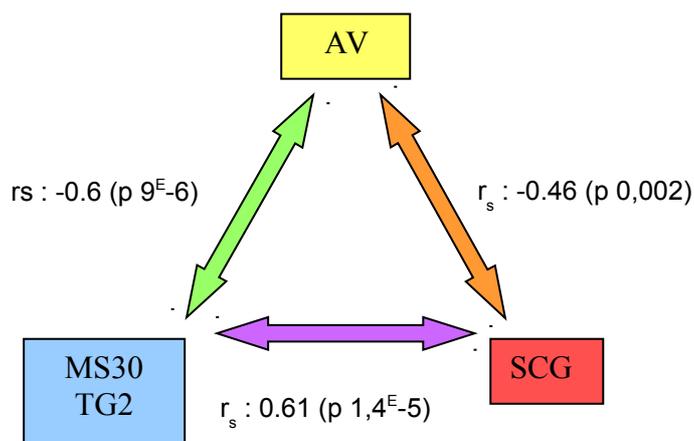


Figure 19 : Tests de corrélation de Spearman entre les examens fonctionnels « acuité visuelle, champ visuel statique automatisé et champ visuel de Goldman ».

AV = acuité visuelle, MS30 TG2 = sensibilité moyenne du CVTG2, SCG = surface centrale du champ visuel de Goldman

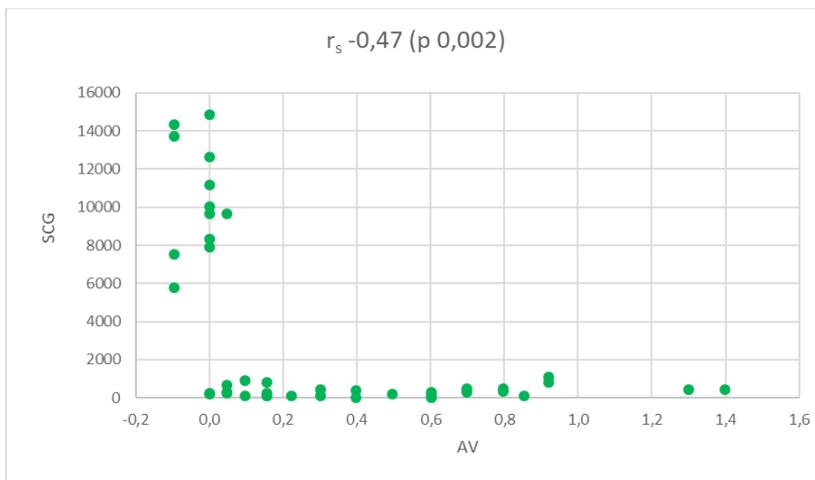
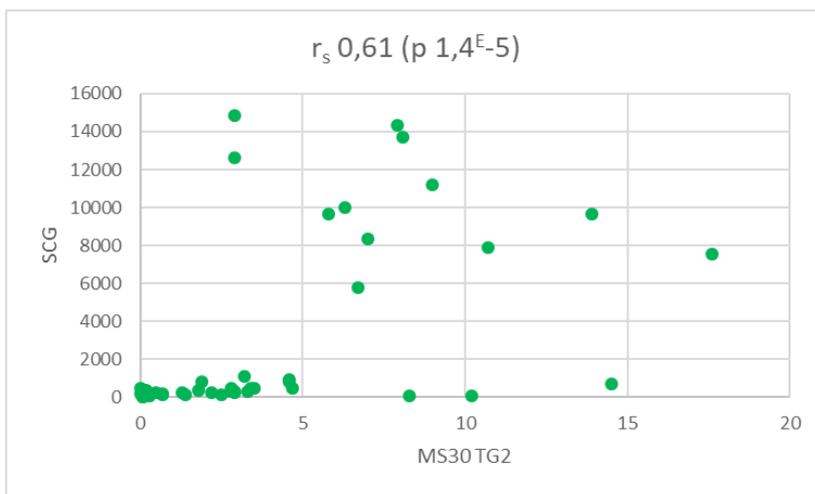
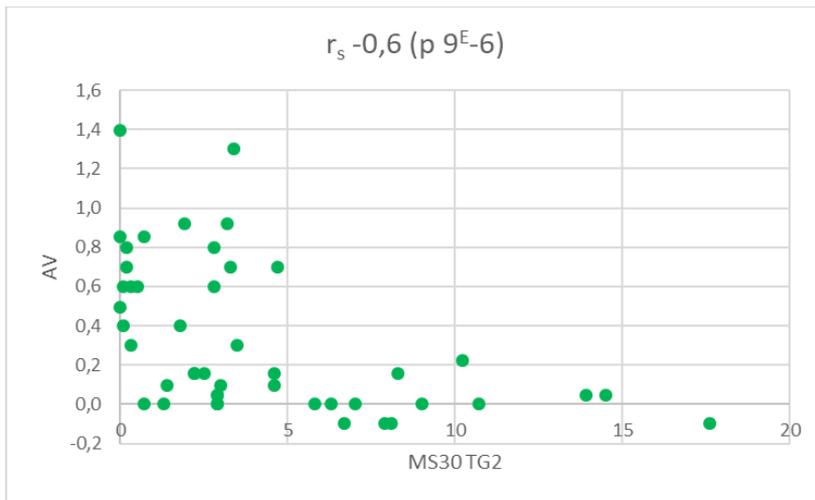


Figure 20: corrélations entre l'acuité visuelle, le champ visuel blanc/blanc et le champ visuel de Goldman

Les nuages de points montrent les corrélations entre l'acuité visuelle (logMAR) et la sensibilité moyenne du CVTG2, entre la surface centrale au CV de Goldman et la sensibilité moyenne du CVTG2 et entre la surface centrale au CV de Goldman et l'acuité visuelle.

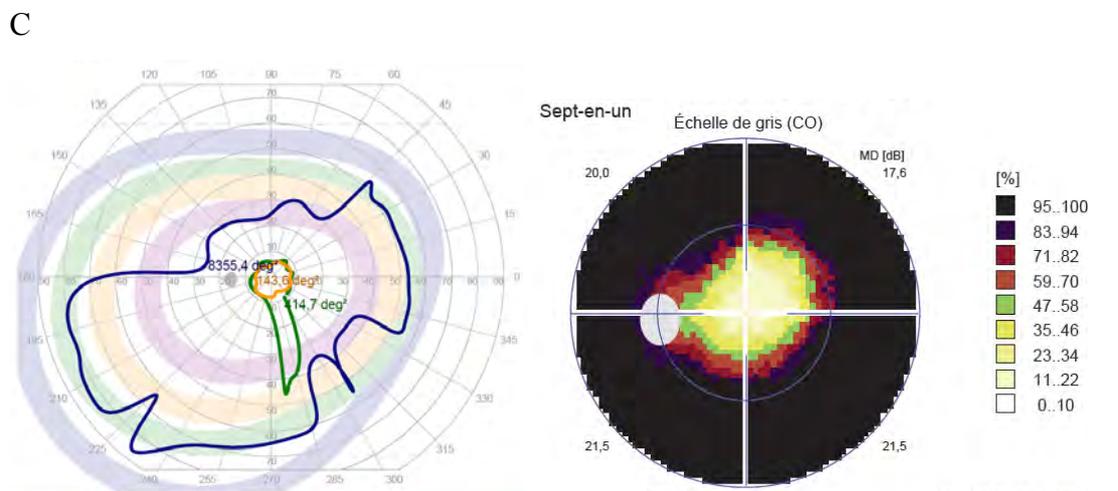
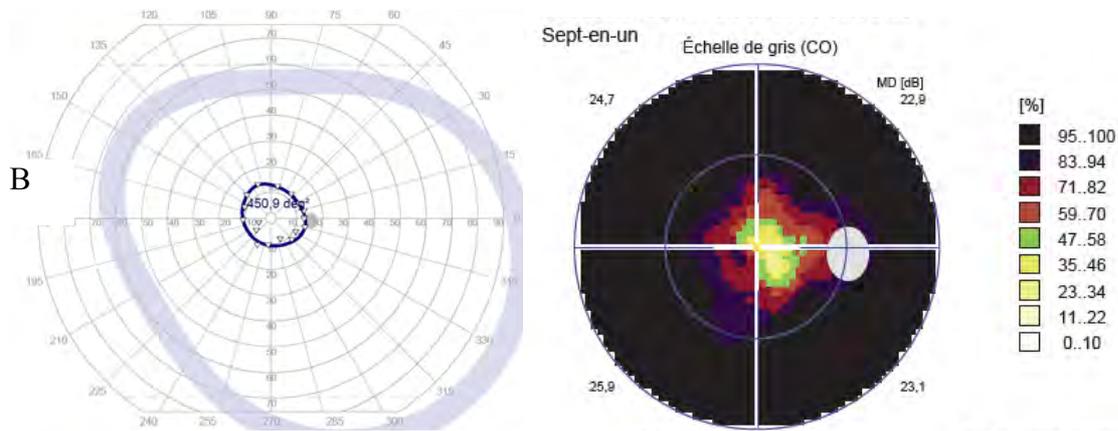
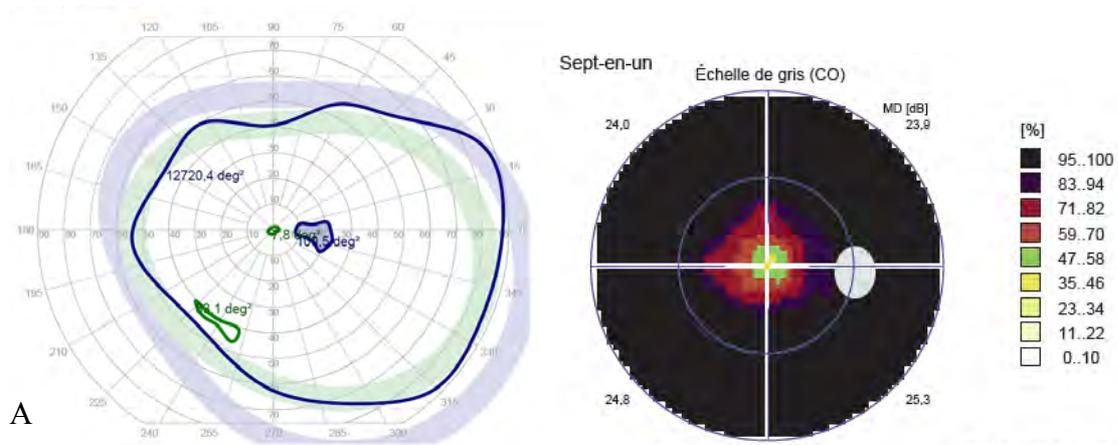


Figure 21 : Illustration de la corrélation entre le CVTG2 et le champ visuel de Goldman pour trois patients différents A, B et C.

### *Données du champ visuel bleu-rouge*

Les champs visuels bleus et rouges ont été obtenus pour 21 patients (29 yeux) permettant le calcul du coefficient de fonctionnalité des bâtonnets. La durée moyenne du champ visuel bleu pour un œil est approximativement de  $17 \pm 10$  minutes. Elle est de  $11 \pm 4$  minutes pour le champ visuel rouge. Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3: Caractéristiques des champs visuels bleus et rouges.

	Moyenne	Ecart-type
CV bleu (30 yeux)		
- MS totale (dB)	9,1	12,2
- MS 30° (dB)	11,7	15,3
- MS 20° (dB)	13,0	16,4
- seuil fovéolaire (dB)	26,3	17,5
CV rouge (31 yeux)		
- MS totale 20° (dB)	10,8	9,4
- seuil fovéolaire (dB)	20,4	17,8
Fonctionnalité des bâtonnets (29 yeux)		
- Somme des différences de sensibilité (bleu-rouge) des sites bâtonnets (DSB) en dB	229,4	466,1
- Coefficient de fonctionnalité (CFB) en dB/site	9,7	8,8
- Nombre de sites médiés par les bâtonnets (SMB)	11,3	18,3
- Pourcentage de sites médiés par les bâtonnets	17,7	28,6

MS = sensibilité moyenne, CV = champ visuel

Nous obtenons un coefficient de fonctionnalité des bâtonnets de  $9,7 \pm 8,8$  dB/site avec en moyenne  $18 \pm 28,6$  % de sites médiés par les bâtonnets. Contrairement à ce que nous pouvions présumer, nous constatons que sur les 29 yeux ayant réalisé le champ visuel bleu – rouge, dix ont un site classé comme médié par les bâtonnets au niveau de la fovéola.

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre la sensibilité moyenne des 20 degrés centraux du champ visuel bleu et celle du champ visuel rouge (MS20 BLEU  $13 \pm 16,4$  dB versus MS20 ROUGE  $10,2 \pm 9,4$  dB, test de Wilcoxon  $p = 0,4$ ) (Figure 22), ni entre la sensibilité moyenne totale du champ visuel bleu et celle du champ visuel rouge (MSTOT BLEU  $9,1 \pm 12,2$  dB versus MS20 ROUGE  $10,2 \pm 9,4$  dB, test de Wilcoxon  $p = 0,1$ ).

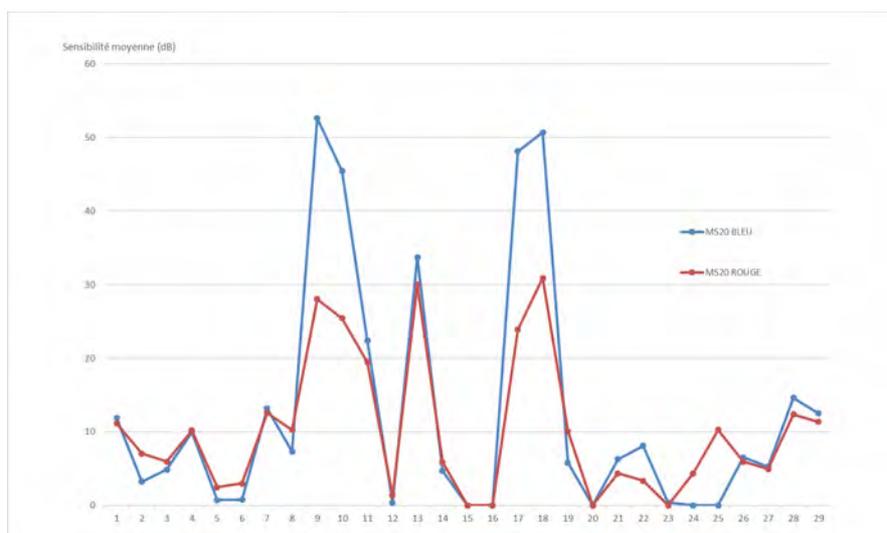


Figure 22 : représentation graphique des sensibilités moyennes des 20° du CV bleu et des 20° du CV rouge de 29 patients

Nous avons classé les patients en 3 sous-groupes selon la sensibilité moyenne totale du champ visuel bleu : 22 patients ont une sensibilité moyenne  $MS \leq 10$  dB, 3 patients entre 10 et  $\leq 20$  dB, et 5 patients ont une sensibilité moyenne  $MS > 20$  dB. L'analyse en sous-groupes avait pour but de déterminer si une atteinte fonctionnelle était en rapport avec des valeurs significativement différentes des variables anatomiques. Du fait du nombre insuffisant de patients, elle n'a pas pu être réalisée.

### *Relation structure (SD-OCT, cliché en autofluorescence) et fonction (AV et CVTG2)*

Il existe une corrélation forte statistiquement significative entre l'acuité visuelle et la longueur de la ligne ellipsoïde, ainsi qu'entre la sensibilité moyenne du champ visuel statique automatisé et l'aire de l'anneau hyperautofluorescent d'une part et la longueur de la ligne ellipsoïde d'autre part (Tableau 4 et figure 23).

Tableau 4 : Corrélations structure (OCT et autofluorescence) – fonction (AV et CVTG2).

	AV	MS30 TG2
AIRE	$r_s : -0,19$ (p 0,41)	$r_s : 0,7$ (p $8,2^{E-4}$ )
ERT	$r_s : -0,29$ (p 0,048)	$r_s : 0,43$ (p 0,003)
LEH	$r_s : -0,76$ (p $3,4^{E-7}$ )	$r_s : 0,72$ (p $2,7^{E-6}$ )

AV = acuité visuelle, MS30 TG2 = sensibilité moyenne du CVTG2, AIRE = aire de l'anneau hyperautofluorescent, ERT = épaisseur rétinienne totale, LEH = longueur horizontale de la ligne ellipsoïde

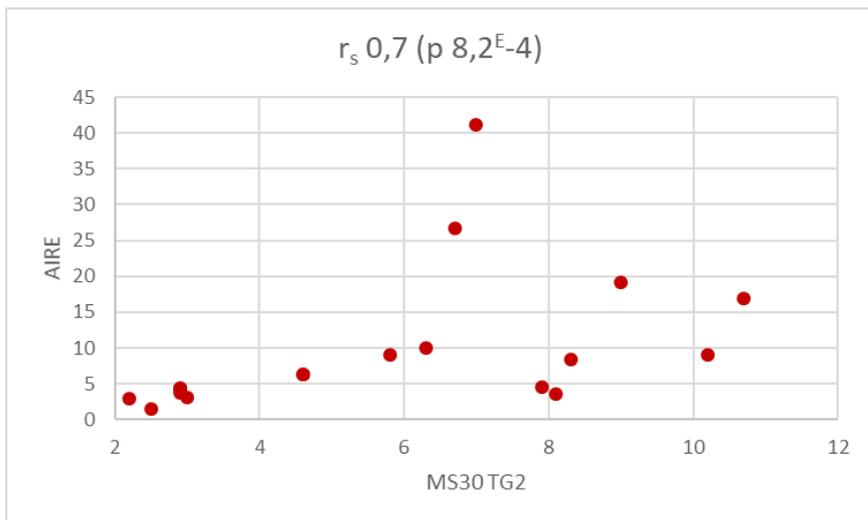
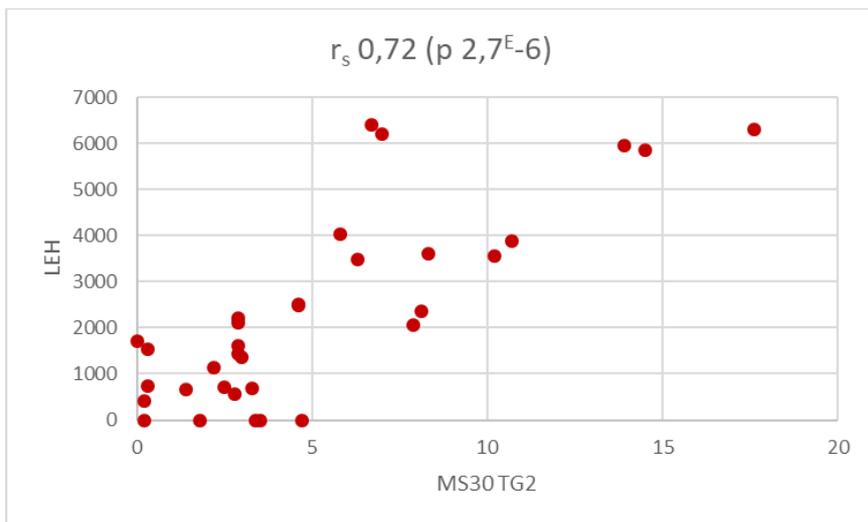
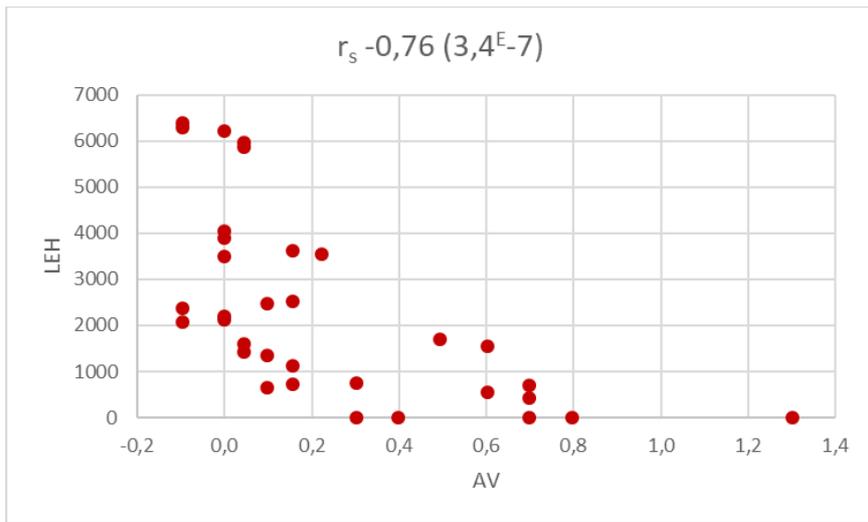


Figure 23 : corrélations structure (OCT et AF) et fonction (acuité visuelle et le champ visuel blanc/blanc)

*Les nuages de points illustrent les corrélations entre l'acuité visuelle et la longueur de la ligne ellipsoïde horizontale, entre la sensibilité moyenne du CVTG2 et la longueur de la ligne ellipsoïde horizontale et entre la sensibilité moyenne du CVTG2 et l'aire de l'anneau hyperautofluorescent.*

**Relation structure (SD-OCT, cliché en autofluorescence) et fonction (champ visuel bleu-rouge)**

En ce qui concerne le critère principal de jugement, c'est-à-dire l'analyse de la corrélation entre la fonctionnalité des bâtonnets (DSB, CFB, SMB) et l'aire de l'anneau hyperautofluorescent (AIRE), une corrélation forte statistiquement significative est mise en évidence (Tableau 5 et figure 24). Il en est de même pour la longueur de la ligne ellipsoïde aussi bien horizontale (LEH) que verticale (LEV). Une corrélation existe également avec l'épaisseur rétinienne totale (ERT) et l'épaisseur de la couche nucléaire externe (CNE) mais elle est moins forte. Paradoxalement, nous notons l'absence de corrélation significative entre le paramètre CFB et le diamètre horizontal externe de l'anneau hyperautofluorescent (HE), alors que celui-ci est corrélé au DSB et au SMB, et que le diamètre externe vertical est également corrélé à l'ensemble des paramètres de fonctionnalité.

**Tableau 5 : Tests de corrélation de Spearman entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et les examens anatomiques.**

	DSB	CFB	SMB
AIRE	<b><math>r_s : 0.76</math> (p 0,01)</b>	$r_s : 0.64$ (p 0,04)	<b><math>r_s : 0.76</math> (p 0,01)</b>
HE	<b><math>r_s : 0.72</math> (p 0,02)</b>	$r_s : 0.59$ (p 0,08)	<b><math>r_s : 0.76</math> (p 0,01)</b>
VE	<b><math>r_s : 0.95</math> (p &lt; 0,05)</b>	<b><math>r_s : 0.73</math> (p 0,02)</b>	<b><math>r_s : 0.91</math> (p &lt; 0,05)</b>
ERT	$r_s : 0.61$ (p 0,001)	$r_s : 0.6$ (p 0,002)	$r_s : 0.55$ (p 0,004)
CNE	$r_s : 0.47$ (p 0,02)	$r_s : 0.4$ (p 0,049)	$r_s : 0.46$ (p 0,02)
LEH	<b><math>r_s : 0.74</math> (p 0,0001)</b>	$r_s : 0.66$ (p 0,001)	$r_s : 0.69$ (p 5 <sup>E-4</sup> )
LEV	<b><math>r_s : 0.75</math> (p 9<sup>E-5</sup>)</b>	$r_s : 0.68$ (p 7 <sup>E-4</sup> )	$r_s : 0.69$ (p 5 <sup>E-4</sup> )

DSB = Somme des différences de sensibilité (bleu-rouge) des sites bâtonnets, CFB = Coefficient de fonctionnalité des bâtonnets en dB/site, SMB = Nombre de sites médiés par les bâtonnets, AIRE = aire de l'anneau hyperautofluorescent, HE = diamètre externe horizontal de l'anneau, VE = diamètre externe vertical de l'anneau, ERT = épaisseur rétinienne totale, CNE = épaisseur de la couche nucléaire externe, LEH = longueur horizontale de la ligne ellipsoïde, LEV = longueur verticale de la ligne ellipsoïde

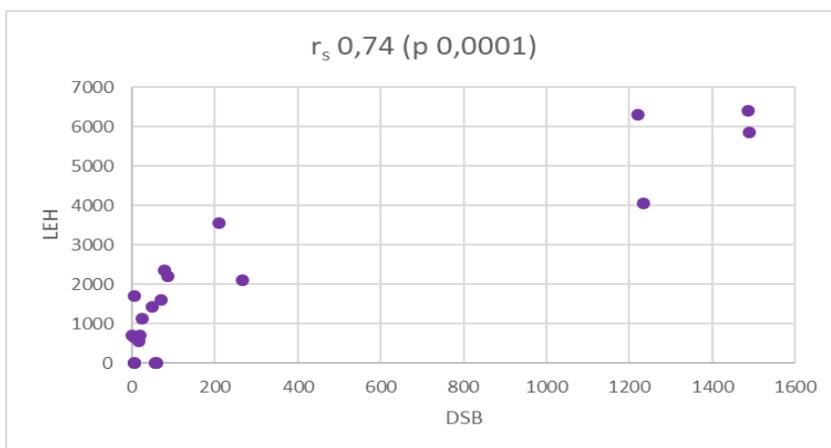
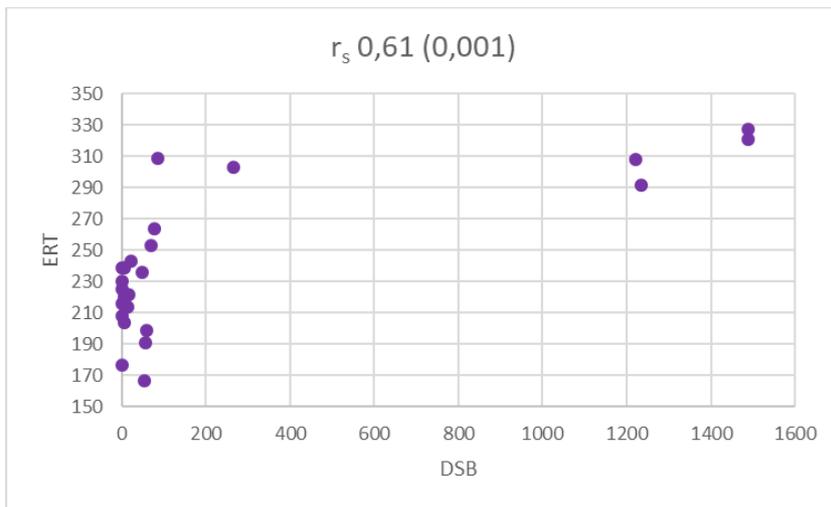
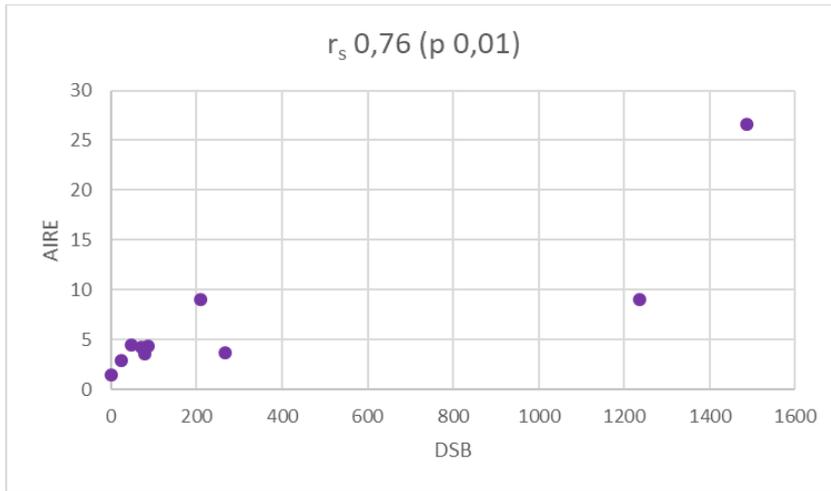
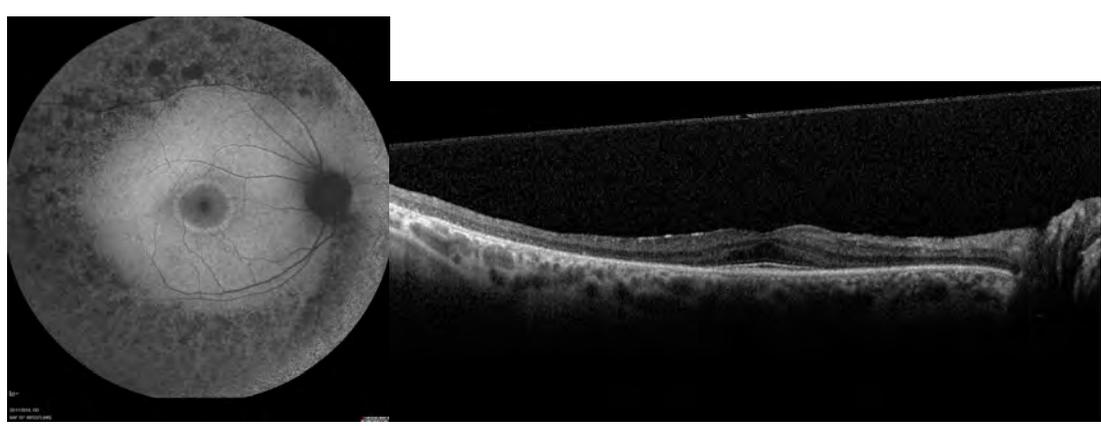
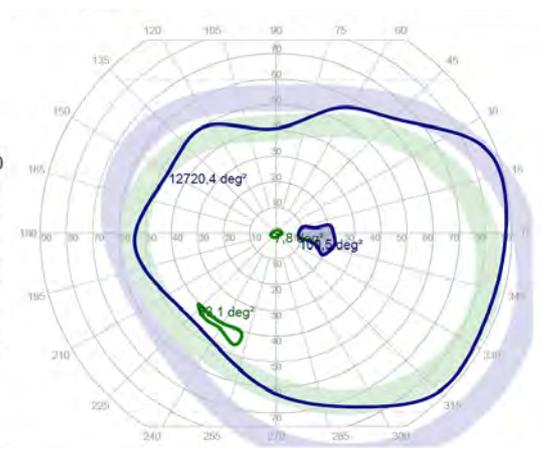
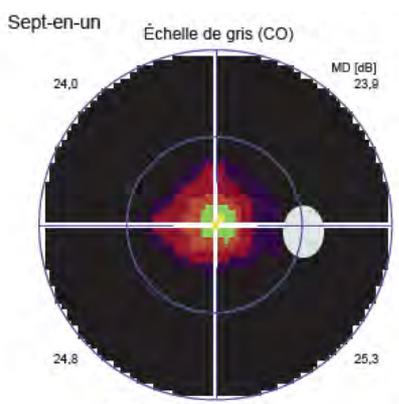
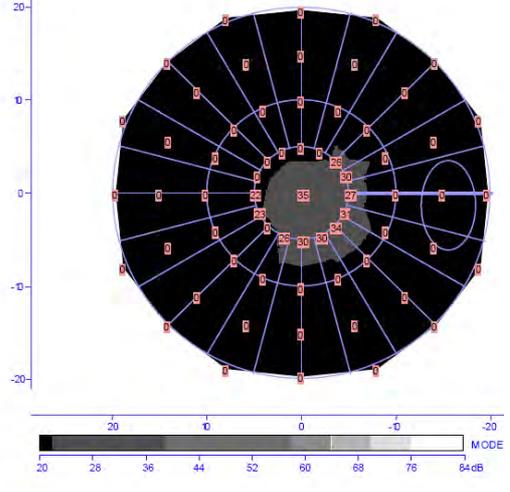
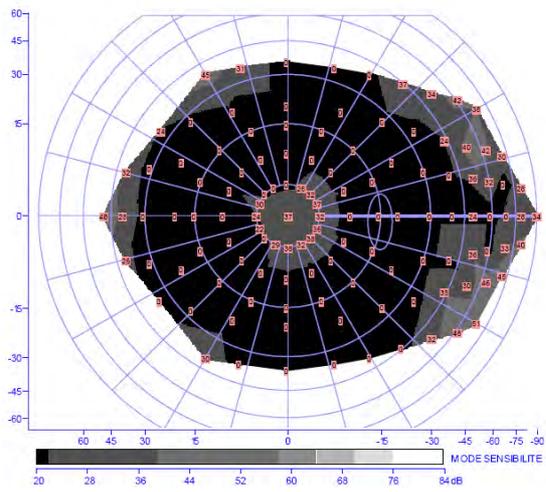


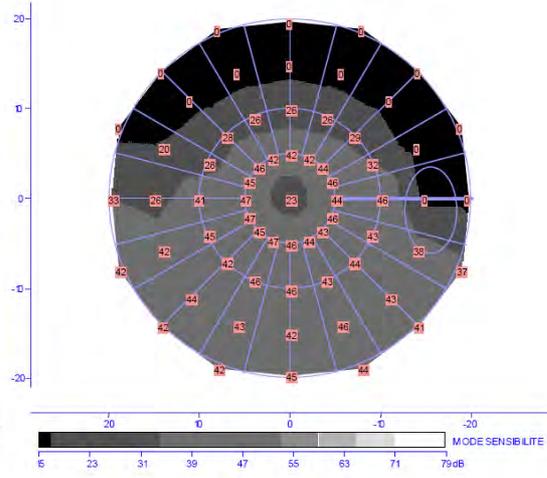
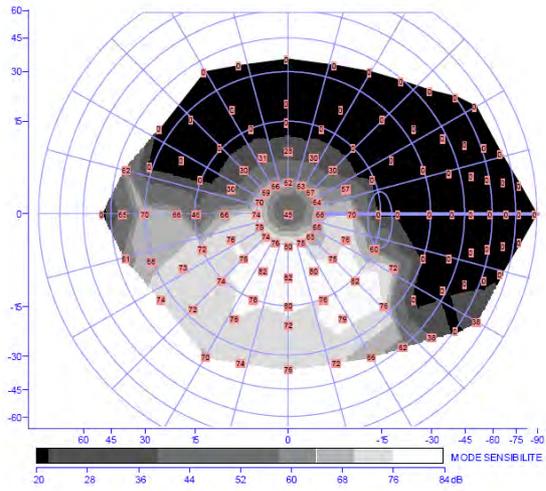
Figure 24 : corrélations entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et les examens OCT et autofluorescence

Les nuages de points illustrent les corrélations entre l'aire de l'anneau et le DSB, entre l'épaisseur rétinienne totale et le DSB, et entre la longueur de la ligne ellipsoïde horizontale et le DSB.

Les figures 25 et 26 permettent d'illustrer ces corrélations « structure-fonction ».

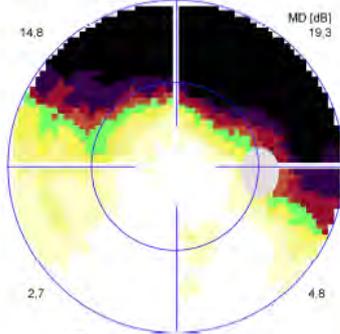


*Figure 25: 1<sup>er</sup> exemple illustrant les corrélations « structures-fonction ».*

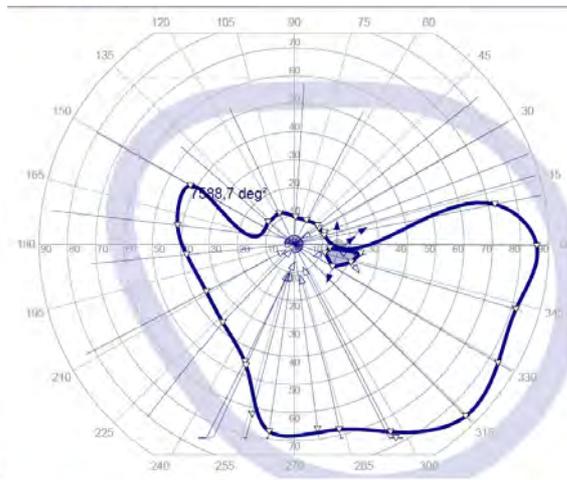


Sept-en-un

Échelle de gris (CO)



- 95.100
- 83.94
- 71.82
- 59.70
- 47.58
- 35.46
- 23.34
- 11.22
- 0.10



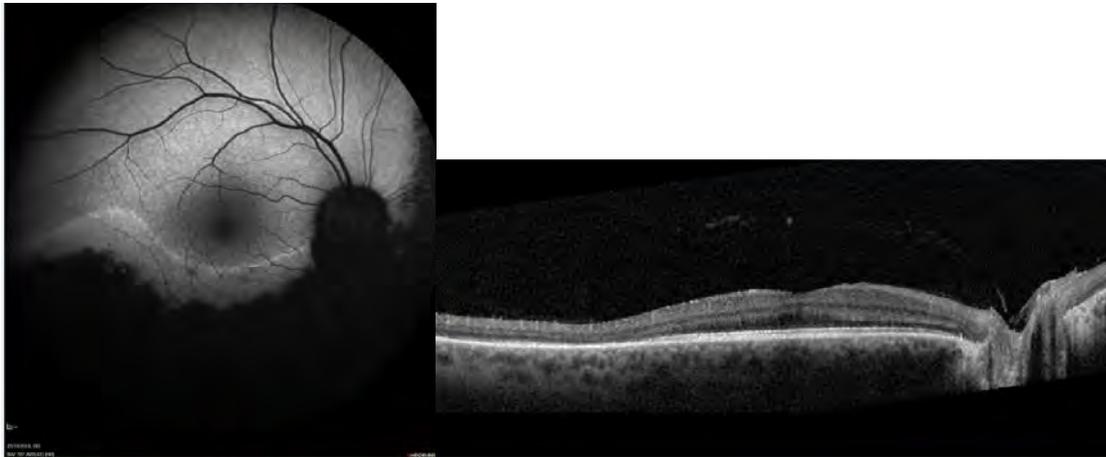
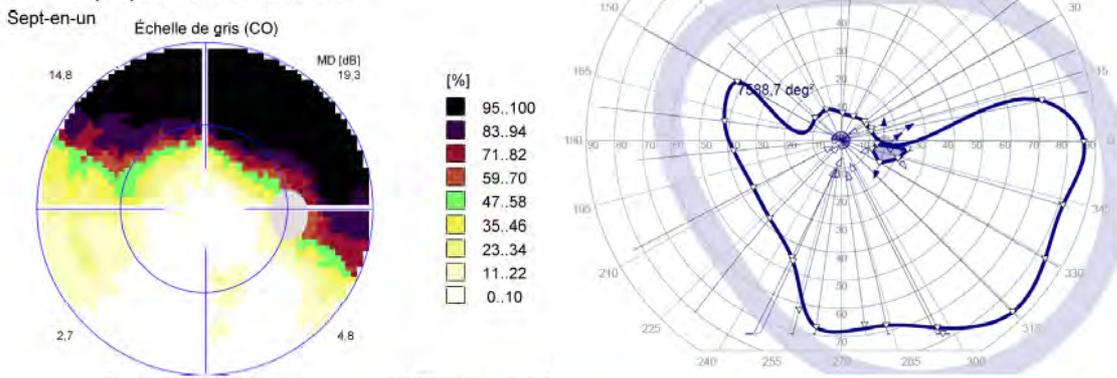


Figure 26 : 2<sup>ème</sup> exemple présentant les examens du même patient que l'Optos figure 11, dont l'atteinte prédomine dans le secteur inféronasal.

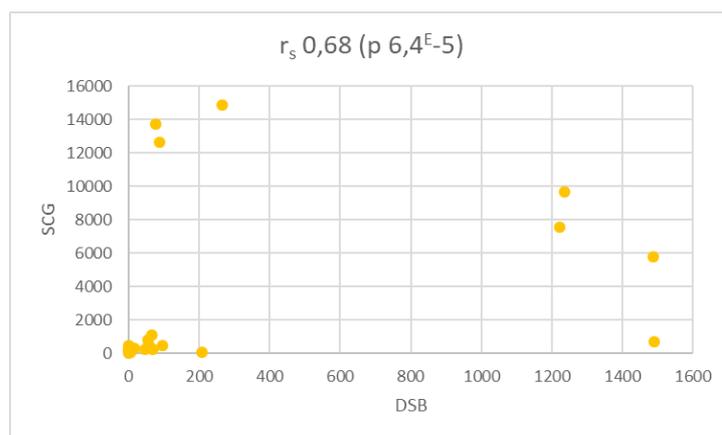
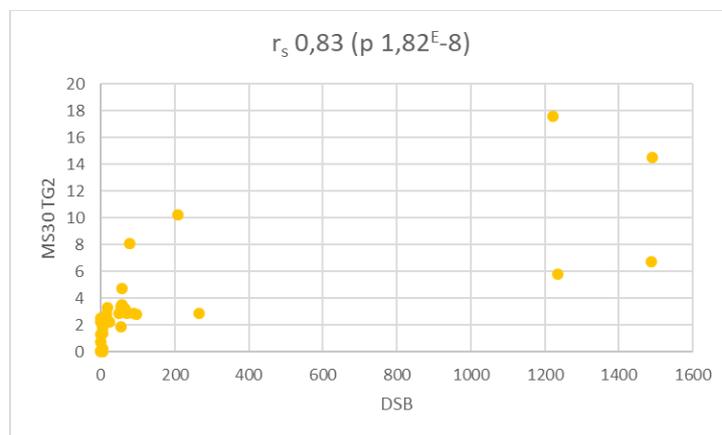
**Comparaison du champ visuel bleu-rouge aux autres examens fonctionnels (acuité visuelle, CVTG2 et champ visuel de Goldman)**

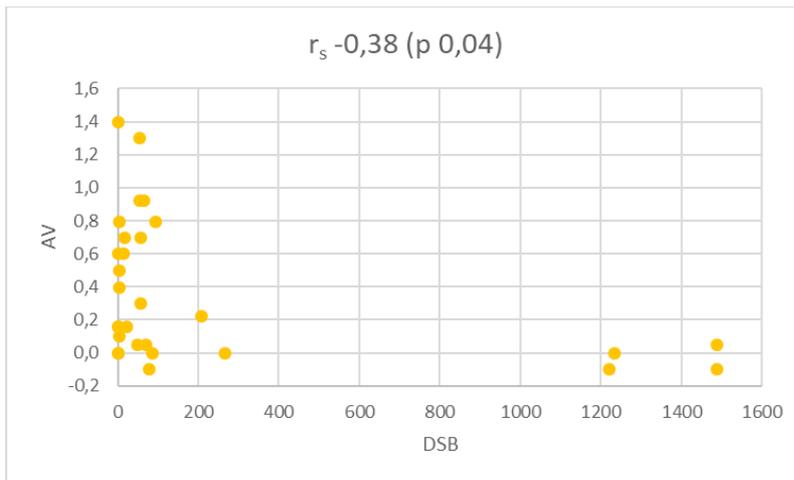
Nous avons voulu savoir si les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets obtenus avec le champ visuel bleu-rouge étaient corrélés aux examens fonctionnels dont nous disposons actuellement. Il existe donc une forte corrélation entre ces paramètres de fonctionnalité et la sensibilité moyenne des 30° du CVTG2 d'une part et le champ de vision central restant au Goldman d'autre part (Tableau 6 et figure 27). Par contre, la corrélation avec l'acuité visuelle est moyenne et à la limite de la significativité.

Tableau 6: Tests de corrélation de Spearman entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et les autres examens fonctionnels.

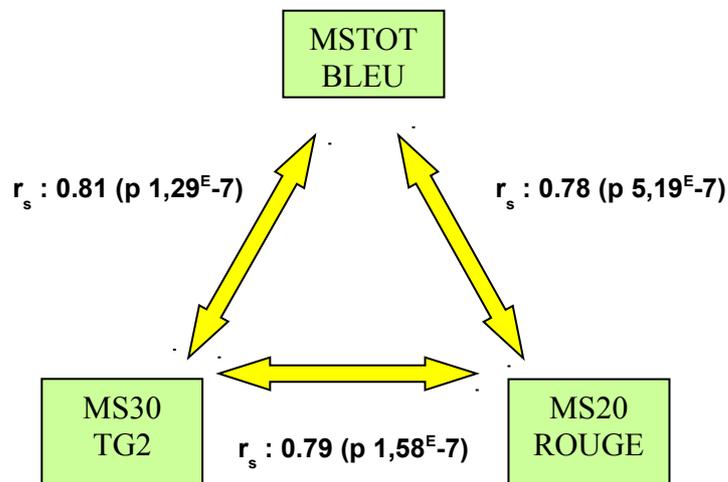
	DSB	CFB	SMB
SCG	$r_s : 0.68$ (p $6.4 \times 10^{-5}$ )	$r_s : \mathbf{0.73}$ (p $1.05 \times 10^{-5}$ )	$r_s : 0.65$ (p 0,0002)
AV	$r_s : -0.38$ (p 0,04)	$r_s : -0.32$ (p 0,09)	$r_s : -0.38$ (p 0,04)
MS30 TG2	$r_s : \mathbf{0.83}$ (p $1.82 \times 10^{-8}$ )	$r_s : \mathbf{0.72}$ (p $1.14 \times 10^{-5}$ )	$r_s : \mathbf{0.87}$ (p $8.9 \times 10^{-10}$ )

Figure 27 : représentation graphique des corrélations entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et les autres examens fonctionnels (ci-dessous)  
Les nuages de points représentent les corrélations entre la sensibilité moyenne du CVTG2 et le DSB, entre la surface centrale du Goldman et le DSB, et entre l'acuité visuelle et le DSB.





Par ailleurs, les corrélations sont également fortes entre les sensibilités moyennes des différents types de champ visuel : CVTG2, champ visuel bleu et champ visuel rouge (Figure 28 et 29). À surface visuelle testée identique, les sensibilités moyennes du champ visuel bleu et du champ visuel rouge sont supérieures à celle du CVTG2 (MS30 BLEU  $11,56 \pm 15,58$  versus MS30 TG2  $3,88 \pm 4,12$  et MS20 ROUGE  $10,6 \pm 9,38$  versus MS20 TG2  $5,46 \pm 5,06$ , test de Wilcoxon  $p < 0,05$ ).



**Figure 28: Tests de corrélation de Spearman entre les sensibilités moyennes de différents types de champs visuels.**

MSTOT BLEU = sensibilité moyenne totale du champ visuel bleu, MS30 TG2 = sensibilité moyenne du CVTG2 30°, MS20 ROUGE = sensibilité moyenne des 20° du champ visuel rouge

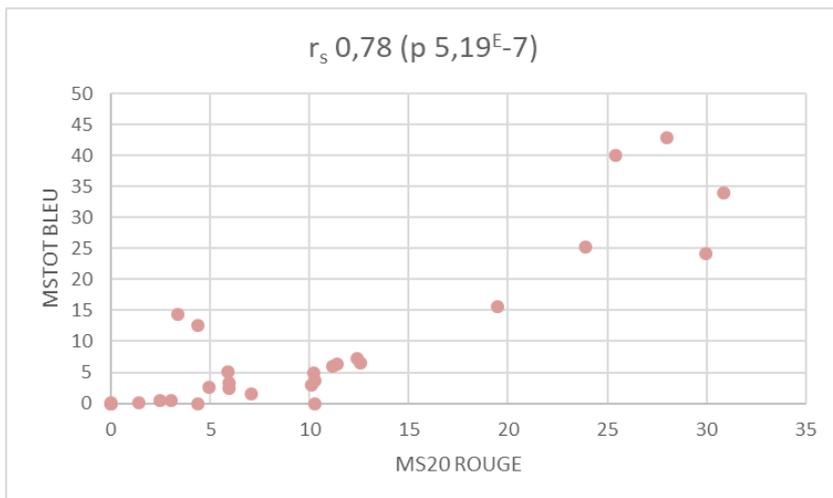
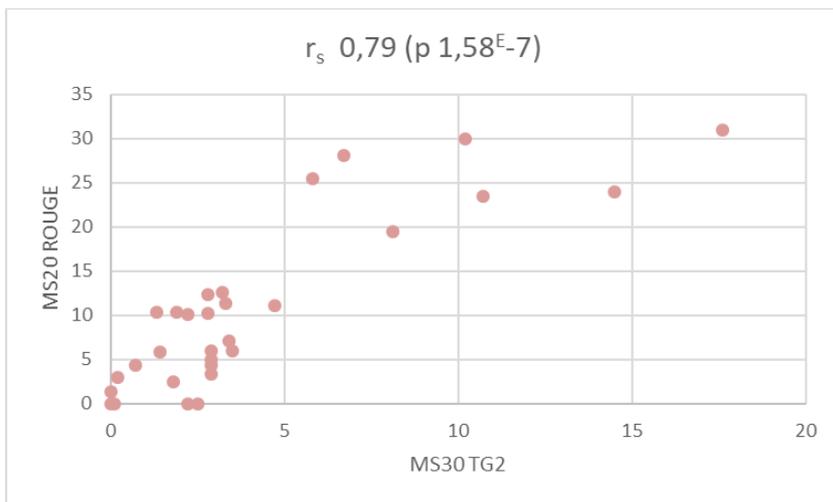
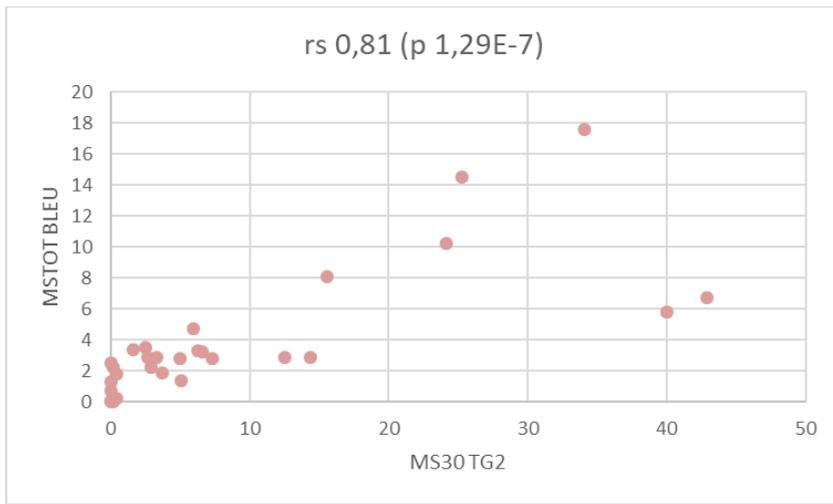


Figure 29 : corrélations entre le champ visuel bleu-rouge et le champ visuel blanc/blanc

*Les nuages de points représentent les corrélations entre la sensibilité moyenne totale du CV bleu et la sensibilité moyenne du CVTG2, entre la sensibilité moyenne du CV rouge et la sensibilité moyenne du CVTG2, entre la sensibilité moyenne totale du CV bleu et celle du CV rouge.*

## DISCUSSION

Nous avons réalisé cette étude afin de mettre en avant l'intérêt du champ visuel bleu-rouge chez des patients porteurs de rétinite pigmentaire en ce qui concerne l'état d'avancement de la maladie. Le champ visuel bleu-rouge permet d'explorer le fonctionnement des cellules rétiniennes en utilisant les différences de sensibilité spectrale des cônes et des bâtonnets. Avoir une évaluation fine de la fonctionnalité des bâtonnets, à l'aide d'un paramètre chiffré et reproductible, devient primordial au vu du nombre croissant d'essais cliniques dont les bâtonnets sont la cible thérapeutique. Il est nécessaire de connaître la fonctionnalité des cellules rétiniennes restantes mais aussi de savoir où elles se localisent dans la rétine. L'objectif principal de notre étude était de vérifier l'existence d'une corrélation entre l'atteinte fonctionnelle sur le champ visuel bleu-rouge et l'atteinte organique sur les clichés en autofluorescence. Les objectifs secondaires étaient de vérifier celle entre l'atteinte fonctionnelle sur le champ visuel bleu-rouge et l'atteinte organique sur l'OCT-SD, ainsi que de mettre en avant l'intérêt du champ visuel bicolore par rapport aux autres examens fonctionnels (champ visuel statique automatisé de 30°, champ visuel de Goldman et acuité visuelle).

Dans notre étude, la présence d'un anneau hyperautofluorescent bien délimité était retrouvée pour 44% des yeux seulement, ce qui est un peu inférieur aux données de la littérature (15,20,21) mais peut s'expliquer par le fait que 60 % des yeux inclus présentaient une rétinite pigmentaire de stade évolué. En effet, nous savons que l'évolution se fait vers une constriction puis une disparition de cet anneau, et son remplacement par une hypo-autofluorescence (19,21,23).

Comme déjà décrit dans la littérature (16–21), cet anneau représente une frontière entre la rétine fonctionnelle (à l'intérieur de l'anneau) et la rétine non fonctionnelle (à l'extérieur de l'anneau), frontière que nous avons retrouvée sur les OCT de nos patients. Nous mettons bien en évidence une corrélation entre l'aire de l'anneau et la longueur horizontale de la ligne ellipsoïde (coefficient de Spearman  $r_s$  de 0,92 avec  $p$  7,3E-8), la constriction de l'anneau s'associant à une diminution de la longueur de la ligne ellipsoïde. Et nous retrouvons aussi des corrélations positives entre l'épaisseur rétinienne totale et la longueur de la ligne ellipsoïde d'une part ( $r_s$  de 0,79 avec  $p$  5,7E-8) et l'aire de l'anneau d'autre part ( $r_s$  de 0,59 avec  $p$  0,05).

Du point de vue fonctionnel, une corrélation forte existe entre la taille de l'anneau hyperautofluorescent (AIRE) et la sensibilité moyenne du champ visuel central de 30° ( $r_s$  de 0,7 avec  $p$  8,2E-4), en accord avec les données de la littérature (16–21). Plus l'anneau est petit, plus l'altération du champ visuel est marquée et la fonction maculaire altérée. Des corrélations existent aussi entre le champ visuel central de 30° et la longueur de la ligne ellipsoïde d'une part ( $r_s$  de 0,72 avec  $p$  2,7E-6) et l'épaisseur rétinienne d'autre part ( $r_s$  de 0,43 avec  $p$  0,003). L'acuité visuelle, ne reflétant que les deux degrés centraux de la rétine, est longtemps conservée et n'est pas corrélée avec la taille de l'anneau. Néanmoins, elle est corrélée à la longueur de la ligne ellipsoïde ( $r_s$  de -0,76 avec  $p$  3,4E-7). La sensibilité moyenne du champ visuel 30° semble donc être la variable fonctionnelle la plus liée aux critères anatomiques et la plus pertinente initialement pour déceler une évolution. Mais lorsque la maladie arrive à un stade évolué, avec une disparition de l'anneau et un champ visuel très altéré, l'acuité visuelle pourrait prendre le relais. C'est le cas dans notre étude, où la majorité des patients avait un champ visuel central de 30° très altéré. Soixante-trois pourcents des yeux avaient en effet une sensibilité moyenne inférieure ou égale à 4 dB.

En ce qui concerne le champ visuel de Goldman, il nous a permis de mettre en évidence la présence d'un champ de vision périphérique pour 25 yeux (58 %), sous la forme d'îlots périphériques isolés pour neuf d'entre eux. Ainsi, si nous reprenons les examens des patients A et B de la figure 21, nous pouvons constater que leur champ visuel central de 30° semble similaire mais leur champ visuel de Goldman est bien différent. C'est pourquoi le champ visuel de Goldman garde toute sa place dans le suivi des patients atteints de rétinite pigmentaire.

Notre étude intègre une autre modalité fonctionnelle : l'évaluation de la fonctionnalité des cellules rétinienne restantes à l'aide d'un champ visuel bleu-rouge. Il s'agit d'un champ visuel statique automatisé réalisé en ambiance scotopique et pouvant tester la périphérie, contrairement au champ visuel statique de type Octopus. En utilisant la différence de sensibilité spectrale existant entre les bâtonnets et les cônes, il permet de localiser et de quantifier la fonction des bâtonnets. Nous avons déterminé trois facteurs de fonctionnalité : la somme des différences de sensibilité (bleu-rouge) des sites bâtonnets (DSB), le coefficient de fonctionnalité des bâtonnets (CFB) en dB/site et le pourcentage ou nombre de sites médiés par les bâtonnets (SMB). Nous obtenons un CFB à  $9,7 \pm 8,8$  dB/site avec un SMB à  $17,7 \pm 28,6$  %. La DSB moyenne est de  $229,4 \pm 466,1$  dB. Il est supposé que la sensibilité des bâtonnets soit similaire sur l'ensemble du champ visuel (8,10). Nous n'avons pas de sujet sain, mais si nous regardons

certains patients particuliers ayant une atteinte sectorielle, nous pouvons penser qu'un CFB normal serait aux environs de 30-35 dB/site.

Pour définir les sites médiés par les bâtonnets, nous avons utilisé la méthode expliquée par Bennett et al. (8). Dans leur étude, ils ont utilisé un champ visuel bicolore de type MEDMONT, avec des stimuli de longueurs d'onde 505 nm (luminance 12,58 cd/m<sup>2</sup>) et 625 nm (luminance 4,64 cd/m<sup>2</sup>), de durée 200 ms et de taille V. En condition scotopique, chez des sujets normaux, ils ont retrouvé une sensibilité moyenne aux stimuli bleus supérieure de 20 à 25 dB à celle aux stimuli rouges. En condition photopique (bâtonnets en mode saturé), la différence n'était plus que de l'ordre de 5 dB, les cônes étant aussi sensibles aux longueurs d'onde bleues qu'aux rouges. Ils ont attribué ces 5 dB à la différence de luminance entre les stimuli bleus et rouges. Et ils ont donc défini un site comme médié par les bâtonnets lorsque la sensibilité était d'au moins 5 dB plus élevée lors du stimulus bleu. Dans notre étude, la luminance est de 3,18 cd/m<sup>2</sup> pour les stimuli rouges mais aussi pour les stimuli bleus. Bien qu'il n'y ait pas de différence de luminance entre les deux types de stimuli, nous avons gardé cette différence seuil de 5 dB comme différence significative pour définir un site comme médié par les bâtonnets.

Parmi nos patients, dix ont un site dit médié par les bâtonnets au niveau de la fovéola, zone anatomiquement dépourvue de bâtonnets. Il peut s'agir d'une réponse des cônes. Parce que les cônes sont concentrés dans la fovéa, il est possible qu'une partie de la réponse à la lumière bleue dans les points centraux soit médiée par les cônes S, ayant une sensibilité spectrale dans les longueurs d'onde bleues. De plus, la grande taille du stimulus V (1,72°) favorise la stimulation d'un plus grand nombre de cônes et donc la probabilité de stimuler des cônes de type S. Mais ce résultat peut aussi être expliqué par une mauvaise qualité de fixation des patients qu'il serait possible d'analyser, les pertes de fixation et pertes d'attention faisant parties des données fournies par le logiciel. Dans leur étude, Bennett et al. n'ont pas étudié la réponse fovéolaire, ne nous permettant pas d'avoir un point de comparaison (8).

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre la sensibilité moyenne des 20 degrés centraux du champ visuel bleu et celle du champ visuel rouge (MS20 BLEU  $13 \pm 16,4$  dB versus MS20 ROUGE  $10,2 \pm 9,4$  dB, test de Wilcoxon  $p = 0,44$ ), ni entre la sensibilité moyenne totale du champ visuel bleu et celle du champ visuel rouge (MSTOT BLEU  $9,1 \pm 12,2$  dB versus MS20 ROUGE  $10,2 \pm 9,4$  dB, test de Wilcoxon  $p = 0,1$ ). Dans leur étude, Bennett et al. (8) retrouvaient pour leur groupe contrôle (10 sujets normaux) une sensibilité moyenne du champ visuel bleu supérieure à celle du champ visuel rouge (50 dB versus 30 dB). La différence de 20 dB était attribuée à l'activité des bâtonnets. Comme nous l'avons expliqué,

les bâtonnets ont leur sensibilité maximale aux longueurs d'onde bleues et ont 2 à 3 unités logarithmiques de plus de sensibilité à cette longueur d'onde que les cônes. Dans notre étude, l'absence de différence entre les sensibilités moyennes du champ visuel bleu et rouge concorde avec le fait que les rétinites pigmentaires étudiées étaient majoritairement de stade évolué, et donc avec une fonction des bâtonnets très altérée. Par ailleurs, les sensibilités moyennes sont basses. Nous pouvons donc supposer que la fonction des cônes est elle aussi probablement altérée. Nous pourrions confirmer cette hypothèse en reprenant les résultats des électrorétinogrammes de nos patients, résultats qui ne faisaient pas partie des données analysées dans cette étude.

Nous avons étudié la corrélation structure – fonction du champ visuel bicolore, c'est-à-dire entre les trois paramètres de fonctionnalité issus du champ visuel bleu-rouge et des paramètres anatomiques issus des clichés OCT et en autofluorescence (Tableau 5 et figure 24). Ainsi, à l'instar du champ visuel statique central de 30°, les paramètres de fonctionnalités sont corrélés positivement avec la taille de l'anneau hyperautofluorescent, la longueur de la ligne ellipsoïde et de façon plus modérée avec l'épaisseur rétinienne. Cette corrélation structure-fonction est bien illustrée par le patient des figures 11, 13, 14 et 26 qui présente une atteinte sectorielle inféro-nasale. Paradoxalement, nous avons noté l'absence de corrélation significative entre le paramètre CFB et le diamètre horizontal externe de l'anneau hyperautofluorescent (HE), alors que celui-ci est corrélé au DSB et au SMB, et que le diamètre externe vertical est également corrélé à l'ensemble des paramètres de fonctionnalité. Il peut s'agir d'un manque de puissance de notre étude.

Enfin, nous avons comparé le champ visuel bleu-rouge aux examens fonctionnels dont nous disposons actuellement. Comme il était attendu, la corrélation avec l'acuité visuelle est moyenne et à la limite de la significativité, confirmant qu'elle n'est pas un bon outil pour évaluer la fonction visuelle des patients ayant une rétinite pigmentaire. Des corrélations sont retrouvées entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et la sensibilité moyenne des 30° du CVTG2 d'une part et le champ de vision central restant au Goldman d'autre part (Tableau 6 et figure 27). Par ailleurs, les sensibilités moyennes des différents types de champ visuel sont corrélées entre elles : CVTG2, champ visuel bleu et champ visuel rouge. À surface visuelle testée identique, les sensibilités moyennes du champ visuel bleu et du champ visuel rouge sont supérieures à celle du CVTG2 (MS30 BLEU  $11,56 \pm 15,58$  dB versus MS30 TG2  $3,88 \pm 4,12$  dB ; et MS20 ROUGE

10,6 ± 9,4 dB versus MS20 TG2 5,46 ± 5,06 dB, test de Wilcoxon  $p < 0,05$ ). Mais cela ne signifie pas que le champ visuel bleu-rouge soit plus performant pour détecter la sensibilité rétinienne que le CVTG2. La sensibilité moyenne d'un champ visuel représente la moyenne de toutes les valeurs de sensibilité rétinienne mesurées et est exprimée en dB. La fréquence de réponse d'un patient est fonction de la luminance du test. Quand la luminance augmente, la fréquence des réponses augmente progressivement. Le seuil de sensibilité correspond au niveau de luminance pour lequel on obtient 50% de réponse. Le seuil le plus faible (0 dB) correspond à la luminance de test la plus élevée. Il est difficile de comparer les sensibilités moyennes de différents champs visuels car les échelles de sensibilité en dB sont des échelles relatives. Autrement dit, la référence 0 dB est variable d'un appareil à l'autre. Pour les appareils Métrovision, la référence 0 dB est fixée pour 318 cd/m<sup>2</sup> photopique (comme le Goldman) alors que pour le Humphrey par exemple, elle est fixée à 3180 cd/m<sup>2</sup>. Les valeurs de sensibilité pour un niveau de luminance équivalent sont donc 10 dB plus élevés avec le Humphrey. Pour l'Octopus, la référence 0 dB est fixée pour 1270 cd/m<sup>2</sup>. Par ailleurs, à cette échelle de sensibilité relative, s'ajoutent des différences dans les paramètres de stimulation entre le champ visuel statique blanc/blanc et le champ visuel bleu-rouge. Premièrement, comparons la taille du stimulus. Pour le champ visuel blanc/blanc, elle est de III (26 minutes d'arc), donc plus petite que pour le champ visuel bleu-rouge où elle est de V (103 minutes d'arc). Le champ récepteur d'un neurone du système visuel est la portion de la rétine qui, lorsqu'on présente un stimulus lumineux en son sein, modifie l'activité de ce neurone. Au niveau de la rétine centrale, les champs récepteurs sont petits afin de favoriser la discrimination spatiale. Quand la taille du stimulus augmente, le nombre de champs récepteurs activés augmente. Cette sommation spatiale augmente donc la sensibilité rétinienne. Deuxièmement, comparons la durée du stimulus. Elle est de 100 ms pour le blanc/blanc et de 200 ms pour le bleu-rouge. Les stimuli sont donc plus grands et présentés plus longtemps pour le champ visuel bleu-rouge que pour le champ visuel blanc/blanc. Intuitivement, nous pouvons penser qu'un patient percevra plus facilement un stimulus de grande taille et de durée plus longue. Ceci peut donc contribuer au fait que les sensibilités moyennes des champs visuels bleu et rouge soient plus élevées que celle du CVTG2.

Réalisé en ambiance scotopique, le champ visuel bleu-rouge permet d'explorer le fonctionnement des cellules rétinienne, en distinguant les bâtonnets des cônes. Il donne une évaluation chiffrée de la fonctionnalité des bâtonnets et permet donc de localiser les zones de la rétine où les bâtonnets sont encore fonctionnels, au niveau de la rétine centrale mais aussi de la

rétine périphérique. Également corrélé aux paramètres anatomiques, il semble donc un bon outil pour évaluer la fonction visuelle des patients ayant une rétinite pigmentaire. Les avantages du champ visuel bleu-rouge par rapport au CVTG2 sont sa réalisation en ambiance scotopique permettant d'étudier la fonction des bâtonnets et son analyse du champ visuel périphérique. Sur cette seule étude, nous ne pouvons pas affirmer sa supériorité par rapport au CVTG2 en ce qui concerne l'état d'avancement de la maladie. Comme nous l'avons expliqué précédemment, nous ne pouvons pas les comparer en termes de sensibilité moyenne. En ce qui concerne les corrélations anatomo-fonctionnelles, ils sont similaires. Il serait intéressant de regarder si les patients ayant un CVTG2 éteint ont encore des réponses analysables sur le champ visuel bleu-rouge, afin de savoir s'il est plus performant dans le suivi des rétinites pigmentaires de stade évolué. Par ailleurs, même s'il explore aussi la périphérie, il est difficile de comparer le champ bicolore avec le champ visuel de Goldman. Il serait intéressant de savoir si l'analyse périphérique du champ visuel bicolore est cohérente avec l'isoptère V1 du champ visuel de Goldman.

Une des limites de cette étude est la petite taille de son effectif. Nous espérons inclure 30 à 45 patients, en ayant de 10 à 15 patients pour chacun des sous-groupes. Mais pour des raisons logistiques (mise à disposition de la machine, manque de personnel, matériel en panne...) et de temps (durée des examens, période d'inclusion brève...), nous n'avons pu inclure qu'un effectif réduit de 24 patients. Nous n'avons donc pas pu réaliser l'analyse en sous-groupes qui devait nous permettre de savoir si une atteinte fonctionnelle sur le champ visuel bleu-rouge était en rapport avec des valeurs significativement différentes des variables anatomiques.

En ce qui concerne sa fiabilité et sa reproductibilité, le champ visuel bleu-rouge reste un examen subjectif, nécessitant attention concentration et coopération du patient. Il peut être affecté par la fatigue ou le stress, d'autant que la procédure est plutôt longue. En plus de la phase d'adaptation à l'obscurité, l'examen dure de  $17 \pm 10$  min pour le champ visuel bleu et de  $11 \pm 4$  min pour le champ visuel rouge alors qu'il dure moins de 5 min pour un champ visuel statique central. Une surveillance constante, des instructions aux participants par du personnel qualifié sont nécessaires pour obtenir un examen fiable. Il faudrait évaluer la fiabilité de cet examen en étudiant la variabilité des réponses sur deux examens successifs.

Nous sommes également limités dans l'exploitation des résultats du fait de l'absence de base normative. Il faudrait que ce champ visuel soit réalisé par des sujets sains (« groupe

contrôle normal ») afin d'avoir des valeurs normatives des sensibilités moyennes du champ visuel rouge et du champ visuel bleu. Nous pourrions savoir si les valeurs de sensibilité varient en fonction du site stimulé. Selon certains auteurs (8,10), la sensibilité aux stimuli bleus de sujets normaux serait globalement uniforme sur l'ensemble du champ visuel, allant de 42 à 57 dB, sauf au niveau du point de fixation où elle serait plus basse. Dans notre étude, en nous basant sur le champ visuel bleu-rouge de patients ayant une atteinte sectorielle, nous pouvons estimer que la sensibilité aux stimuli bleus serait de l'ordre de 60 à 75 dB. Par ailleurs, nous pourrions également chercher à savoir s'il existe une différence de sensibilité entre les cônes centraux fovéolaire et périphérique ; ou bien encore s'il existe une différence de sensibilité entre le champ visuel bleu inférieur et supérieur (la sensibilité du champ visuel inférieur serait meilleure du fait d'une concentration plus importante de rhodopsine dans la rétine supérieure (8)).

Une des difficultés dans le suivi des patients atteints de rétinite pigmentaire est de savoir si la dégradation du champ visuel statique central est liée à la progression de la maladie ou bien par exemple à la progression d'une cataracte et s'il y a donc une indication chirurgicale. Nous savons que la sensibilité spectrale des cônes et des bâtonnets peut être modifiée par les structures intraoculaires comme le cristallin (cristallin clair, aphaque, pseudophaque, cataracte). Il pourrait être intéressant de faire une étude comparant trois groupes de patients (cristallin clair, pseudophaque et cataracte) et de voir si le champ visuel bleu-rouge peut permettre de différencier les altérations du champ visuel liées à la cataracte de celles liées à la progression de la maladie.

## CONCLUSION

Avoir une évaluation fine de la fonctionnalité des bâtonnets, à l'aide d'un paramètre chiffré et reproductible, devient primordial au vu du nombre croissant d'essais cliniques dont les bâtonnets sont la cible thérapeutique. Le champ visuel bleu-rouge permet de connaître la fonctionnalité et la localisation des cellules rétiniennes restantes en distinguant les bâtonnets des cônes et en analysant la rétine centrale et périphérique. Bien corrélé aux examens anatomiques, il semble donc être un bon outil pour évaluer la fonction visuelle des patients ayant une rétinite pigmentaire. D'autres études sont nécessaires afin notamment d'établir une base de données chez des sujets sains, d'analyser les résultats dans une large cohorte de patients représentative de l'ensemble des stades de rétinite pigmentaire ; et d'en suivre l'évolution afin d'étudier les variabilités inter- et intra-individuelles.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 11 oct 2006;1:40.
2. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet Lond Engl.* 18 nov 2006;368(9549):1795-809.
3. Meunier I. Hérédogénérescences rétinienne. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2012.
4. Bainbridge JWB, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 14 mai 2015;372(20):1887-97.
5. Cideciyan AV, Aleman TS, Boye SL, Schwartz SB, Kaushal S, Roman AJ, et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 sept 2008;105(39):15112-7.
6. Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR, Visel M, Yin L, Merigan WH, et al. In vivo-directed evolution of a new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous. *Sci Transl Med.* 12 juin 2013;5(189):189ra76.
7. Hasegawa T, Muraoka Y, Ikeda HO, Tsuruyama T, Kondo M, Terasaki H, et al. Neuroprotective efficacies by KUS121, a VCP modulator, on animal models of retinal degeneration. *Sci Rep.* 09 2016;6:31184.
8. Bennett LD, Klein M, Locke KG, Kiser K, Birch DG. Dark-Adapted Chromatic Perimetry for Measuring Rod Visual Fields in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Transl Vis Sci Technol.* juill 2017;6(4):15.
9. Birch DG, Wen Y, Locke K, Hood DC. Rod sensitivity, cone sensitivity, and photoreceptor layer thickness in retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 9 sept 2011;52(10):7141-7.
10. McGuigan DB, Roman AJ, Cideciyan AV, Matsui R, Gruzensky ML, Sheplock R, et al. Automated Light- and Dark-Adapted Perimetry for Evaluating Retinitis Pigmentosa: Filling a Need to Accommodate Multicenter Clinical Trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 01 2016;57(7):3118-28.
11. Sayo A, Ueno S, Kominami T, Nishida K, Inooka D, Nakanishi A, et al. Longitudinal study of visual field changes determined by Humphrey Field Analyzer 10-2 in patients with Retinitis Pigmentosa. *Sci Rep.* 27 nov 2017;7(1):16383.
12. Ogino K, Otani A, Oishi A, Kurimoto M, Sekiya T, Yoshimura N. Concentric division of 10° visual field tests in retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* mai 2013;57(3):268-74.
13. Fishman GA, Bozbeyoglu S, Massof RW, Kimberling W. Natural course of visual field loss in patients with Type 2 Usher syndrome. *Retina Phila Pa.* juin 2007;27(5):601-8.

14. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Alexander KR, Derlacki DJ. Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. mars 1997;104(3):460-5.
15. Sujirakul T, Lin MK, Duong J, Wei Y, Lopez-Pintado S, Tsang SH. Multimodal Imaging of Central Retinal Disease Progression in a 2-Year Mean Follow-up of Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. oct 2015;160(4):786-798.e4.
16. Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA, Fitzke FW, Bird AC, Webster AR, et al. Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol*. avr 2006;90(4):472-9.
17. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, Bird AC, Webster AR, Moore AT, et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. mars 2008;116(2):79-89.
18. 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.
19. 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 Phila Pa*. août 2009;29(7):1025-31.
20. 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.
21. Le Lez ML, Halfon J. *Autofluorescence du fond d'oeil*. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2015.
22. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye Lond Engl*. 1995;9 ( Pt 6):763-71.
23. 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):718-27, 727.e1-2.
24. Tee JJJ, Kalitzeos A, Webster AR, Peto T, Michaelides M. QUANTITATIVE ANALYSIS OF HYPERAUTOFLUORESCENT RINGS TO CHARACTERIZE THE NATURAL HISTORY AND PROGRESSION IN RPGR-ASSOCIATED RETINOPATHY. *Retina Phila Pa*. 6 oct 2017;
25. Vámos R, Tátrai E, Németh J, Holder GE, DeBuc DC, Somfai GM. The structure and function of the macula in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 28 oct 2011;52(11):8425-32.
26. 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 Phila Pa*. févr 2012;32(2):349-57.

27. Robson AG, Lenassi E, Saihan Z, Luong VA, Fitzke FW, Holder GE, et al. Comparison of fundus autofluorescence with photopic and scotopic fine matrix mapping in patients with retinitis pigmentosa: 4- to 8-year follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 14 sept 2012;53(10):6187-95.
28. Hood DC, Ramachandran R, Holopigian K, Lazow M, Birch DG, Greenstein VC. Method for deriving visual field boundaries from OCT scans of patients with retinitis pigmentosa. *Biomed Opt Express.* 5 avr 2011;2(5):1106-14.
29. 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.
30. Birch DG, Locke KG, Felius J, Klein M, Wheaton DKH, Hoffman DR, et al. Rates of decline in regions of the visual field defined by frequency-domain optical coherence tomography in patients with RPGR-mediated X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* avr 2015;122(4):833-9.
31. Rangaswamy NV, Patel HM, Locke KG, Hood DC, Birch DG. A comparison of visual field sensitivity to photoreceptor thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* août 2010;51(8):4213-9.
32. Asahina Y, Kitano M, Hashimoto Y, Yanagisawa M, Murata H, Inoue T, et al. The structure-function relationship measured with optical coherence tomography and a microperimeter with auto-tracking: the MP-3, in patients with retinitis pigmentosa. *Sci Rep.* 17 nov 2017;7(1):15766.
33. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2 juill 2018;59(8):3469-75.
34. Takahashi VKL, Takiuti JT, Jauregui R, Lima LH, Tsang SH. Structural disease progression in PDE6-associated autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet.* oct 2018;39(5):610-4.
35. Lima LH, Zett C, Kniggendorf V, Marianelli B, de Carvalho RAP, Farah ME, et al. Progressive expansion of the hyperautofluorescent ring in cone-rod dystrophy patients. *Ophthalmic Genet.* août 2018;39(4):492-9.
36. Hood DC, Lazow MA, Locke KG, Greenstein VC, Birch DG. The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 5 janv 2011;52(1):101-8.
37. Fischer MD, Fleischhauer JC, Gillies MC, Sutter FK, Helbig H, Barthelmes D. A new method to monitor visual field defects caused by photoreceptor degeneration by quantitative optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* août 2008;49(8):3617-21.
38. Wen Y, Klein M, Hood DC, Birch DG. Relationships among multifocal electroretinogram amplitude, visual field sensitivity, and SD-OCT receptor layer thicknesses in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* févr 2012;53(2):833-40.

39. Marchandise X, Ducassou D, Collège national des enseignants de biophysique et de médecine nucléaire (France), éditeurs. Biophysique: pour les sciences de la vie et de la santé: [le manuel de référence]. Sophia-Antipolis: Omniscience; 2007. 1079 p. (PCEM PCEP/LICENCE).
40. Rigaudière F, Le Gargasson J-F. Explorations électrophysiologiques sensorielles : électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels. EMC - Ophtalmol. janv 2007;4(1):1-23.
41. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. Ophthalmology. août 2014;121(8):1572-8.
42. Liu G, Liu X, Li H, Du Q, Wang F. Optical Coherence Tomographic Analysis of Retina in Retinitis Pigmentosa Patients. Ophthalmic Res. 2016;56(3):111-22.
43. Wald G. HUMAN VISION AND THE SPECTRUM. Science. 29 juin 1945;101(2635):653-8.

## ANNEXE 1 : LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS



**Note d'information pour la participation à la recherche**  
**« Evaluation du champ visuel bicolore dans les rétinites pigmentaires. Analyse multimodale dans les dystrophies rétinienne héréditaires: corrélation structure (OCT raster, cliché en auto fluorescence) et fonction rétinienne (champ visuel bleu / rouge) »**

**Titre abrégé : « DIOR »**

**Promoteur : CHU de Nantes**

### **Investigateur**

Nom : Dr Le Meur

Service : Département d'Ophtalmologie

Adresse : Hôtel Dieu 1, place Alexis Ricordeau 44 093 Nantes cedex

Téléphone : 02 40 08 36 01

### **Promoteur de la recherche**

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES

Principaux contacts : **Secrétariat du Département Promotion**

Téléphone : 02 53 48 28 35

**Ce document est remis à la personne participant à la recherche**  
**Un exemplaire est conservé dans le dossier médical**

Madame, Monsieur,

Le Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes souhaite mener une recherche dont il est le promoteur (c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise). Les dystrophies rétinienne héréditaires, dans leur forme classique « rétinite pigmentaire », sont des pathologies de la rétine caractérisées par l'atteinte dégénérative d'un type de cellules rétinienne appelées bâtonnets. Ce sont des photorécepteurs impliqués dans la transmission du signal lumineux.

☛ La dégénérescence rétinienne est progressive et peut aboutir à une baisse d'acuité visuelle par l'atteinte secondaire du 2e type de photorécepteurs que sont les cônes.

☛ C'est une maladie génétique à transmission variable. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pour cette pathologie mais de nombreux essais cliniques sont en cours. Il est possible d'évaluer la fonction des bâtonnets et celle des cônes par la réalisation d'un champ visuel bleu rouge.

## Objectif de l'étude

☛ Ainsi, cette étude permettra d'étudier les corrélations existantes entre l'atteinte fonctionnelle sur le champ visuel bleu rouge et l'atteinte organique sur l'OCT et l'auto fluorescence chez des patients porteurs de rétinopathie pigmentaire afin de faire ressortir la pertinence du champ visuel bleu rouge en ce qui concerne l'état d'avancement de la maladie.

☛ Le champ visuel bicolore est un examen simple et non invasif, de réalisation similaire au champ visuel statique classique. Il se différencie par sa durée car il comprend la réalisation d'un champ visuel bleu et d'un champ visuel rouge pour chaque œil, ainsi que d'un temps d'adaptation à l'obscurité. Cette nouvelle technique présente l'avantage de pouvoir tester la fonction des bâtonnets et des cônes contrairement au champ visuel classique.

☛ Connaître l'apport du champ visuel bicolore dans les dystrophies rétiniennes héréditaires permettra de savoir quel est le degré d'atteinte d'un patient à l'aide d'examens indolores et non invasifs. Cette étude permettra aussi de savoir quelle est la place du champ visuel bicolore dans le suivi de ces patients.

☛ A l'heure actuelle où des essais de thérapie génique voient le jour, il est essentiel de connaître facilement la fonctionnalité des cellules rétiniennes restantes d'un patient afin de savoir si les traitements proposés pourront avoir un effet bénéfique pour lui.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge. La participation à cette étude n'entraînera pas de visites supplémentaires ni de modification des examens réalisés. Lors de la consultation de suivi habituel, seront réalisés une mesure de l'acuité visuelle, un champ visuel bicolore, un OCT raster et une auto-fluorescence. Le but est d'avoir une analyse à la fois fonctionnelle (acuité visuelle et champs visuel) et organique (clichés de la rétine OCT et auto-fluorescence) de la maladie. Ce sont des examens simples et indolores.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec le CIC BT équipe ophtalmologique en France.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de l'ophtalmologie et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouveaux traitements chirurgicaux ou thérapeutiques.

L'investigateur pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter

vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Ces données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de l'investigateur dont les coordonnées se trouvent au début de ce document. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche.

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous pouvez retirer votre consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer votre faculté d'opposition à tout moment.

Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document:

Cette étude est conforme à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée. Cette étude a reçu une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée.

- Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Dans ce cas, les données obtenues avant que votre consentement n'ait été retiré pourront être utilisées, sauf opposition expresse de votre part. Les données recueillies après le retrait de votre consentement ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

- Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

L'investigateur qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

## ANNEXE 2 : LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Variation de la probabilité d'absorption des photons de niveaux lumineux scotopiques par la rhodopsine, en fonction de leurs longueurs d'onde (39,40.)</i> .....	10
<i>FIGURE 2 : VARIATION DE LA PROBABILITÉ D'ABSORPTION DES PHOTONS DE NIVEAUX LUMINEUX PHOTOPIQUES PAR LES TROIS PHOTOPIGMENTS DE CÔNES S, M ET L, EN FONCTION DE LEURS LONGUEURS D'ONDE (39,40).</i> .....	11
<i>FIGURE 3 : EXEMPLE DE CHAMP VISUEL STATIQUE AUTOMATISÉ CVTG2 D'UN ŒIL DROIT AVEC DÉLIMITATION DES DIFFÉRENTES SURFACES VISUELLES (2°, 4°, 8°, 12°, 16° ET 20°).</i> .....	13
<i>FIGURE 4 : CHAMP VISUEL DE GOLDMAN DE L'ŒIL DROIT DU MÊME PATIENT QUE FIGURE 3.</i> .....	14
<i>FIGURE 5 : CLICHÉS EN AUTOFLUORESCENCE D'UN ŒIL DROIT.</i> .....	15
<i>FIGURE 6 : COUPE OCT MACULAIRE HORIZONTALE DE L'ŒIL DROIT DU MÊME PATIENT QUE SUR LA FIGURE 5, AVEC MESURE MANUELLE DE LA LONGUEUR DE LA LIGNE ELLIPSOÏDE.</i> .....	16
<i>FIGURE 7 : IMAGE SD-OCT (HEIDELBERG SPECTRALIS) D'UNE RÉTINE NORMALE AVEC LA NOMENCLATURE DE SES DIFFÉRENTES COUCHES D'APRÈS INTERNATIONAL NOMENCLATURE FOR OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY PANEL. L'IMAGE EST ISSUE DE STAURENGHI ET AL. (41)</i> .....	17
<i>FIGURE 8 : COUPE VERTICALE D'UNE IMAGE SD-OCT OÙ LES FLÈCHES ROUGES INDIQUENT LES EXTRÉMITÉS DE LA COST LINE (ZONE D'INTERDIGITATIONS ENTRE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE ET LE SEGMENT EXTERNE DES CÔNES), LES FLÈCHES BLEUES CELLES DE LA LIGNE ELLIPSOÏDE ET LES JAUNES CELLES DE LA MEMBRANE LIMITANTE EXTERNE.</i> .....	17
<i>FIGURE 9 : RÉTINITE PIGMENTAIRE DE STADE DÉBUTANT (3).</i> .....	18
<i>FIGURE 10 : CLICHÉ OPTOS D'UNE RÉTINITE PIGMENTAIRE DE STADE MOYEN.</i> .....	19
<i>FIGURE 11 : CLICHÉ OPTOS D'UNE RÉTINITE PIGMENTAIRE DE STADE MOYEN AVEC LOCALISATION DES PSEUDO OSTÉOBLASTES EN INFÉRO-NASAL.</i> .....	19
<i>FIGURE 12 : CLICHÉ OPTOS D'UNE RÉTINITE PIGMENTAIRE DE STADE ÉVOLUÉ.</i> .....	20
<i>FIGURE 13 : CHAMP VISUEL BLEU ET ROUGE DE L'ŒIL DROIT D'UN DE NOS PATIENTS.</i> .....	22
<i>FIGURE 14 : CARTE DES SITES MÉDIÉS PAR LES BÂTONNETS, AVEC LA VALEUR DE LA SENSIBILITÉ POUR CHAQUE SITE.</i> .....	23
<i>FIGURE 15 : TESTS DE CORRÉLATION DE SPEARMAN ENTRE LES EXAMENS ANATOMIQUES « SD-OCT ET AUTOFLUORESCENCE ».</i> .....	27
<i>FIGURE 16 : CORRÉLATIONS ENTRE L'OCT-SD ET L'AUTOFLUORESCENCE DU FOND D'OEIL CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE RÉTINITE PIGMENTAIRE.</i> .....	28
<i>FIGURE 17 : ILLUSTRATION DE LA CORRÉLATION ENTRE L'AIRE DE L'ANNEAU HYPERAUTOFLUORESCENT ET LA LONGUEUR DE LA LIGNE ELLIPSOÏDE.</i> .....	29
<i>FIGURE 18 : RÉPARTITION DES YEUX EN FONCTION DU CHAMP DE VISION RESTANT (EN DEGRÉ) SUR LE CHAMP VISUEL STATIQUE AUTOMATISÉ DE 30°.</i> .....	30
<i>FIGURE 19 : TESTS DE CORRÉLATION DE SPEARMAN ENTRE LES EXAMENS FONCTIONNELS « ACUITÉ VISUELLE, CHAMP VISUEL STATIQUE AUTOMATISÉ ET CHAMP VISUEL DE GOLDMAN ».</i> .....	30
<i>FIGURE 20 : CORRÉLATIONS ENTRE L'ACUITÉ VISUELLE, LE CHAMP VISUEL BLANC/BLANC ET LE CHAMP VISUEL DE GOLDMAN.</i> .....	31
<i>FIGURE 21 : ILLUSTRATION DE LA CORRÉLATION ENTRE LE CVTG2 ET LE CHAMP VISUEL DE GOLDMAN POUR TROIS PATIENTS DIFFÉRENTS A, B ET C.</i> .....	32
<i>FIGURE 22 : REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DES SENSIBILITÉS MOYENNES DES 20° DU CV BLEU ET DES 20° DU CV ROUGE DE 29 PATIENTS.</i> .....	34
<i>FIGURE 23 : CORRÉLATIONS STRUCTURE (OCT ET AF) ET FONCTION (ACUITÉ VISUELLE ET LE CHAMP VISUEL BLANC/BLANC).</i> .....	35
<i>FIGURE 24 : CORRÉLATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES DE FONCTIONNALITÉ DES BÂTONNETS ET LES EXAMENS OCT ET AUTOFLUORESCENCE.</i> .....	37
<i>FIGURE 25: 1<sup>ER</sup> EXEMPLE ILLUSTRANT LES CORRÉLATIONS « STRUCTURES-FONCTION ».</i> .....	38
<i>FIGURE 26 : 2<sup>EME</sup> EXEMPLE PRÉSENTANT LES EXAMENS DU MÊME PATIENT QUE L'OPTOS FIGURE 11, DONT L'ATTEINTE PRÉDOMINE DANS LE SECTEUR INFÉRONASAL.</i> .....	39
<i>FIGURE 27 : REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DES CORRÉLATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES DE FONCTIONNALITÉ DES BÂTONNETS ET LES AUTRES EXAMENS FONCTIONNELS.</i> .....	40
<i>FIGURE 28: TESTS DE CORRÉLATION DE SPEARMAN ENTRE LES SENSIBILITÉS MOYENNES DE DIFFÉRENTS TYPES DE CHAMPS VISUELS.</i> .....	41
<i>Figure 29 : corrélations entre le champ visuel bleu-rouge et le champ visuel blanc/blanc.</i> .....	42



### ANNEXE 3 : LISTE DES TABLEAUX

<i>TABLEAU 1: CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS.....</i>	<i>25</i>
<i>TABLEAU 2 : DONNÉES SD-OCT ET AUTOFLUORESCENCE.....</i>	<i>26</i>
<i>TABLEAU 3: CARACTÉRISTIQUES DES CHAMPS VISUELS BLEUS ET ROUGES.....</i>	<i>33</i>
<i>TABLEAU 4 : CORRÉLATIONS STRUCTURE (OCT ET AUTOFLUORESCENCE) – FONCTION (AV ET CVTG2).....</i>	<i>34</i>
<i>TABLEAU 5 : TESTS DE CORRÉLATION DE SPEARMAN ENTRE LES PARAMÈTRES DE FONCTIONNALITÉ DES BÂTONNETS ET LES EXAMENS ANATOMIQUES.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 6: Tests de corrélation de Spearman entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et les autres examens fonctionnels.....</i>	<i>40</i>

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Professeur Michel WEBER

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Docteur Guylène LE MEUR

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : ÉVALUATION DE LA FONCTIONNALITÉ DES BÂTONNETS DANS LES RÉTINITES PIGMENTAIRES : CORRÉLATION STRUCTURE (CLICHÉ EN AUTOFLUORESCENCE) ET FONCTION RÉTINIENNE (CHAMP VISUEL BLEU-ROUGE)**

---

## RESUME

**INTRODUCTION.** — La rétinite pigmentaire est une atteinte dégénérative primitive des bâtonnets pour laquelle des essais cliniques sont en cours. Pour évaluer l'efficacité de nouveaux traitements, il devient essentiel de connaître la fonctionnalité des cellules rétiniennes restantes. Le champ visuel bleu-rouge explore la fonctionnalité des bâtonnets et des cônes en utilisant leurs différences de sensibilité spectrale. L'objectif de l'étude était d'analyser la corrélation entre l'atteinte fonctionnelle sur le champ visuel bleu-rouge et l'atteinte organique sur l'autofluorescence afin d'évaluer la pertinence du champ visuel bicolore sur l'état d'avancement de la maladie.

**MATÉRIEL ET MÉTHODES.** — Étude non interventionnelle réalisée au CHU de Nantes sur récupération de données entre Août et Décembre 2018. Sur le champ visuel bicolore, il a été calculé le nombre de points dont la sensibilité était médiée par les bâtonnets (SMB), et la somme des différences de sensibilité (sensibilité stimulus bleu – sensibilité stimulus rouge) de chaque point (DSB), permettant de calculer un marqueur, appelé coefficient de fonctionnalité des bâtonnets (CFB). Le critère principal de jugement était le coefficient de corrélation entre les paramètres de fonctionnalité des bâtonnets et la surface de l'anneau hyperautofluorescent (AIRE).

**RÉSULTATS.** — 48 yeux (8 femmes et 16 hommes, âge moyen 45,2 ans) ont été inclus. 92% étaient des rétinites pigmentaires non syndromiques et 60% étaient de stade évolué. 21 yeux (44%) avaient un anneau hyperautofluorescent bien délimité, 14 yeux (29%) un patch d'hyperautofluorescence centrale et 12 yeux (25%) des plages d'atrophie. L'aire de l'anneau était en moyenne de  $9,38 \pm 9,52 \mu\text{m}^2$  avec des diamètres externes horizontal et vertical moyens de respectivement  $3331 \pm 1326 \mu\text{m}$  et  $2997 \pm 1518 \mu\text{m}$ . Le champ visuel bicolore a été obtenu pour 29 yeux (60%) permettant un calcul du CFB de  $9,7 \pm 8,8 \text{ dB/site}$  en moyenne avec  $18 \pm 28,6 \%$  de SMB. La DSB était en moyenne de  $229,4 \pm 466,1 \text{ dB}$ . Des corrélations fortes statistiquement significatives ont été mises en évidence entre la fonctionnalité des bâtonnets (DSB, CFB, SMB) et l'AIRE (coefficients de Spearman respectivement de 0.76, 0.64 et 0.76 avec  $p < 0,05$ ) ; ainsi qu'avec la longueur de la ligne ellipsoïde d'une part et l'épaisseur rétinienne d'autre part.

**CONCLUSION.** — Bien corrélé aux examens anatomiques, le champ visuel bicolore donne une évaluation chiffrée de la fonctionnalité des bâtonnets en fonction de leur localisation. Nous proposons la réalisation d'une nouvelle étude comparant un groupe de patients atteints de rétinite pigmentaire appariés selon l'âge avec un groupe de sujets sains, afin d'établir des valeurs normatives et d'étudier les variabilités inter- et intra-individuelles.

---

## MOTS-CLES

Rétinite pigmentaire — Champ visuel bleu-rouge — Fonctionnalité des bâtonnets — Autofluorescence — Aire de l'anneau hyperautofluorescent