



# Impact de la protonthérapie sur la conduction de l'information visuelle : une étude basée sur les potentiels évoqués visuels

Élisabeth Anger

## ► To cite this version:

Élisabeth Anger. Impact de la protonthérapie sur la conduction de l'information visuelle : une étude basée sur les potentiels évoqués visuels. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04947976

HAL Id: dumas-04947976

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04947976v1>

Submitted on 14 Feb 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2023/2024

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : Vendredi 11 octobre 2024

par

Mme ANGER Elisabeth

Née le 19 mars 1994 à Flers (Orne)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**IMPACT DE LA PROTONTHERAPIE SUR LA CONDUCTION  
DE L'INFORMATION VISUELLE :  
UNE ETUDE BASEE SUR LES POTENTIELS EVOQUES VISUELS.**

Président : **Monsieur le Professeur QUINTYN Jean-Claude**

Membres : **Monsieur le Docteur MARTY Pierre-Alban**

**Madame le Professeur THARIAT Juliette**

**Madame le Docteur LAVILLE Marie**

**Directeur de thèse : *Monsieur le Docteur MARTY Pierre-Alban***

Année Universitaire 2022/2023**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)  
Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)  
Professeur Lydia GUITTET (recherche)  
Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)

**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	<b>AGOSTINI Denis</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	<b>AIDE Nicolas</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	<b>ALEXANDRE Joachim</b>	Pharmacologie clinique
M.	<b>ALLOUCHE Stéphane</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	<b>ALVES Arnaud</b>	Chirurgie digestive
M.	<b>AOUBA Achille</b>	Médecine interne
M.	<b>BABIN Emmanuel</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	<b>BÉNATEAU Hervé</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	<b>BENOIST Guillaume</b>	Gynécologie - Obstétrique
M.	<b>BERGER Ludovic</b>	Chirurgie vasculaire
M.	<b>BERGOT Emmanuel</b>	Pneumologie
Mme	<b>BRAZO Perrine</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>BROUARD Jacques</b> ( <i>surnombré universitaire</i> )	Pédiatrie
M.	<b>BUI Thanh-Huy Eric</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>BUSTANY Pierre</b>	Pharmacologie
Mme	<b>CLIN-GODARD Bénédicte</b>	Médecine et santé au travail
M.	<b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
M.	<b>DAO Manh Thông</b>	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	<b>DE BOYSSON Hubert</b>	Médecine interne
M.	<b>DELAMILLIEURE Pascal</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>DENISE Pierre</b>	Physiologie
Mme	<b>DOLLFUS Sonia</b>	Psychiatrie d'adultes

<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. DREYFUS Michel</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>Mme FAVRAIS Géraldine</b>	Pédiatrie
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie
<b>M. GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>Mme GUILLET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M. HITIER Martin</b>	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>Mme LELONG-BOULOUARD Véronique</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme LEVALLET Gwénaëlle</b>	Histologie, embryologie et cytogénétique
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie

M.	<b>MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	<b>NORMAND Hervé</b>	Physiologie
M.	<b>PARENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. et tech. de communication
M.	<b>PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
Mme	<b>PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
M.	<b>QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophthalmologie
Mme	<b>RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
M.	<b>REPESSE Yohann</b>	Hématologie
M.	<b>ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
Mme	<b>THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
M.	<b>TILLOU Xavier</b>	Urologie
M.	<b>TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
Mme	<b>VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
M.	<b>VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses et tropicales
M.	<b>VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	<b>BELLOT Anne</b>	Pédiatrie
Mme	<b>CHATELET Valérie</b>	Néphrologie
M.	<b>GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
M.	<b>LABOMBarda Fabien</b>	Cardiologie
M.	<b>LE BAS François</b>	Médecine Générale
M.	<b>COUETTE Pierre André</b>	Médecine Générale
M.	<b>PIEDNOIR Emmanuel</b>	Maladies infectieuses et tropicales
M.	<b>QUEFFEULOU Guillaume</b>	Néphrologie
Mme	<b>VILLOT Anne</b>	Gynécologie-Obstétrique

#### **PRCE**

Mme	<b>LELEU Solveig</b>	Anglais
-----	----------------------	---------

#### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Mme	<b>CHAPON Françoise</b>	Histologie, embryologie
M.	<b>DEFER Gilles</b>	Neurologie
M.	<b>DERLON Jean-Michel</b>	Neurochirurgie
M.	<b>GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie

<b>M. HURAULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie

Année Universitaire 2022/2023**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)  
Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)  
Professeur Lydia GUITTET (recherche)  
Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)

**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BECHADE Clémence	Néphrologie
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
Mme BOULANGER Marion	Neurologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme DINA Julia	Bactériologie – Virologie
Mme DUBOIS Fatéméh	Histologie, embryologie et cytogénétique
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. HODZIC Amir	Physiologie
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie

<b>M. LE GOUIL Mériadeg</b>	Bactériologie-Virologie
<b>M. MENAHEM Benjamin</b>	Chirurgie digestive
<b>M. MACREZ Richard</b>	Médecine d'urgence
<b>M. MITTRE Hervé</b>	Biologie cellulaire
<b>M. MOLIN Arnaud</b>	Génétique
<b>M. SAINT-LORANT Guillaume</b>	Pharmacie
<b>M. TOUTIRAISS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
<b>M. VILLAIN Cédric</b>	Médecine interne

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**M. HUMBERT Xavier**

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ARMAND Audrey</b>	Médecine générale
<b>M. BANSARD Mathieu</b>	Médecine générale
<b>Mme NOEL DE JAEGHER Sophie</b>	Médecine générale
<b>M. PITHON Anni</b>	Médecine générale
<b>M. POULLAIN PIERRE</b>	Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ÉMÉRITE**

**Mme BENHAÏM Annie** Biologie cellulaire

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Claude QUINTYN,  
qui me fait l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je tiens à vous témoigner ma profonde gratitude quant à votre investissement dans ma formation depuis le début de mon internat, à la grande disponibilité dont vous faites preuve et à la confiance que vous m'accordez. Vous trouverez ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Pierre-Alban MARTY,  
Tout d'abord un grand merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir proposé ce sujet... Ô combien compliqué, mais que l'on a su dompter ! Merci de t'être rendu disponible et de m'avoir boosté tout au long de l'élaboration de ce travail. Tu es pour moi un exemple de réussite tant sur le plan professionnel, que personnel. Je garderai en souvenir tous ces moments passés à tes cotés (les consultations à Cherbourg ou au CHU, mes premiers pas en chirurgie, mais aussi la visite du musée lorsque le microscope est en panne, la SON lilloise, ta dernière astreinte mouvementée au CHU, les soirées de la SFO et bien d'autres...) qui auront su rythmer mon début internat avec beaucoup de panache.

A Madame le Professeur Juliette THARIAT,  
qui me fait l'honneur de bien vouloir siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements quant à l'intérêt que vous avez porté à mon travail, au temps que vous y avez consacré et à votre grande disponibilité pour me permettre l'élaboration de ce travail.

A Madame le Docteur Marie LAVILLE,  
En tant que spécialiste en neuro-ophtalmologie au CHU de Caen, c'est un honneur de te voir siéger dans ce jury. Je tiens à te remercier pour tout ce que tu as pu me transmettre pendant mon internat. Tes larges connaissances dans le domaine de la neuro-ophtalmologie et ton expérience nous sont très précieux. De même que tes capacités d'écoute et d'empathie envers les patients, qui forcent l'admiration.

A l'ensemble de l'équipe du CHU de Caen,

Un grand merci à notre super équipe d'infirmières qui fait un travail formidable, toujours dans la bonne humeur et la bienveillance. Un grand merci également à notre team de secrétaires, qui égaye nos pauses café, merci pour votre travail et votre joie de vivre.

Enfin, un grand merci à l'équipe d'orthoptie qui a participé activement à l'accomplissement du projet PIOTox en réalisant les différents examens. Une attention toute particulière à Camille et Dimitri qui se sont révélé être des photographes hors pair et qui m'ont permis d'illustrer ce travail.

A l'équipe formidable des ophtalmos de la Baie,

Merci pour votre accueil chaleureux et votre investissement dans notre formation chirurgicale. J'ai beaucoup appris à vos côtés, je garderai un souvenir extraordinaire de ce semestre à Avranches et c'est toujours avec plaisir que je reviendrai.

Au docteur Lachkar et à son équipe,

Merci à cette brillante équipe de m'avoir permis d'approfondir mes connaissances en glaucome, tant sur le plan médical que chirurgical, le tout dans une ambiance bienveillante et toujours agréable. Un grand merci particulièrement, à Agathe, Arnaud et Louis pour tout ce que vous m'avez appris au bloc. Merci également à Anaïs pour ce que tu as commencé à m'apprendre à Saint Jo, et maintenant à Caen. Ta rigueur, ton énergie et ta détermination sont des qualités que j'admire beaucoup.

A Lucie, pour ce que tu m'as appris en glaucome, dommage que le binôme n'ait pas duré plus longtemps. Merci pour ta confiance et pour les cafés au marché !

A mes co-internes, devenus chefs pour certains,

A Benoit, pour les moments passés à Falaise, au bloc mais aussi au resto !

A Jérémie, pour tes bons conseils, ton aide précieuse dans le service et tes avis en rétine.

A Séraphin, sans qui la cornée serait toujours un mystère. Merci d'être si disponible.

A Steven, Ophélie, Mamad, Adèle, Momo, Murat, Élise, Matthieu, Théodor, Hazem, Loris, Yanis, Jean, Nabil, Lodois, Nina, Valentine, Pauline et Lisa. C'est à regret que je quitterai la bonne ambiance du colloc pour le bureau des chefs !

Et Anna, co-interne d'ophtalmo pour quelques mois seulement, mais amie pour longtemps !

A mes deux acolytes, Flo et Ninick,

Le destin nous a mis dans le même bateau... et je ne pouvais pas espérer meilleurs coéquipiers !  
Bien plus que des collègues de travail, vous êtes devenus de vrais amis et je compte bien vous garder à mes côtés pour longtemps.

A tous mes amis d'enfance, de l'externat, de l'internat, de Caen et d'ailleurs.

A Agathe,

Merci pour ta présence au quotidien, pour nos fous rires et surtout de me suivre dans toutes mes aventures, aussi bien pour aller prendre un café en terrasse que pour partir à l'autre bout du monde. La vie n'aurait pas le même panache si tu n'étais pas là !

A Sarah,

Sans mes années d'externat n'auraient pas été si belles. Merci d'avoir été cette cooloc et amie exceptionnelle, toujours de si bon conseil, ton écoute et ta gentillesse sont des perles rares.

A mes parents,

Maman, Papa, sans vous rien n'aurait été possible. Cette réussite, c'est à vous que je la dois.  
Merci d'avoir toujours été derrière moi, merci de m'avoir fait confiance quand j'ai voulu changer de voie et d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tout l'amour que vous me portez, les mots ne sauront jamais être à la hauteur de ce lien qui nous lie.

A ma belle-famille, Valérie et Stéphane, Thomas et Juliette, Paul et Maeva,

Merci pour votre accueil chaleureux, pour tous les moments passés et pour les nombreux à venir.

Et enfin, à toi Vincent,

Je ne m'engagerai pas ici dans de longues envolées lyriques, tout simplement car je ne sais pas faire. Alors, « *Merci pour les roses, merci pour les épines* ». Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien, l'Amour et la joie, avec toi la vie est « *une vallée de roses* ». \*

*Tout obstacle renforce la détermination.*

**Léonard de Vinci**

## ABREVIATIONS

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**BAV** : Baisse d'acuité visuelle

**CGL** : Corps géniculé latéral

**CGR** : Cellules ganglionnaires rétiniennes

**CTV** : Clinical Target Volume

**CV** : Champ visuel

**CYCLHAD** : CYCLOTrons pour HADronthérapie

**ETDRS** : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

**ERG** : Électrorétinogramme

**GTV** : Gross Tumor Volume

**Gy** : Gray

**ICRU** : Commission internationale des unités et mesures radiologiques

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**ISCEV** : International Society for Clinical Electrophysiology of Vision)

**ITV** : Internal Target Volume

**MD** : Mean deficit

**NGL** : Noyau ganglionnaire latéral

**OAR** : Organe à risque

**OCT** : Tomographie par cohérence optique

**PEA** : Potentiels évoqués auditifs

**PEM** : Potentiels évoqués moteurs

**PEV** : Potentiels évoqués visuels

**PIOTox** : Proton Induced Ocular TOXicity

**PRV** : Planning Organs at Risk Volume

**RION** : Neuropathie optique radio-induite

**RNFL** : Fibres nerveuses rétiniennes péri papillaires

**RVR** : Remaining Volume at Risk

**SEP** : Sclérose en plaques

**SNC** : Système nerveux central

**TDM** : Tomodensitométrie

**TPS** : Treatment Planning System

**TV** : Treatment Volume

## TABLEAUX ET FIGURES

### Tableaux :

Tableau 1 : Valeurs de référence de l'onde P100, issu du manuel d'utilisation de l'appareil MonPackOne.....	23
Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de leur tumeur .....	54
Tableau 3 : Caractéristiques des paramètres ophtalmologiques étudiés avant protonthérapie ..	56
Tableau 4 : Comparaison entre délais théoriques et délai réel du bilan ophtalmologique.....	56
Tableau 5 : Caractéristiques de l'irradiation aux deux nerfs optiques .....	57
Tableau 6 : Caractéristiques de l'amplitude de l'onde P100 avant protonthérapie en fonction du damier et du lobe étudié.....	58
Tableau 7 : Caractéristiques de la latence de l'onde P100 avant protonthérapie en fonction du damier et du lobe étudié.....	58
Tableau 8 : Valeurs médianes de la latence de l'onde P100 en fonction du temps .....	58
Tableau 9 : Valeurs médianes de l'amplitude de l'onde P100 en fonction du temps .....	59
Tableau 10 : Analyse de la latence au cours du suivi post protonthérapie. ....	59
Tableau 11 : Analyse de l'amplitude au cours du suivi.....	62
Tableau 12 : Corrélation entre l'onde P100 et le RNFL.....	64
Tableau 13 : Corrélation entre l'onde P100 et le MD.....	64
Tableau 14 : Corrélation entre l'onde P100 et l'ETDRS .....	64
Tableau 15 : Patient n°2 - Profil évolutif de l'échelle ETDRS .....	69
Tableau 16 : Patient n°2 - Profil évolutif de l'OCT RNFL .....	69
Tableau 17 : Études de cohortes rétrospectives analysant l'apparition de complications post radiothérapie.....	73

## Figures :

Figure 1 : Schéma du trajet de l'information visuelle, débutant au niveau de la rétine et se terminant au niveau de l'aire visuelle située dans le lobe occipital.....	2
Figure 2 : Trajet de la lumière de la source lumineuse au nerf optique.....	3
Figure 3 : Histologie des cônes et des bâtonnets.....	4
Figure 4 : Photopigments .....	5
Figure 5 : Cascade de phototransduction et transports cationiques dans le bâtonnet.....	6
Figure 6 : Répartition des cônes et des bâtonnets dans la rétine. ....	8
Figure 7 : Anatomie du nerf optique au niveau de sa portion intra oculaire, issu du Rapport annuel de la SFO « Glaucome chronique à angle ouvert ».....	8
Figure 8 : Comparaison de la progression de l'influx nerveux le long des axones des cellules myélinisées ou non myélinisées .....	9
Figure 9 : Décussation des fibres au niveau du chiasma optique.....	10
Figure 10 : Anatomie macroscopique de la voie visuelle principale en coupe axiale passant par les noyaux géniculés latéraux du thalamus en vue de profil gauche.....	11
Figure 11 : Anatomie macroscopique de la voie visuelle principale en coupe axiale passant par les noyaux géniculés latéraux .....	12
Figure 12 : Schématisation de la stimulation par flash.....	15
Figure 13 : Représentation des tracés obtenus lors de la stimulation des mfPEV .....	16
Figure 14 : Damier alternant avec lui-même, de la configuration A à B.....	17
Figure 15 : Types d'électrodes.....	19
Figure 16 : Installation du patient et positionnement des électrodes. ....	20
Figure 17 : Aspect typique d'un tracé obtenu par stimulation par damier .....	21
Figure 18 : Fond d'œil et les trois secteurs maculaires mis préférentiellement en activité par un damier alternant de cases 60', 30' ou 15'. ....	22
Figure 19 : Simulateur MonPackOne.....	23
Figure 20 : Stimulation de l'œil droit par un hémichamp temporal droit.....	25
Figure 21 : Proteus One, au centre de protonthérapie CYCLHAD à Caen.....	30
Figure 22 : Composition d'un atome .....	31
Figure 23 : Comparaison des profils de dose délivré en fonction du trajet des électrons, photons et protons.....	32
Figure 24 : Schématisation du Pic de Bragg.....	32

Figure 25 : Schématisation des radiations, à gauche la radiothérapie conventionnelle, à droit la protonthérapie .....	33
Figure 26 : Représentation schématique des volumes, selon les recommandations de l'ICRU ...	35
Figure 27 : Effet du fractionnement sur la survie des cellules saines et tumorales .....	37
Figure 28 : Modulation du pic de Bragg .....	38
Figure 29 : Types de déficit en fonction de la localisation de l'atteinte. ....	41
Figure 30 : IRM, coupe coronale en T1 montrant un rehaussement marqué du nerf optique et du chiasma gauche chez un patient atteint de RION .....	42
Figure 31 : Diagramme de flux.....	53
Figure 32 : Répartition des différents types de tumeurs.....	55
Figure 33 : Nombre de valeurs disponibles en fonction des échéances.....	56
Figure 34 : Damier 60' - Évolution de la latence au cours du suivi .....	61
Figure 35 : Damier 30' - Évolution de la latence au cours du suivi .....	61
Figure 36 : Damier 15' - Évolution de la latence au cours du suivi .....	61
Figure 37 : Damier 60' - Évolution de l'amplitude au cours du suivi .....	63
Figure 38 : Damier 30' - Évolution de l'amplitude au cours du suivi .....	63
Figure 39 : Damier 15' - Évolution de l'amplitude au cours du suivi. ....	63
Figure 40 : Schéma des doses reçues par les structures avoisinantes la tumeur cible .....	66
Figure 41 : Patient n°1 - Rétinophotographie.....	66
Figure 42 : Patient n°1 - PEV réalisé avant irradiation.....	67
Figure 43 : Patient n°1 - PEV réalisé 30,7 mois après protonthérapie. ....	67
Figure 44 : Schéma des doses reçues par les structures avoisinantes la tumeurs cibles. ....	68
Figure 45 : Patient n°2 - Profil évolutif du MD (en dB) .....	69
Figure 46 - Patient n°2 - Rétinophotographies.....	69
Figure 47 : Patient n°2 - Tracés des PEV en pré-protonthérapie.....	70
Figure 48 : Patient n°2 - Tracés des PEV 36 mois après protonthérapie. ....	70
Figure 49 : Patient n°3 - Schéma des doses reçues par les structures avoisinantes.....	71
Figure 50 : Patient n°3 - PEV pré protonthérapie .....	72
Figure 51 : Patient n°3 - PEV 18 mois après protonthérapie. ....	72

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES VOIES VISUELLES .....</b>	<b>2</b>
1. ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE LA RETINE.....	3
1.1. Rôle des cellules photosensibles .....	4
1.2. Transformation énergie lumineuse en potentiel électrique .....	5
1.3. Organisation anatomo-fonctionnelle .....	7
2. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES VOIES VISUELLES RETRO RETINIENNES ET DES CENTRES CEREBRAUX DE LA VISION .....	8
2.1. Le nerf optique .....	8
2.2. Le chiasma optique.....	10
2.3. La bandelette optique .....	10
2.4. Le cortex visuel .....	11
<b>II. LES POTENTIELS EVOQUES VISUELS.....</b>	<b>13</b>
1. HISTOIRE DES PEV.....	13
2. PRINCIPES PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIQUES DES POTENTIELS EVOQUES .....	14
3. DIFFERENTS TYPES DE PEV .....	15
4. LES PEV DAMIERS .....	17
4.1. Méthode.....	17
4.2. L'enregistrement .....	18
4.2.1. Types d'électrodes .....	18
4.2.2. Positionnement des électrodes .....	19
4.3. Tracés et interprétation.....	20
4.3.1. Champs de stimulation .....	22
4.3.2. Valeurs dites « normales ».....	22
4.4. Interprétation des résultats.....	23
4.4.1. PEV et pathologies .....	24
4.4.2. Facteurs de perturbation des PEV .....	25
4.5. Applications cliniques .....	27
<b>III. PROTONTHERAPIE .....</b>	<b>29</b>
1. DE LA RADIOTHERAPIE A LA PROTONTHERAPIE .....	29
2. LES PROTONS : DEFINITIONS ET AVANTAGES BALISTIQUES.....	31
2.1. Définition d'un proton .....	31
2.1.1. Propriétés physiques des protons .....	31
2.1.2. Dispersion latérale .....	31
2.1.3. Dépôt de dose en profondeur localisé.....	32
2.2. Lésions induites aux tissus.....	33
3. LA PROTONTHERAPIE EN PRATIQUE MEDICALE .....	33
3.1. Quelles indications ?.....	33
3.2. Planification du traitement.....	34

3.3.	Délivrance du traitement .....	37
3.3.1.	Étalement et fractionnement .....	37
3.3.2.	Méthode de balayage de la tumeur.....	38
4.	COMPLICATIONS DE LA PROTONTHERAPIE.....	39
<b>IV.</b>	<b>LA NEUROPATHIE OPTIQUE RADIO INDUIITE.....</b>	<b>40</b>
1.	DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE.....	40
2.	CLINIQUE.....	40
2.1.	Présentation clinique.....	40
2.2.	Diagnostic différentiel .....	42
2.3.	Autres méthodes diagnostiques.....	43
3.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	43
3.1.	Atteinte ischémique .....	44
3.2.	Dégénérescence du tissu neuro glial .....	44
5.	FACTEURS DE RISQUE .....	45
5.1.	Caractéristiques liées aux patients .....	45
5.2.	Caractéristiques liées à la technique d'irradiation .....	45
5.3.	Caractéristiques liées à la tumeur .....	46
6.	PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	46
<b>ETUDE CLINIQUE .....</b>	<b>49</b>	
1.	OBJECTIF DE L'ETUDE .....	49
2.	MATERIELS ET METHODE.....	49
2.1.	Design de l'étude .....	49
2.2.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	50
2.3.	Données recueillies.....	50
2.4.	Critères de jugement principal et secondaire .....	52
2.5.	Méthode statistique .....	52
3.	RESULTATS.....	53
3.1.	Caractéristiques de la population.....	54
3.1.1.	Caractéristique des patients .....	54
3.1.2.	Caractéristiques du suivi des patients .....	56
3.1.3.	Caractéristiques de l'irradiation.....	57
3.1.4.	Caractéristiques des PEV avant protonthérapie .....	57
3.2.	Critère de jugement principal.....	59
3.2.1.	Latence de l'onde P100.....	59
3.2.2.	Amplitude de l'onde P100 .....	62
3.3.	Critère de jugement secondaires .....	64
<b>QUELQUES EXEMPLES DE CAS .....</b>	<b>66</b>	
1.	PATIENT N°1 .....	66
2.	PATIENT N°2 .....	68

3. PATIENT N°3 .....	71
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>73</b>
1. A PROPOS DU DESIGN DE L'ETUDE .....	73
2. A PROPOS DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS, DES TUMEURS ET DE L'IRRADIATION .....	74
3. A PROPOS DE L'INTERPRETATION DES PEV .....	75
4. A PROPOS DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	76
5. A PROPOS DU CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE .....	79
6. LIMITES DE L'ETUDE .....	80
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>87</b>

## INTRODUCTION

La protonthérapie est une forme de radiothérapie apparue à la fin des années cinquante. Utilisant des faisceaux de protons, elle présente de nombreux avantages par rapport à la radiothérapie classique grâce à un profil balistique plus favorable et occupe désormais une place prépondérante dans le traitement de certaines tumeurs, tels que les tumeurs intracrâniennes, de la base du crâne, du massif facial ou les tumeurs intra oculaires.

Avec l'amélioration du pronostic de bon nombre de ces cancers, les complications tardives de tels traitements deviennent un enjeu de santé publique. Car, malgré ses avantages balistiques notables, la protonthérapie reste source de toxicité pour les tissus adjacents et notamment, pour le nerf optique lorsque celui-ci se trouve dans le champ d'irradiation.

Les neuropathies optiques radio-induites, appelées RION, sont effectivement une complication tardive, dévastatrice de la radiothérapie entraînant une déficience visuelle sévère et irréversible. Elles surviennent généralement entre 3 mois et 9 ans après irradiation avec un pic à 18 mois. Actuellement, il n'existe aucune modalité de traitement curatif pour ce type neuropathie optique. Ainsi, leur détection précoce est primordiale afin d'en appréhender la sévérité potentielle.

A ce jour, les données concernant les effets radio-induits au nerf optique après protonthérapie sont peu nombreuses, souvent rétrospectives et rarement issues d'études portant sur de larges cohortes.

Pour les détecter, les examens électrophysiologiques visuels tels que les potentiels évoqués visuels pourraient être d'une grande aide. Cette technique fiable, sensible et peu invasive pourrait fournir une mesure directe de l'altération préclinique des voies visuelles.

L'objectif de ce travail est donc de déceler une atteinte précoce de la fonction visuelle au cours du suivi des patients traités par protonthérapie, via un examen objectif et reproductible : les potentiels évoqués visuels. Il permettrait ainsi de prédire l'apparition d'une telle neuropathie optique radio induite.

## I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES VOIES VISUELLES

Le cheminement de l'information visuelle depuis l'œil jusqu'au cortex visuel est un trajet long et sinueux comprenant plusieurs étapes clés.

Tout d'abord, la lumière entre dans l'œil et est focalisée sur la **rétine**. A ce niveau, les cellules rétiniennes appelées **photorécepteurs** convertissent la lumière en signaux électriques. Les signaux électriques sont alors transmis via les cellules ganglionnaires, dont les axones forment le nerf optique. Les fibres des nerfs optiques des deux yeux se rejoignent ensuite pour former le chiasma optique où elles croisent, puis s'achèvent par le corps genouillé latéral (CGL) du thalamus, où les signaux sont relayés et modulés.

Les signaux sont ensuite envoyés via les radiations optiques jusqu'au cortex visuel primaire, situé dans le lobe occipital du cerveau. L'information visuelle est alors traitée et intégrée permettant la perception consciente de la vision.

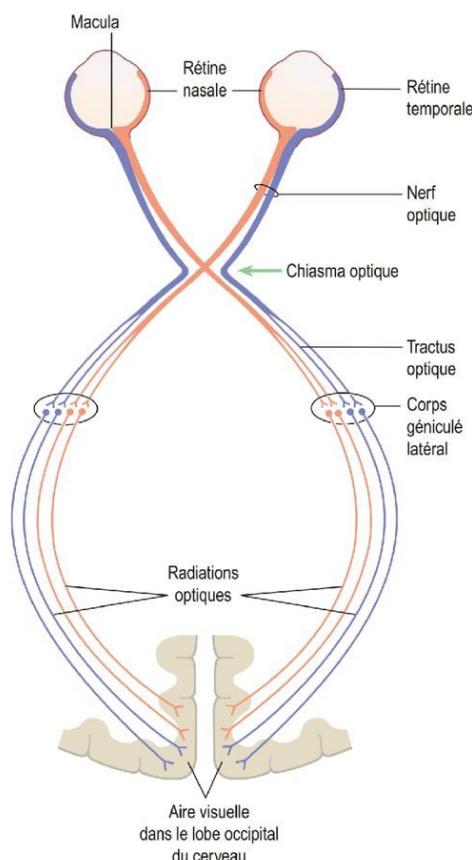


Figure 1 : Schéma du trajet de l'information visuelle, débutant au niveau de la rétine et se terminant au niveau de l'aire visuelle située dans le lobe occipital, issu du Rapport SFO « Déficiences visuelles ».

Pour comprendre la technique des potentiels évoqués visuels que nous développerons dans une seconde partie, un rappel anatomo-histologique et neurophysiologique de la rétine et des voies visuelles neuro-rétiniennes est indispensable.

### 1. Anatomie et histologie de la rétine

La rétine est la **membrane photosensible** de l'œil, il s'agit du **premier maillon de la chaîne visuelle**. Celle-ci, limitée en dedans par le corps vitré et en dehors par la choroïde puis la sclère, est constituée d'éléments anatomo-fonctionnels disposés en couches successives tapissant la face interne du globe oculaire.

La lumière, ayant traversé en avant l'appareil optique de l'œil (cornée et cristallin), atteint la face externe de la rétine en passant à travers les différentes couches, pour atteindre l'épithélium pigmentaire. *Il s'agit de la première étape.*

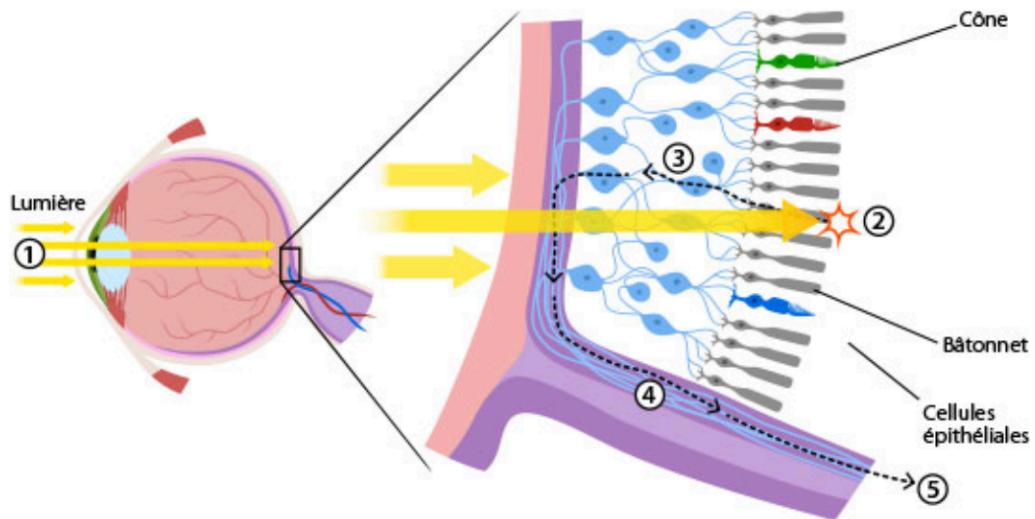


Figure 2 : Trajet de la lumière de la source lumineuse au nerf optique

L'épithélium pigmentaire est chargé de grains de mélanine (pigment qui empêche la réflexion de la lumière transformant l'œil en chambre noire) et de lipofuscine. Il contient aussi de grandes quantités de vitamine A, précurseur important des pigments visuels, et contribue au transfert des éléments nutritifs.

Trois couches de cellules neurosensorielles se succèdent ensuite.

La plus externe, au contact de l'épithélium pigmentaire, est la couche des **photorécepteurs**. Elle est constituée des cellules photoréceptrices de la rétine : les **cônes et les bâtonnets**, appelés ainsi en raison de la forme de leur extrémité, sensible à la lumière, qui se situent face à l'épithélium pigmentaire, à l'opposé par rapport à l'arrivée de la lumière.

### 1.1. Rôle des cellules photosensibles

Lorsque la lumière arrive sur les **disques des segments extérieurs** des photorécepteurs, les photons les activent (figure 3). Les disques sont des structures membranaires qui contiennent des pigments photosensibles : la rhodopsine dans les bâtonnets et les opsines dans les cônes. Lorsqu'ils absorbent la lumière, ces pigments subissent un **changement de conformation** qui déclenche une **cascade de réactions chimiques** à l'intérieur du photorécepteur, menant à la **génération d'un signal électrique**.

Les **bâtonnets** sont très sensibles à la lumière et répondent à des niveaux d'éclairage très faibles. Ils sont les **seuls fonctionnels dans la pénombre** (ambiance mésopique), et particulièrement dans l'obscurité (ambiance scotopique). Les **cônes**, quant à eux, sont beaucoup moins sensibles et **ne répondent qu'à la lumière plus vive** (ambiance photopique). Ces cellules diffèrent donc par leur **seuil de détection**, plus élevé au niveau des bâtonnets et par leur vitesse de réaction quatre fois plus rapide pour les cônes. Ainsi, les bâtonnets signalent de faibles variations de luminosité lorsqu'elle est basse alors que les cônes signalent des changements brutaux d'intensité lumineuse ou des déplacements rapides d'objets à condition que la luminosité soit forte.

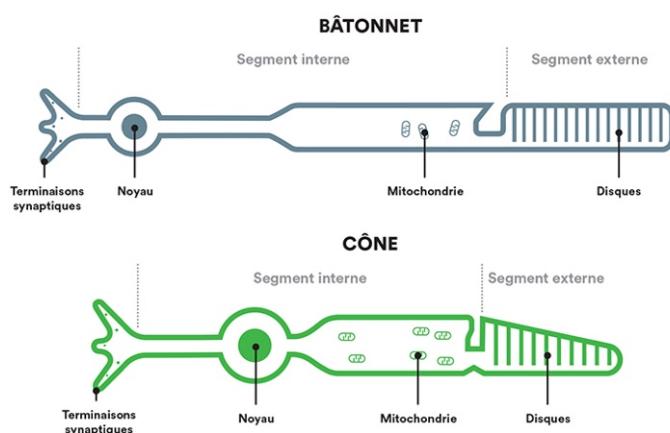


Figure 3 : Histologie des cônes et des bâtonnets. (D'après de C. Arndt, Medicine Key)

Enfin, leur sensibilité à la lumière est différente : cônes et bâtonnets contiennent quatre pigments différents. Ces **pigments photosensibles** se trouvent dans des membranes spécialisées disposées dans des **disques parallèles à la rétine** (figure 3). Dans chaque photorécepteur, les couches répétées des membranes peuvent contenir des milliards de molécules de **pigments photosensibles** constituant un piège efficace dans la captation de la lumière. *Ceci constitue donc l'étape 2 (figure 2).*

## 1.2. Transformation énergie lumineuse en potentiel électrique

Chaque pigment photosensible comprend une protéine appartenant à un groupe de protéines intrinsèques, les opsines, qui entourent une molécule de chromophore et se lient à elle. Le chromophore qui constitue la partie du pigment visuel sensible à la lumière est le même dans les différents pigments : c'est le **rétinal**, aldéhyde de la vitamine A. L'opsine, qui filtre la lumière parvenant au rétinal, diffère dans chaque type de pigments photosensibles.

Les différentes opsines permettent à chacun des quatre pigments d'absorber plus efficacement une bande différente du spectre visible. Dans les bâtonnets, un seul pigment est présent : la rhodopsine qui absorbe mieux la lumière à une longueur d'onde de **490 nm, sensible au bleu**. Dans les cônes, trois pigments sont présents, spécifiquement **sensibles au bleu (cônes-S), au vert (cônes M) et au jaune-rouge (cônes L)** avec des pics d'absorption lumineuse aux longueurs d'ondes de : **430 nm (bleu), 530 nm (vert) et 560 nm (rouge)**. Cette répartition des pigments explique que les bâtonnets ne participent pas à la vision colorée.

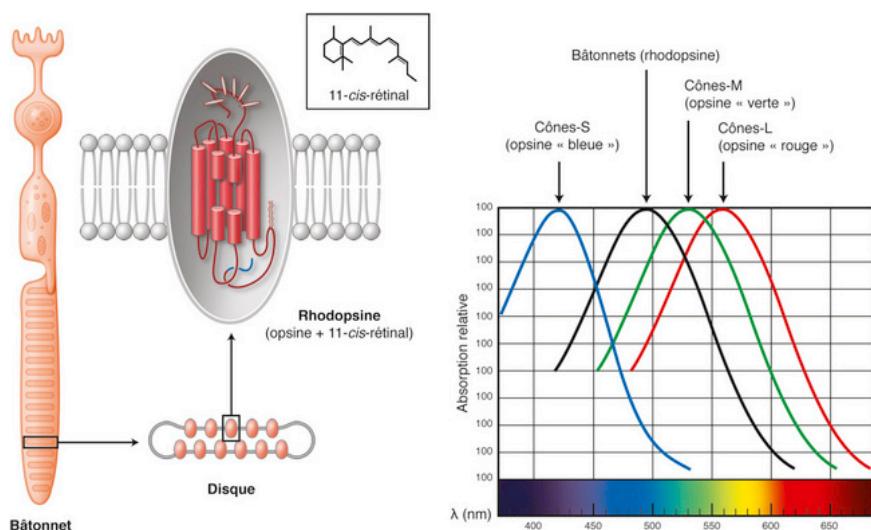


Figure 4 : Photopigments

Le 11-cis-rétinal est intégré au niveau d'une protéine transmembranaire, l'opsine. L'ensemble constitue le photopigment, dénommé rhodopsine dans les bâtonnets. (D'après C. Arndt, Medicine Key)

Lors du stimulus lumineux, le changement de conformation de la rhodopsine initie la cascade de phototransduction. La rhodopsine activée stimule l'échange du GDP par du GTP sur la sous-unité  $\alpha$  de la transducine (figure 5). Ceci induit la séparation des sous-unités de la transducine: la sous-unité  $\alpha$  active peut interagir avec la phosphodiésterase (PDE). La sous-unité  $\alpha$  de la transducine séquestre les deux sous-unités  $\gamma$  inhibitrices de la PDE : les sous-unités catalytiques de celle-ci sont libérées dans le cytosol. La PDE activée hydrolyse le GMPc, ce qui induit la fermeture des canaux cationiques entrants GMPc-dépendants et donc une **diminution de la conductance aux ions sodium** au niveau de la membrane du segment externe des photorécepteurs. Ainsi, la sortie des ions sodium porteurs d'une charge positive est supérieure à leur entrée, ce qui augmente la négativité du milieu intracellulaire. Plus la quantité d'énergie lumineuse absorbée par le bâtonnet est grande, plus le potentiel de membrane devient négatif et plus l'hyperpolarisation est accentuée. Ceci est à l'origine de la création du potentiel d'action.

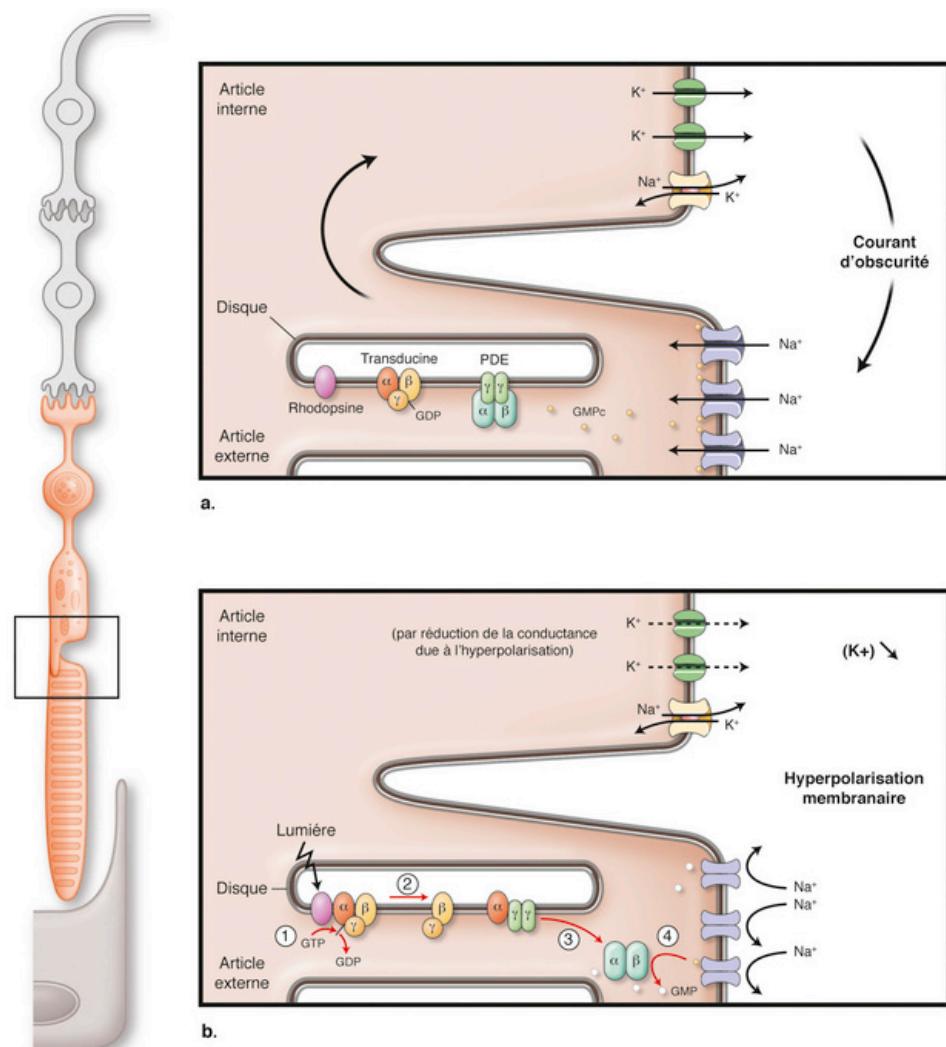


Figure 5 : Cascade de phototransduction et transports cationiques dans le bâtonnet.

(D'après C. Arndt, Medicine Key)

Au niveau de la couche plexiforme externe (connexions synaptiques entre photorécepteurs, cellules bipolaires et cellules horizontales), l'hyperpolarisation du photorécepteur consécutive à la stimulation lumineuse est responsable d'une **diminution de la libération de neurotransmetteur (glutamate)**.

Les axones des photorécepteurs font ensuite synapse avec les dendrites des **cellules bipolaires**. Puis, les axones des cellules bipolaires font à leur tour synapse avec les dendrites des **cellules ganglionnaires**, dont les axones forment le nerf optique. *Il s'agit de l'étape 3 (figure2).*

### 1.3. Organisation anatomo-fonctionnelle

La rétine humaine contient environ 120 millions de bâtonnets et seulement 6 millions de cônes présentant une **répartition inhomogène** bien précise, se divisant en deux parties.

La partie centrale de la macula, la fovéa dont le diamètre est d'environ 400µm, correspondant à une projection de l'espace visuel de moins de 2°, **ne comporte que des cônes**.

A ce niveau, la densité des cônes est telle (650 000 des 4 à 7 millions de cônes rétiniens) qu'ils perdent leur forme trapue pour s'allonger. Chaque cône de la macula ne communique qu'avec une à trois cellules bipolaires et cette dernière avec une à deux cellules ganglionnaires. **La grande densité des cônes et l'absence de convergence explique que l'acuité visuelle soit nettement supérieure dans la région maculaire** par rapport au reste de la rétine et qu'elle permette une vision photopique.

La rétine périphérique est beaucoup plus riche en bâtonnets (20 fois plus nombreux que les cônes). Ces cellules photosensibles convergent sur les cellules bipolaires, elles-mêmes convergeant sur les cellules ganglionnaires qui formeront le nerf optique : **en moyenne 125 bâtonnets et 5 cônes convergent sur une même fibre nerveuse optique**. La faible densité en cônes et la grande convergence explique la **faible acuité visuelle et la plus grande sensibilité à de faibles intensités lumineuses en vision scotopique** de la rétine périphérique.

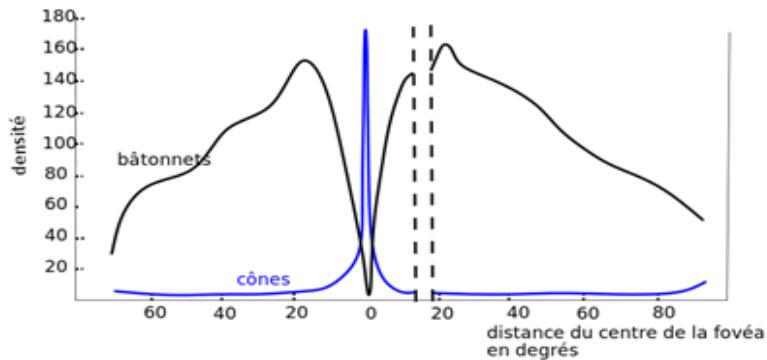


Figure 6 : Répartition des cônes et des bâtonnets dans la rétine. (Issu de Nagwa.com)

## 2. Anatomie et physiologie des voies visuelles rétro rétiniennes et des centres cérébraux de la vision

Les axones des cellules ganglionnaires forment le nerf optique (figure 2, étape 4), qui conduit l'information visuelle à l'encéphale.

### 2.1. Le nerf optique

Il débute dans sa portion intraoculaire par la **papille optique**. Il s'agit d'une zone de transition à travers laquelle convergent près de 1,2 millions d'axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) qui chemine ensuite au travers de (1):

- Région pré-laminaire (en avant de la lame criblée) qui est constituée des fibres nerveuses rétiniennes, des vaisseaux rétiniens et des cellules gliales,
- Région laminaire, correspondant au passage de la lame criblée,
- Région rétro-laminaire marquant le **début de la myélinisation axonale du nerf optique**.

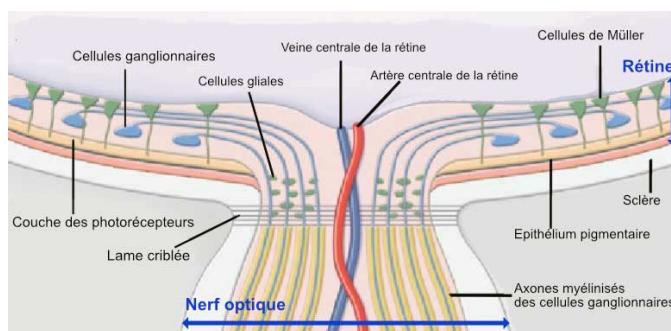


Figure 7 : Anatomie du nerf optique au niveau de sa portion intra oculaire, (issu du Rapport annuel de la SFO « Glaucome chronique à angle ouvert »).

Contrairement aux autres nerfs périphériques, la myélinisation des axones du nerf optique est assurée **par les oligodendrocytes**, et non par les cellules de Schwann. Cette particularité est liée au fait que le nerf optique fait partie du système nerveux central (SNC). Les oligodendrocytes entourent plusieurs segments d'axones, créant une gaine de myéline le long du nerf optique dès sa sortie du globe. La myéline forme une **couche isolante** autour des axones des neurones et **empêche les courants électriques de se dissiper dans l'environnement extracellulaire** et de se propager à d'autres axones voisins, garantissant ainsi que le signal nerveux reste confiné à son propre axone.

Grâce à la myéline, les impulsions nerveuses se propagent **plus rapidement** le long de l'axone. Ce phénomène est dû à la **conduction saltatoire**, où l'influx nerveux saute d'un nœud de Ranvier (zones non myélinisées de l'axone) à l'autre, plutôt que de se propager de manière continue le long de l'axone. Par ailleurs, comme les potentiels d'action ne sont générés qu'aux nœuds de Ranvier, moins de pompes ioniques sont nécessaires pour rétablir l'équilibre électrolytique après chaque dépolarisation. Cela réduit la consommation énergétique des neurones. La myéline contribue également à protéger les axones contre les dommages mécaniques et les variations du microenvironnement chimique.

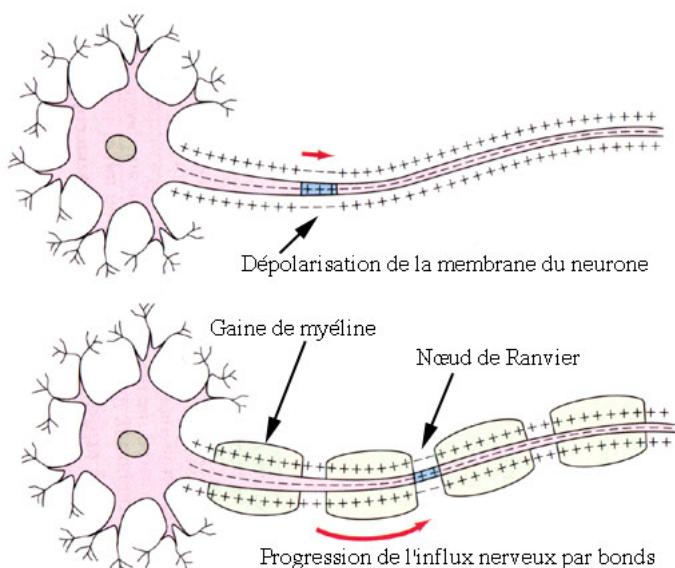


Figure 8 : Comparaison de la progression de l'influx nerveux le long des axones des cellules myélinisées (en inférieur) ou non myélinisées (en supérieur).

(Site : [nagwa.com](http://nagwa.com))

À sa sortie de l'orbite, le nerf optique, entouré de ses gaines, chemine dans le **canal optique**. Le canal optique est limité par le corps du sphénoïde en dedans, les racines de la petite aile du sphénoïde en haut et bas, leur jonction, le pilier de la clinoïde antérieure en dehors. Il est oblique en arrière, en dedans et en haut. Les parois du canal sont relativement solides et non extensibles.

## 2.2. Le chiasma optique

Les deux nerfs optiques se rencontrent à la base de l'encéphale pour former le chiasma optique. A ce niveau, **les fibres provenant des hémirétines nasales décussent**, c'est à dire se séparent des fibres qui proviennent de la région temporale pour gagner la bandelette optique contralatérale.

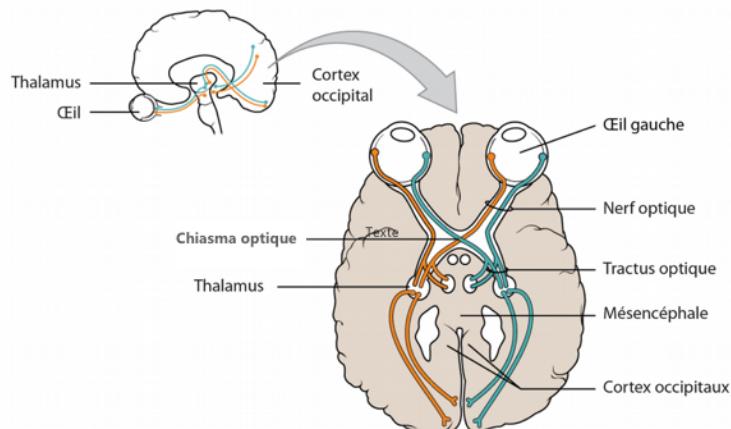


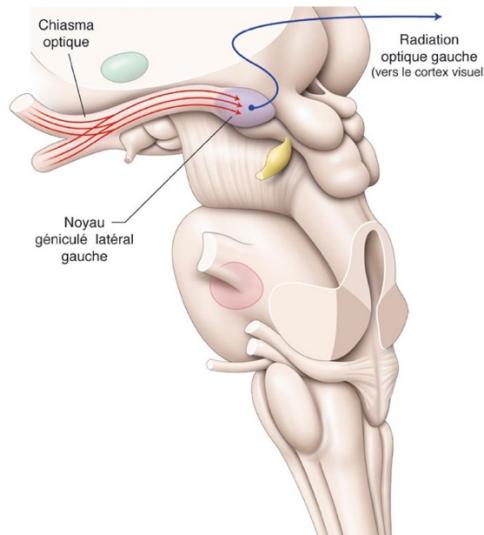
Figure 9 : Décussation des fibres au niveau du chiasma optique.

## 2.3. La bandelette optique

La bandelette optique, ou tractus optique regroupe donc :

- à droite, les fibres en provenance de l'hémirétine temporale de l'œil droit et de l'hémirétine nasale de l'œil gauche
- à gauche, celles en provenance de l'hémirétine temporale de l'œil gauche et de l'hémirétine nasale de l'œil droit.

Les fibres font ensuite synapse dans le corps genouillé latéral du thalamus d'où partent les radiations optiques. Ceux-ci feront synapse dans le lobe occipital du cortex.



*Figure 10 : Anatomie macroscopique de la voie visuelle principale en coupe axiale passant par les noyaux géniculés latéraux du thalamus en vue de profil gauche.*

*D'après D.L. Felten, Atlas de neurosciences humaines de Netter.*

## 2.4. Le cortex visuel

Le cortex visuel primaire est situé au niveau du **lobe occipital**. Il s'agit de l'aire 17 de la classification de Brodmann, également appelée « aire striée ». Chez l'homme, elle se situe presque exclusivement à la **face interne de l'hémisphère** (le long de la scissure calcarine horizontale), pouvant s'étendre plus ou moins sur la face latérale. Néanmoins, les variations anatomiques inter individuelles sont importantes. (2)

Le cortex visuel primaire comprend **six couches**, les fibres provenant du nerf optique se terminent dans la **quatrième couche**. Celles en provenance de la partie inférieure de la rétine se terminent dans la berge inférieure de la scissure calcarine, tandis que celles qui relaient les influx en provenance de la moitié supérieure de la rétine se terminent dans la berge supérieure.

Chaque aire striée droite et gauche reçoit donc une projection des deux yeux. Mais seulement de l'hémi-champ visuel controlatéral avec une rétinotopie telle que la région fovéale et donc la représentation centrale du champ visuel, est très grande par rapport à la représentation des zones périphériques, avec **50 à 60 % du cortex répondant à l'activité des 10° centraux et environ 80 % du cortex étant consacré à l'activité maculaire dans les 30° centraux.**(3)

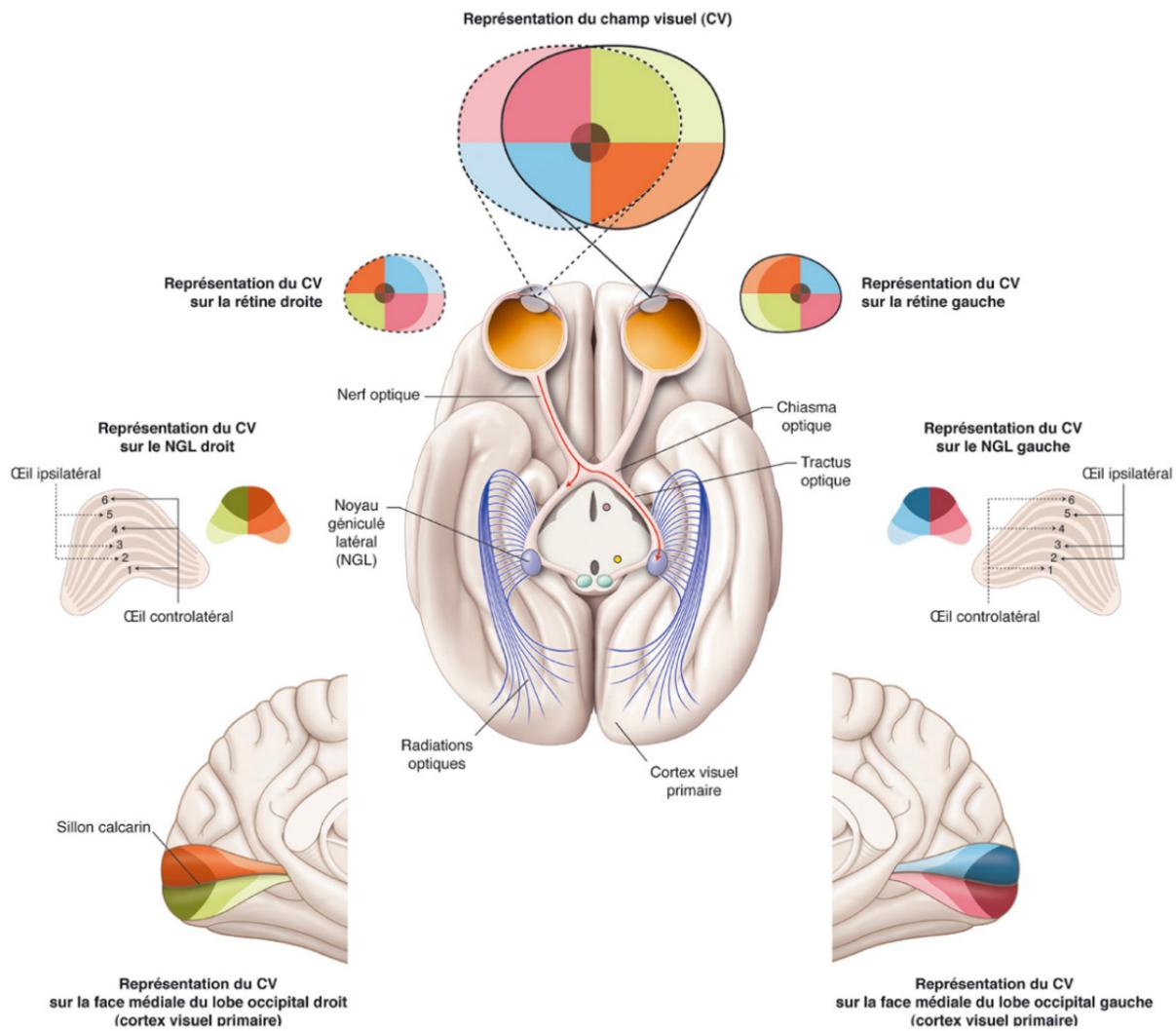


Figure 11 : Anatomie macroscopique de la voie visuelle principale en coupe axiale passant par les noyaux géniculés latéraux. D'après D.L. Felten, *Atlas de neurosciences humaines de Netter*.

Cette cartographie rétinotopique à travers les voies visuelles afférentes permet de localiser les lésions sur la base des atteintes du champ visuel, mais également des potentiels évoqués visuels.

## II. LES POTENTIELS EVOQUES VISUELS

Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont des réponses électriques du cerveau enregistrées via des électrodes placées au niveau du cuir chevelu en réponse à des stimuli visuels. Ils permettent de mesurer l'activité des voies visuelles sur l'ensemble du parcours vu précédemment.

### 1. Histoire des PEV

L'histoire des PEV témoigne de l'évolution des techniques de neurophysiologie et de notre compréhension des systèmes sensoriels.

C'est en **1875** que la première description d'un potentiel évoqué cérébral apparaît. **Richard Caton** décrit pour la première fois comment un galvanomètre placé sur le cerveau de lapins dont il avait retiré l'os du crâne, permet de mesurer des « courants électriques de la matière grise [qui] semblent avoir une relation avec ses fonctions ». (4) (4)

Puis, dans les années 1930, **Hans Berger**, l'inventeur de l'électroencéphalogramme (EEG) en 1924, a également exploré les réponses électriques du cerveau à divers stimuli, y compris les stimuli visuels. Ces premières tentatives n'ont pas abouti à des enregistrements fiables des potentiels évoqués visuels en raison des limitations technologiques de l'époque.

Dans les années 1950, les progrès dans la technologie de l'EEG ont permis des enregistrements plus précis. En 1954, **George Dawson** réussit à enregistrer des potentiels évoqués somatosensoriels (PES), établissant la méthode pour les études futures sur les potentiels évoqués. Vers la fin des années 1950, des chercheurs tels que **William Cobb** ont commencé à enregistrer des potentiels évoqués visuels fiables chez l'homme. (6)

Au cours des années 1960, les PEV sont devenus une technique plus couramment utilisée grâce à des améliorations dans les amplificateurs EEG et les méthodes de traitement du signal. Les travaux de **Regan** en 1966 ont été particulièrement importants, car il a développé la méthode des potentiels évoqués de motif (Pattern VEP), qui est encore largement utilisée aujourd'hui. (7)

Dans les années 1970 et 1980, les PEV sont devenus **des outils de diagnostic clinique standard** pour évaluer les dysfonctionnements visuels dus à des lésions des voies optiques, des maladies démyélinisantes comme la **sclérose en plaques** avec les travaux de Halliday, et des troubles oculaires comme le **glaucome**. (8) La technologie des ordinateurs a permis un meilleur traitement des signaux électroencéphalographiques, rendant les PEV plus fiables et plus faciles à interpréter.

Les années 1990 et 2000 ont vu l'introduction des **potentiels évoqués visuels multifocaux** (mfVEP), qui permettent **une cartographie plus détaillée des réponses visuelles à partir de différentes régions de la rétine**. Les recherches actuelles continuent d'affiner les méthodes de stimulation et d'enregistrement, et explorent des applications dans de nouvelles aires, comme la réadaptation visuelle et l'évaluation de l'impact des interventions chirurgicales ou pharmacologiques.

De nombreux types de potentiels évoqués existent, tels que les potentiels évoqués auditifs (PEA), somesthésiques (PES), moteurs (PEM) ou laser (PEL). Nous développerons ici les potentiels évoqués visuels.

Néanmoins, de nos jours, bien que les PEV restent un outil utile dans certaines situations, **leur usage a diminué en raison des progrès dans les techniques d'imagerie** qui offrent une plus grande précision diagnostique. Les PEV sont sensibles aux dysfonctionnements du nerf optique, mais ils ne peuvent pas toujours identifier la localisation spécifique du problème. Avec l'avènement et la diffusion de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de l'imagerie par tomographie par cohérence optique (OCT), il existe des méthodes plus précises et détaillées pour visualiser les structures nerveuses et détecter les lésions.

## 2. Principes physiologiques et physiques des potentiels évoqués

Les potentiels évoqués reposent sur des principes électrophysiologiques liés à la détection et à l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale en réponse à des stimuli sensoriels.

Les grands principes physiques des potentiels évoqués reposent, en premier lieu sur la génération des signaux. Un stimulus sensoriel auditif, somato-sensoriel ou visuel est appliqué. Ce stimulus active les neurones sensoriels correspondants, générant des potentiels d'action qui se

propagent le long des voies sensorielles vers le cortex cérébral. Les potentiels d'action se déplacent le long des fibres nerveuses, se transmettent à travers les synapses, où ils peuvent être amplifiés par la sommation temporelle et spatiale, jusqu'au cortex.

Les potentiels électriques générés par l'activité neuronale sont alors enregistrés **via des électrodes placées sur le cuir chevelu, en regard du cortex occipital**, qui réceptionnent les potentiels électriques générés par l'activité neuronale et retranscrit sous forme d'onde. Les signaux faibles sont amplifiés et filtrés pour réduire le bruit et isoler les réponses spécifiques au stimulus.

Les caractéristiques des réponses, telles que **les latences et les amplitudes** des différentes composantes (ex. N75, P100, N135 pour les PEV), sont alors analysées.

Ces principes permettent aux potentiels évoqués, et a fortiori aux PEV, de fournir des informations précises sur l'intégrité et la fonctionnalité des voies visuelles et des régions corticales impliquées dans le traitement de l'information visuelle, et de localiser les dommages le cas échéant.

### 3. Différents types de PEV

Plusieurs types de potentiels évoqués visuels existent en fonction du type de stimulation :

- Les potentiels évoqués visuels de flash (Flash VEP) : Ils sont utilisés lorsque le sujet ne peut pas fixer un motif, par exemple chez les jeunes enfants ou les patients inconscients. Le stimulus est un flash lumineux global. Il s'agit d'un test plus simple et rapide, également utilisé en première intention pour s'assurer que la voie visuelle est fonctionnelle. Moins spécifiques que les VEP de motifs, mais utiles pour évaluer la fonction visuelle de manière globale. Les informations recueillies seront plus qualitatives que quantitatives. (9)

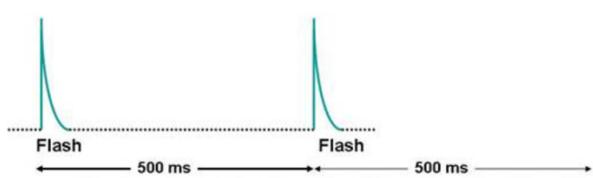


Figure 12 : Schématisation de la stimulation par flash.

D'après F. Rigaudière « œil et physiologie de la vision »

- Les potentiels évoqués visuels de motifs (Pattern VEP) : Ils sont utilisés pour évaluer la fonction des voies visuelles centrales. Le sujet fixe un motif de damier ou de lignes alternantes. *Nous développerons ce type de damiers dans la partie suivante.*
- Les potentiels évoqués visuels de mouvement (Motion VEP) : Ils évaluent la perception du mouvement. Le stimulus est une forme en mouvement (par exemple, une grille mobile). Ils sont utiles pour diagnostiquer des anomalies dans les voies de détection du mouvement visuel.
- Les potentiels évoqués visuels multifocaux (mfVEP) : Ils permettent d'obtenir des réponses topographiques détaillées de multiples régions de la rétine simultanément. Le stimulus est constitué de multiples petits stimuli (généralement des hexagones) qui changent de contraste de manière pseudo-aléatoire. Ils sont utilisés pour détecter des lésions locales dans les voies visuelles. (10)

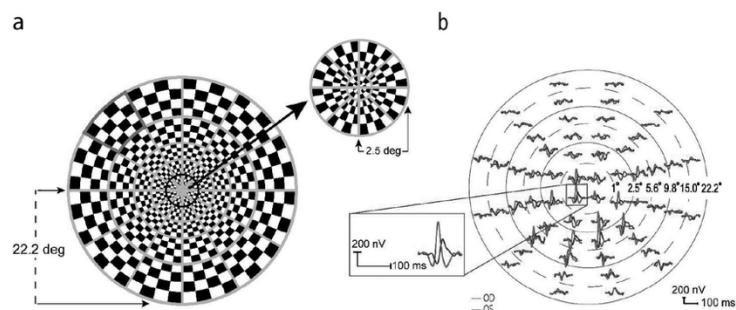


Figure 13 : Représentation des tracés obtenus lors de la stimulation des mfPEV.

D'après F. Rigaudière « œil et physiologie de la vision »

- Les potentiels évoqués visuels de couleurs (Color VEP) : Ils mesurent les réponses aux changements de couleur, évaluant ainsi la voie visuelle parvocellulaire, qui est sensible aux détails fins et aux couleurs. Ils sont utilisés pour diagnostiquer des troubles spécifiques de la vision des couleurs.

Pour générer des variations de potentiels détectables au niveau des aires visuelles corticales, la stimulation doit comporter une variation brève d'un de ses paramètres (flash, mouvement, damier...). En effet, lorsqu'une stimulation est présentée en continu, elle aboutit à une perception mais n'entraîne pas de variation d'état des cellules corticales détectable.

Chaque type de PEV est choisi en fonction des aspects spécifiques de la fonction visuelle que l'on souhaite évaluer. Les PEV sont des outils diagnostiques précieux pour détecter des dysfonctionnements visuels, localiser les lésions le long des voies visuelles et suivre l'évolution de diverses pathologies neurologiques.

#### 4. Les PEV damiers

Depuis la fin des années soixante, à la suite des travaux de Halliday, la stimulation par inversion de damier est la plus largement utilisée car elle permet d'obtenir des **réponses moins variables d'un sujet à l'autre et plus stables chez un même sujet.** (11)

Elle évalue également avec une grande sensibilité les troubles de conduction dans les voies visuelles. Elle implique néanmoins des contraintes : le sujet doit avoir une perception visuelle suffisante pour distinguer clairement le damier. Il doit aussi être coopérant et être capable de maintenir son regard fixé sur le centre du damier.



*Figure 14 : Damier alternant avec lui-même, de la configuration A à B.  
Entre deux alternances, le damier est vu fixe.  
D'après F. Rigaudière « œil et physiologie de la vision »*

##### 4.1. Méthode

L'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) est une organisation internationale se consacrant à la promotion de l'électrophysiologie clinique de la vision. Fondée en 1958, l'ISCEV établit des normes internationales pour la réalisation et l'interprétation des tests électrophysiologiques utilisés dans le diagnostic et la gestion des troubles visuels.

Elle a décrit de manière précise la réalisation des PEV, posant un cadre strict à leur réalisation. *Nous reprendrons les points ici.* (11)

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour obtenir l'inversion d'un damier : utilisation d'un **écran de téléviseur** sur lequel s'inscrivent des carreaux noirs et blancs commandés par un module électronique ou bien des **diodes électroluminescentes** regroupées pour former des carrés, alternativement allumés et éteints.

Afin d'être reproductibles d'un appareil et d'une stimulation à l'autre, certains paramètres techniques doivent être constants, tels que :

- L'angle visuel total (fonction de la taille de l'écran et de la distance de l'œil du sujet par rapport à l'écran),
- La taille des carreaux,
- La luminance,
- L'illumination ambiante de la pièce d'enregistrement.

De manière à s'assurer de la bonne fixation du sujet, l'appareillage peut comporter un système de rejet des séquences comportant des artefacts dus aux mouvements oculaires. Si ce n'est pas le cas, la présence d'une personne surveillant la fixation est parfois nécessaire.

Dans tous les cas, la stimulation est **monoculaire**. Cent stimulations, répétées au moins 2 fois pour chaque œil, sont nécessaires et en général suffisantes, ce qui correspond, en incluant le temps de préparation et la stimulation, à une durée totale de l'examen allant de 20 à 45 minutes.

## 4.2. L'enregistrement

Les PEV sont recueillis au moyen d'électrodes. Le choix de ces électrodes et leur utilisation sont primordiaux pour le bon déroulement de l'examen.

### 4.2.1. Types d'électrodes

Trois types d'électrodes peuvent être utilisées : les **cupules**, les **aiguilles** et les **électrodes collées**.

**Les électrodes cupules** sont conseillées car elles sont non invasives et réutilisables. Elles disposent d'une grande surface de contact permettant de bien capter le signal. Elles nécessitent cependant un nettoyage préalable de la peau avant de les appliquer avec une pâte conductrice.

**Les électrodes aiguilles** se plantent directement dans la peau du patient. Comme la surface de contact est faible, l'électrode active doit être la plus proche possible du cortex visuel primaire pour recueillir le signal utile. La pose de ces électrodes peut être douloureuse, mais ne nécessitent pas de préparation de la peau au préalable. En revanche, le rapport signal sur bruit est plus faible avec ces électrodes comparé à celui obtenu avec les cupules. Il s'agit du type d'électrode utilisé dans notre étude.

**Les électrodes collées** ne sont indiquées que pour l'électrode neutre située sur le front. Elle nécessite la même préparation de la peau que pour les cupules. Le signal recueilli par ce type d'électrode est moins bon que les cupules ou les aiguilles. Elles ne sont pas réutilisables.

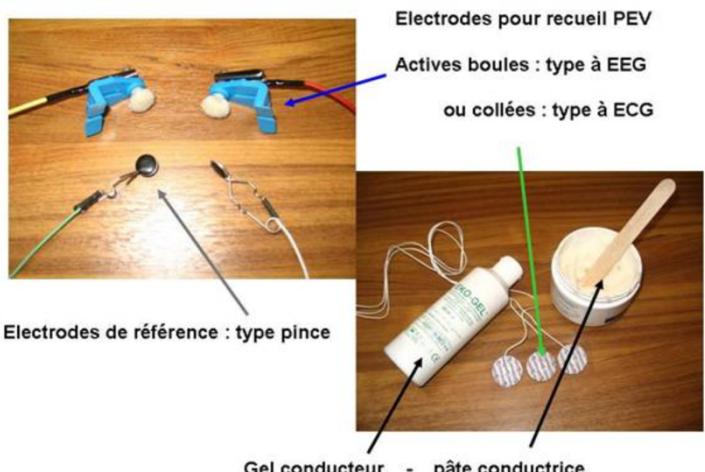


Figure 15 : Types d'électrodes. D'après F. Rigaudière « œil et physiologie de la vision »

#### 4.2.2. Positionnement des électrodes

La pose des électrodes est l'étape primordiale de la préparation du patient. Si elles sont positionnées aux mauvais endroits ou si le contact avec la peau n'est pas suffisant, alors l'examen ne donnera pas de résultats fiables.

L'enregistrement nécessite la pose de 5 électrodes : (11)

- Une placée en regard du lobe occipital droit (O4)
- Une autre en regard du lobe occipital gauche (O3) à environ 2,5 cm de part et d'autre de la ligne médiane (Oz)
- Une troisième dite, de référence, placée en Fz, à 12 cm au-dessus du nasion (celle-ci n'est pas à un potentiel constant car elle suit la variation de potentiel des aires frontales qui participent au traitement de paramètres visuels comme les aires primaires)

- Une référence de potentiel constant est prise en connectant les lobes des deux oreilles (A1 et A2). Cette électrode appelée « masse » est placée en position indifférente.
- L'électrode de terre peut être placée au vertex (électrode Cz).



*Figure 16 : Installation du patient et positionnement des électrodes.  
Remerciements à l'équipe d'orthoptie du CHU de Caen, en particulier Dimitri et Camille.*

Le recueil du signal s'effectue **entre deux électrodes actives**.

L'impédance des électrodes doit être de moins de **5000 Ohms**. (11,12)

Le recueil du signal s'effectue durant au moins 500 ms avec une bande passante comprise entre 0.1 Hz et 100 Hz. L'amplification est de l'ordre de 104. Le signal résultant est d'amplitude comprise **entre 5 et 10  $\mu$ V**.

#### 4.3. Tracés et interprétation

Nous développerons ici l'interprétation d'un tracé de PEV damier, qui est la forme utilisée dans notre étude.

Lors de cette stimulation, la réponse est constituée de 3 ondes principales d'apparition successive dans le temps :

- une onde négative culminant environ 75 ms après la stimulation : **l'onde N75**
- une onde positive culminant environ 100 ms après la stimulation : **l'onde P100**
- une onde négative culminant environ 135 ms après la stimulation : **l'onde N135**

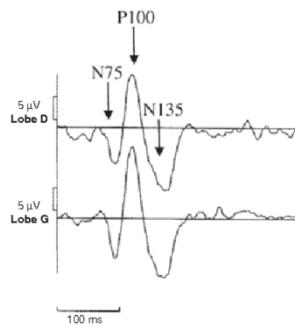


Figure 17 : Aspect typique d'un tracé obtenu par stimulation par damier.

D'après F. Rigaudière « œil et physiologie de la vision »

Les composantes précoces (<50ms) correspondent à la **réponse sous-corticale** du corps genouillé latéral.

**L'onde la plus constante d'un individu à un autre est l'onde P100**, c'est l'onde principale positive. Le pic P100 a son origine dans le **cortex occipital**. La P100 est retrouvée de façon constante chez les sujets normaux. La variabilité en latence est faible d'un sujet à l'autre, **mais la variabilité en amplitude est relativement grande**. La variabilité intra individuelle est également faible et la différence de latence interoculaire ne dépasse pas 5 msec.

**La réponse de la fovéa participe majoritairement à la genèse des potentiels évoqués.** Le signal émis par la rétine centrale est conduit par les voies visuelles, avec une amplification importante du signal issu de la macula par le corps géniculé latéral et par l'aire visuelle V1. Ainsi, lorsque l'intégrité du fonctionnement rétinien est certaine, les PEV renseignent sur l'état des voies de conduction visuelle.

Un retard de culmination de l'onde P100 permet d'affirmer l'existence d'une neuropathie optique **rétrobulbaire**, et donc d'une atteinte de la voie visuelle située sur le trajet entre les cellules ganglionnaires et le cortex visuel.

L'onde N135, quant à elle, reflète l'activité des régions corticales plus postérieures, généralement associée à des traitements visuels plus complexes et à l'intégration de l'information visuelle au niveau cortical. Elle est plus tardive que les ondes P100 et N75, qui sont plus précoces et reflètent une activité dans les premières étapes du traitement visuel dans le cortex occipital primaire.

#### 4.3.1. Champs de stimulation

Lors de la stimulation, la taille des cases est successivement de 60, 30 et 15 minutes d'arc. Elles mettent ainsi préférentiellement en activité trois secteurs maculaires en relation avec la taille des champs récepteurs corticaux :

- La zone fovéolaire des 2 degrés centraux avec les cases de 15',
- L'anneau compris entre 2 et 4 degrés d'excentricité avec celles de 30',
- Puis l'anneau plus externe compris entre 4 et 10 degrés avec celles de 60'.

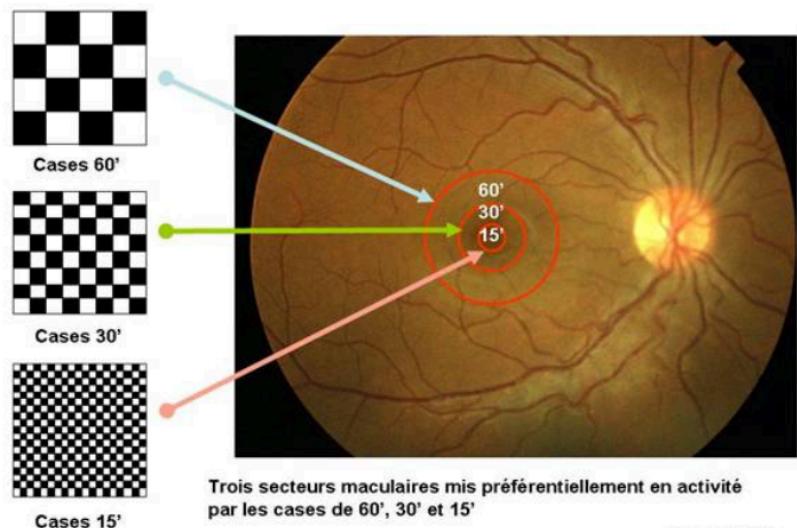


Figure 18 : Fond d'œil et les trois secteurs maculaires mis préférentiellement en activité par un damier alternant de cases 60', 30' ou 15'. D'après F. Rigaudière « œil et physiologie de la vision »

#### 4.3.2. Valeurs dites « normales »

Chaque appareil de stimulation a son propre référentiel d'analyse. Notre étude utilise le stimulateur MonPackOne®, de Métrovision®. Le tableau rapportant les valeurs dites « normales » est issu du manuel d'utilisation de cet appareil.

	Latence médiane	Amplitude médiane
	(Écart type)	(Écart type)
<b>Damier 60</b>	103 (99,5 ; 106,5)	12 (6 ; 18)
<b>Damier 30</b>	106 (103 ; 109)	16 (9 ; 23)
<b>Damier 15</b>	125 (115 ; 135)	10 (4 ; 16)

Tableau 1 : Valeurs de référence de l'onde P100, issu du manuel d'utilisation de l'appareil MonPackOne.



Figure 19 : Simulateur MonPackOne®

Afin de mieux comprendre les explications suivantes, un tracé obtenu par le stimulateur MonPackOne® se trouve en *annexe 1*.

#### 4.4. Interprétation des résultats

L'interprétation des PEV nécessite la connaissance de l'état du transducteur périphérique qu'est la rétine, rendant indispensable la pratique d'un ERG, ou à défaut d'un fond d'œil afin d'éliminer une pathologie rétinienne.

De manière générale, lorsque les réponses recueillies par stimulation monoculaire sont altérées simultanément sur les deux régions occipitales, cela traduit une atteinte des voies visuelles endo ou pré chiasmatiques. En revanche, lorsque ces altérations sont observées sur un seul lobe, cela traduit une atteinte rétro chiasmatique, quel que soit l'œil stimulé (*cf. partie 1*).

En ce qui concerne l'analyse du tracé, elle se base pratiquement uniquement sur l'onde P100. L'amplitude étant très variable d'un sujet à l'autre, seule sera retenue une **importante asymétrie** et éventuellement une très importante diminution bilatérale d'amplitude. En effet, l'amplitude est affectée par tout ce qui peut diminuer l'acuité visuelle (troubles de réfraction, opacités des milieux transparents, maladies rétinianes) ce qui réduit son interprétabilité.

**Ce sont les anomalies de latence qui sont les plus significatives.** La latence de la P100 est une mesure très fiable et la différence de latence interoculaire l'est encore plus : **une différence de latence interoculaire de plus de 8 msec est significative**, et ce, même si les latences absolues restent dans les limites de la normale.

#### 4.4.1. PEV et pathologies

Ainsi, les PEV damiers peuvent apporter des arguments pour une neuropathie optique démyélinisante infra clinique en retrouvant **des retards de latence** (lésions démyélinisantes) ou **d'amplitude** (atteinte axonale), des **aspects bifides**, une **asymétrie des réponses** en fonction de l'œil stimulé.

De nombreuses études sur les PEV ont été menées dans le cadre de la sclérose en plaques. En effet, les névrites optiques représentent le premier événement démyélinisant au cours de la sclérose en plaques (SEP) dans plus de 20 % des cas. *Halliday et al.* ont montré un **allongement du temps de culmination de l'onde P100** chez des patients présentant une SEP même en l'absence de symptômes cliniques évidents. (8)

Lors de la stimulation, **si une anomalie de l'onde P100 est présente lors de la stimulation d'un seul œil**, alors que le tracé obtenu après stimulation de l'œil controlatéral est normal, **cela permet d'affirmer la localisation pré-chiasmatique de la lésion**. En revanche, lorsqu'une anomalie est présente sur l'ensemble des tracés obtenus après stimulation de l'œil gauche et de l'œil droit, alors celle-ci n'a pas de valeur localisatrice.

Les anomalies ne sont pas spécifiques. Certes les **affections démyélinisantes entraînent une augmentation de latence** alors que la **diminution du nombre des axones fonctionnels entraînent une diminution de l'amplitude**, mais en pratique les lésions axonales et les lésions myéliniques sont souvent associées. C'est le cas, par exemple, des lésions compressives.

D'autre part, une désynchronisation de la réponse liée à une diminution de la vitesse de conduction dans certaines fibres entraîne à la fois une augmentation de latence et une diminution d'amplitude.

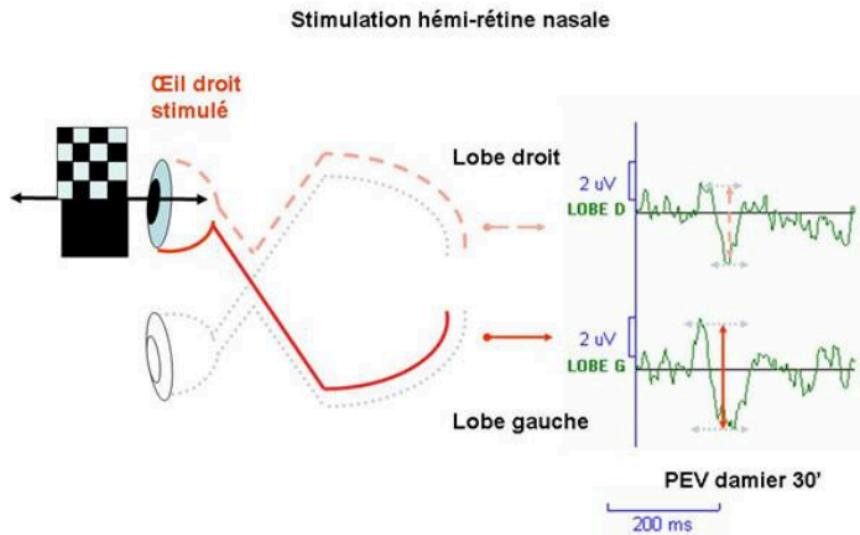


Figure 20 : Stimulation de l'œil droit par un hémichamp temporal droit. La stimulation de l'hémirétine nasale droite privilégie les signaux transmis le long des voies croisées. La réponse au damier recueillie en regard du lobe gauche (O3) est plus ample que celle en regard du lobe droit (O4).

D'après F. Rigaudière « œil et physiologie de la vision »

#### 4.4.2. Facteurs de perturbation des PEV

Certains facteurs d'ordre technique influencent les résultats des PEV, à savoir :

- **La luminance** : il s'agit du facteur qui affecte le plus la latence. Lorsque la luminance diminue, la latence augmente et l'amplitude diminue.
- **Le contraste** : La diminution de contraste augmente la latence. Néanmoins, ce facteur influence généralement peu car les contrastes utilisés sont importants.
- **Le type de stimulateur** dont dépendent la vitesse et le mode d'inversion du damier joue un rôle.
- **La taille des carreaux** : la latence augmente lorsque la taille angulaire des carreaux est très grande ou très petite.

De même, certains facteurs liés au sujet peuvent influencer les résultats :

- **Le sexe** : la latence est plus courte et l'amplitude plus grande chez la femme. (13)
- **L'âge** : au-delà de 40 ou 60 ans, la latence augmente. (14)
- **L'acuité visuelle** : en principe, la diminution de l'acuité visuelle joue peu ou pas sur la latence, mais affecte plutôt l'amplitude. Néanmoins, une diminution de l'illumination rétinienne dû à une perte de transparence des milieux, telle qu'une cataracte, peut entraîner une augmentation du temps de culminations des ondes.

Il en est de même pour certains facteurs extrinsèques :

- **Alcool et tabac**

Il faut distinguer prise aigue et chronique. En effet, une prise chronique responsable de neuropathie optique infra clinique peut modifier de façon variable les amplitudes et la latence. En revanche, une prise aigue sera responsable d'une modification des amplitudes seulement. (15,16)

- **Prises médicamenteuses**

Les antiparkinsoniens L-Dopa, la scopolamine (17), les psychotropes et les hormones thyroïdiennes produisent des diminutions d'amplitude et des augmentations de temps de culmination des ondes. De même, les benzodiazépines et les barbituriques à faible dose provoquent des diminutions d'amplitude sans modification des temps de culmination, en revanche les barbituriques à forte dose peuvent abolir l'émergence des potentiels.

- **Sédation et anesthésie générale**

L'étude de *Kakigi et al.* explore les effets de l'isoflurane, un agent anesthésique couramment utilisé, et du protoxyde d'azote (gaz hilarant) sur les PEV chez l'humain. Les résultats montrent que l'anesthésie générale provoque une augmentation significative des latences des ondes P100, ainsi qu'une diminution de leur amplitude. (18)

- **Ponction lombaire**

La ponction lombaire entraîne une perturbation transitoire des pressions du liquide céphalo-rachidien, ce qui altère les répartitions des champs de potentiels corticaux et donc modifient les PEV. (19)

#### 4.5. Applications cliniques

Les PEV par inversion de damier peuvent être anormaux dans de très nombreuses pathologies intéressant le nerf optique ou les voies visuelles, parmi lesquelles la névrite optique alcoololo-tabagique (16), les carences en vitamines, la sarcoïdose (20), l'atrophie optique de Leber (21), l'adréno-leucodystrophie, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la maladie de Friedreich, la paraplégie spastique héréditaire, les pseudo-tumeurs cérébrales, le diabète (22), l'insuffisance rénale ou thyroïdienne. Dans certaines situations l'anomalie des PEV ne fait que confirmer les données de l'examen ophtalmologique, ailleurs l'anomalie témoigne d'un dysfonctionnement visuel sans traduction clinique.

De nos jours, les PEV gardent une place dans le diagnostic des scléroses en plaques (SEP). (23) La recherche d'arguments pour étayer un diagnostic incertain ou le bilan d'une SEP connue sont des raisons courantes de demande de PEV dans un laboratoire d'explorations fonctionnelles du système nerveux. Parfois les PEV sont demandés seuls, plus souvent ils s'intègrent dans une demande multimodale, associés à d'autres types de potentiels évoqués. D'après des statistiques établies par *Chiappa*, à partir de 1950 patients, provenant d'études faites par 26 auteurs différents, il apparaît que les PEV sont **altérés en moyenne dans 63 % des cas** :

- 37% si la SEP est possible,
- 58% si elle est probable,
- 85% si elle est certaine. (24)

D'après son expérience personnelle, il affirme que si les PEV sont normaux, l'examen neuro-ophtalmologique ne montre jamais d'anomalie. **A l'inverse, quand les PEV sont anormaux, il n'y a pas toujours d'anomalie à l'examen neuro-ophtalmologique.** Il affirme que si une névrite optique est suspectée sur l'existence de troubles visuels accusés par le patient, des PEV normaux rendent le diagnostic de SEP très improbable. En revanche, des PEV anormaux chez un patient sans antécédents de troubles visuels traduit une atteinte infra-clinique et représente **un signe de diffusion spatiale de la maladie.**

D'après *Mauguière*, l'analyse multifactorielle montre que les PEV sont d'autant plus anormaux que le patient a un antécédent de névrite optique, que son liquide céphalorachidien est inflammatoire, qu'il est examiné plus de 6 mois après les premiers symptômes ou qu'il a déjà présenté au moins 3 poussées. (25)

Des études longitudinales ont montré que les anomalies pouvaient s'atténuer après disparition des signes cliniques mais rarement disparaître. Chez les patients n'ayant jamais eu d'atteinte visuelle, **les PEV ont plutôt tendance à se détériorer, parallèlement à la progression clinique de la maladie en dehors des voies visuelles.** L'anomalie la plus souvent observée est **l'augmentation de latence avec conservation de l'amplitude.** L'augmentation de latence peut être uni ou bilatérale mais **asymétrique.**(26)

### III. PROTONTHERAPIE

#### 1. De la radiothérapie à la protonthérapie

La radiothérapie est une composante essentielle du traitement de certains cancers, offrant une option efficace et ciblée pour détruire les cellules cancéreuses. Cette technique est basée sur l'utilisation de **rayons X, de gamma, d'électrons ou de particules subatomiques** pour cibler et endommager l'ADN des cellules cancéreuses, les empêchant ainsi de se diviser et de croître.

La radiothérapie conventionnelle utilise des **photons de haute énergie** (4 à 25 MeV), qui sont des particules **sans masse ni charge**. Ces photons de haute énergie sont soit obtenus à partir de sources radioactives, telle que de Cobalt 60, alors appelées **rayons gamma**, soit produits par rayonnement de freinage des électrons dans la cible d'un accélérateur linéaire d'électrons (nommé Linac), alors appelés **rayons X**.

Bien que les rayons X soient les plus utilisés jusqu'ici, toute particule neutre ou chargée, accélérée et ayant une énergie suffisante, peut ioniser la matière vivante qu'elle traverse. C'est à partir de ce postulat que **Robert Wilson**, physicien américain, a suggéré, en 1946, l'utilisation de protons dans le traitement des tumeurs. Wilson suggère que les protons, en raison de leurs caractéristiques physiques uniques, pourraient fournir des doses de radiation plus précises aux tumeurs tout en épargnant les tissus sains environnants. (27)

C'est en 1954 que la **première utilisation clinique des protons** voit le jour au Lawrence Berkeley National Laboratory en Californie.

En 1961, **Raymond Kjellberg**, neurochirurgien du Massachusetts General Hospital de Boston, est devenu le premier à utiliser le cyclotron du *Harvard Cyclotron Laboratory* de Harvard pour traiter une tumeur cérébrale maligne. Le *Harvard Cyclotron Laboratory* fut la place forte du développement de la protonthérapie avec 9115 patients traités entre 1961 et 2002 (2,8).

Jusqu'au début des années 90, les accélérateurs construits étaient principalement consacrés à la recherche et une fraction du temps-machine était consacrée au traitement de quelques patients par protonthérapie. Cela s'explique par le fait que les accélérateurs circulaires

médicaux (cyclotron, synchrocyclotron, synchrotron) sont beaucoup plus gros et plus chers que les accélérateurs linéaires à électrons produisant des rayons X. Mais une nouvelle ère arrive avec la construction et l'installation d'accélérateurs dédiés à la protonthérapie à usage thérapeutique dans des centres hospitaliers.

Dans le monde, on dénombre environ **30 centres de protonthérapie**. A ce jour, en France, **trois centres de protonthérapie** se répartissent les patients : le centre de protonthérapie de l'Institut Curie à **Orsay**, le centre Antoine Lacassagne à **Nice** et le centre CYCLHAD à **Caen**. Les centres d'Orsay et de Nice accueillent des patients depuis 1991, alors que celui de Caen est plus récent, avec une ouverture en 2018.

Le centre de Nice possède un cyclotron qui délivre des protons de 65 MeV et traite des lésions ophtalmologiques. (28) Le centre de protonthérapie d'Orsay a un synchrocyclotron qui produit des protons de 201 MeV et traite des tumeurs ophtalmologiques, de la base du crâne et du rachis cervical haut.

Depuis 2018, Caen est le troisième centre de protonthérapie français. Le centre Cyclhad de Caen-Normandie est doté d'un **cyclotron** et délivre des **protons d'une énergie allant de 100 à 200 meV** avec une **machine Proteus One®**. On y traite notamment les **tumeurs intra crâniennes, de la sphère ORL et les tumeurs pédiatriques**.



Figure 21 : Proteus One, au centre de protonthérapie CYCLHAD à Caen.

Site : [Baclesse.fr](http://Baclesse.fr)

## 2. Les protons : définitions et avantages balistiques

La protonthérapie repose donc sur l'utilisation de protons. Mais, qu'est-ce qu'un proton ?

### 2.1. Définition d'un proton

Le proton est un des composants de base de la matière. La matière est composée d'atomes. Un atome est constitué d'un noyau de nucléons, qui sont des neutrons ou des protons, et entouré d'un nuage d'électrons. Le proton est donc un composant du noyau, chargé positivement et de masse élevée.

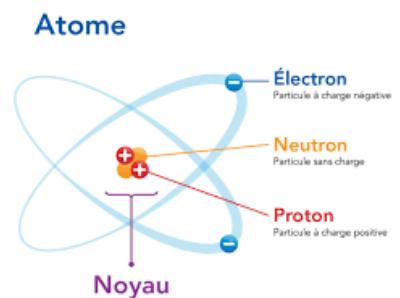


Figure 22 : Composition d'un atome

Dans le cadre de la protonthérapie, le proton est issu de l'ionisation d'un atome d'hydrogène. Cette ionisation sépare un proton et un électron. Grâce à un champ électrique, l'électron est ensuite capté par une anode. Le proton, allant dans la direction opposée, est quant à lui alternativement accéléré par un champ électrique et défléchi dans un champ magnétique jusqu'à l'énergie souhaitée, avant d'être dirigé vers le patient. (29)

#### 2.1.1. Propriétés physiques des protons

Les protons sont connus pour leur excellente précision balistique. En effet, ils combinent une **faible dispersion latérale du faisceau** et un **dépôt de dose en profondeur localisé** conférant à la protonthérapie une précision de l'ordre du millimètre dans la délivrance de la dose.

#### 2.1.2. Dispersion latérale

De leur entrée dans la matière et pendant tout leur parcours jusqu'à la tumeur, les protons subissent de nombreuses collisions conduisant à un élargissement latéral du faisceau. Ce phénomène de diffusion reste néanmoins limité. Le faisceau reste alors focalisé sur la forme de la tumeur sans engendrer de dommages latéraux aux tissus environnants.

### 2.1.3. Dépôt de dose en profondeur localisé

Contrairement aux rayons X ou aux électrons, les protons ont une distribution de dose qui culmine à une profondeur spécifique avant de chuter brusquement.

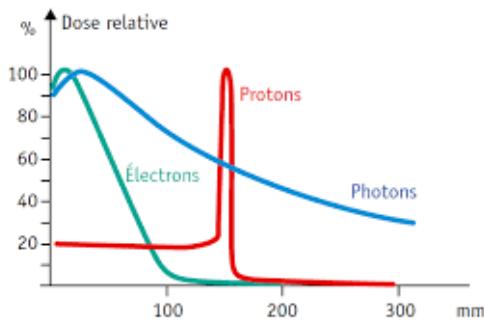


Figure 23 : Comparaison des profils de dose délivré en fonction du trajet des électrons, photons et protons. D'après J. Baumeyer.

Plus un proton est chargé en énergie, plus il traverse rapidement une épaisseur donnée de matière. Ses interactions avec le milieu sont dans ce cas brèves et l'énergie déposée est faible. Le proton ralentit ensuite progressivement jusqu'à s'arrêter et délivrer toute son énergie résiduelle. L'énergie déposée augmente avec sa décélération, jusqu'à atteindre un maximum en fin de parcours. Ce maximum de dépôt de dose est appelé **pic de Bragg**.

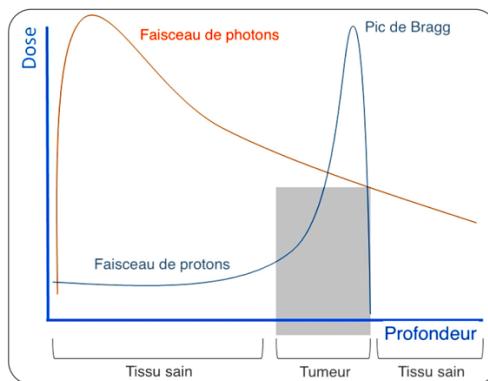


Figure 24 : Schématisation du Pic de Bragg. D'après J.F. Daisne, « la protonthérapie ».

La position de ce pic au niveau des tissus est parfaitement contrôlable puisqu'elle est **liée à l'énergie incidente** : l'énergie du proton détermine ainsi sa profondeur de pénétration. C'est donc le choix de cette énergie qui permet de stopper le proton à l'endroit désiré afin de protéger les tissus sains situés en arrière de la tumeur.

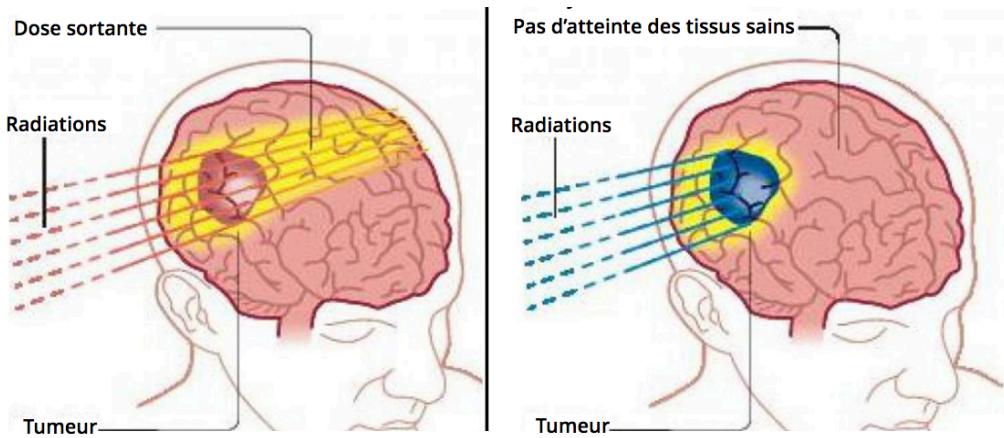


Figure 25 : Schématisation des radiations, à gauche la radiothérapie conventionnelle, à droite la protonthérapie. D'après E. Cimadure « la protonthérapie ».

## 2.2. Lésions induites aux tissus

A l'échelle moléculaire, les rayonnements induisent des lésions directes au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) tels que des cassures simples ou double brin, des délétions, des formations de lésions covalentes... Ils entraînent également la production de radicaux libres cytotoxiques par radiolyse de l'eau.

Lorsque ces dommages à l'ADN sont minimes, les cellules parviennent à les réparer.

Néanmoins, du fait de leur forte propension à la division cellulaire, et de leur aptitude réduite à la réparation des brins d'ADN endommagés, les cellules cancéreuses sont particulièrement vulnérables à cette attaque sur leur ADN, entraînant une mort cellulaire précoce.

## 3. La protonthérapie en pratique médicale

### 3.1. Quelles indications ?

La protonthérapie s'intègre dans la stratégie thérapeutique de nombreuses tumeurs soit à titre exclusif, soit de manière adjuvante à d'autres modalités thérapeutiques. A ce jour, elle fait l'objet d'études pour bon nombre de tumeurs, mais quelques indications sont actuellement consensuelles et validées par les autorités de santé.

Il s'agit très majoritairement des **tumeurs oculaires**, tels que les mélanomes uvéaux, mais également des **chondrosarcomes et chondromes de la base du crâne et du rachis**, des **sarcomes para spinaux**. Ces tumeurs sont dites radio-résistantes puisqu'elles nécessitant des doses élevées, supérieurs aux doses de contraintes des organes à risque adjacents.

De même, elle est une indication de choix pour les **tumeurs pédiatriques**, pour lesquelles il est important de minimiser la dispersion des doses afin de limiter les risques de cancer radio-induits et la préservation des fonctions neurocognitives, endocrines, cardiaques et toute autre toxicité à long terme.

Les **tumeurs inopérables ou déjà irradiées** sont une autre indication à la protonthérapie.

### 3.2. Planification du traitement

La planification de traitement consiste à choisir un compromis acceptable, entre la dose à délivrer à la tumeur pour permettre son éradication et les limitations de doses délivrées aux organes à risque.

Cette planification est réalisée à partir d'un **logiciel de planification de traitement** (TPS, pour *Treatment Planning System*), dans lequel les images tomodensitométriques sont importées. Au centre Cyclhad de Caen, le TPS utilisé est le RayStation®12A, développé par la société RaySearch Laboratories.

Différents volumes à traiter ou à protéger ainsi sont définis :

- Le volume tumoral macroscopique (GTV - Gross Tumour Volume), volume de la tumeur délimité par les outils d'imagerie médicale. Il s'agit du volume qui recevra la plus forte dose d'irradiation.
- Le volume cible clinique (CTV - Clinical Target Volume) comprenant le GTV et une marge afin de prendre en compte l'extension tumorale infra clinique, ne pouvant être repéré par l'imagerie.
- Le volume cible interne (ITV - Internal Target Volume) tenant compte des mouvements physiologiques des organes (battements cardiaques, respiration ...).

- Le volume cible planifié (PTV - Planning Target Volume) comprend le CTV et une marge de sécurité afin de faire face aux incertitudes de la planification ou de l'administration du traitement (variabilité du dépôt de dose entre chaque séance, précision de l'appareil, mouvements éventuels du patient...).
- Le volume traité (TV - Treatment Volume) correspondant au volume tissulaire effectivement irradié, il doit être le plus proche possible du PTV.
- Le volume résiduel à risque (RVR – Remaining Volume at Risk) représentant la différence entre le volume fermé par le contour externe du patient et ceux des CTV et des OARs.
- Le volume d'organe à risque, tel que délimité par l'imagerie médicale pour tous les OARs.
- Le volume prévisionnel d'organes à risque (PRV - Planning Organs at Risk Volume), volume équivalant au volume d'organe à risque avec une marge prenant en considération d'éventuelles incertitudes de variations anatomiques ou de positions de l'OAR durant l'irradiation et cela pour tous les OARs.

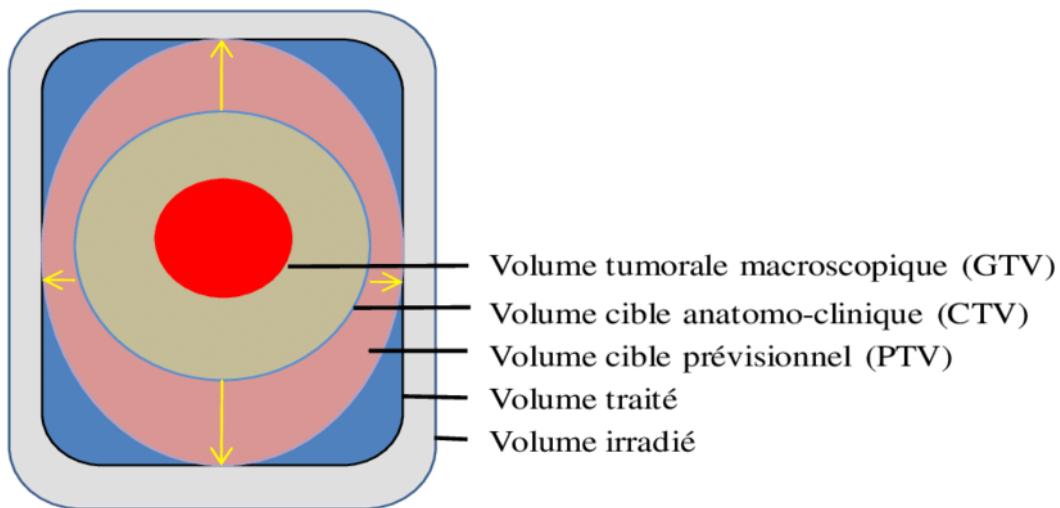


Figure 26 : Représentation schématique des volumes, selon les recommandations de l'ICRU.

Site : [ICRU.org](http://ICRU.org)

L'objectif est donc d'optimiser la distribution de dose au volume à traiter tout en minimisant celle délivrée aux OAR : on emploiera le terme de **conformation de dose**.

On distingue ainsi :

- La dose absorbée qui caractérise l'énergie déposée par un rayonnement ionisant dans un volume. Elle s'exprime en Gray (1Gy = 1J/kg).
- La dose biologique, également appelée dose équivalent photons exprimée en GyE (Gray Équivalent) qui se définit comme le produit de la dose absorbée avec l'efficacité biologique relative (EBR). La dose absorbée telle que définie plus haut en Gray est insuffisante pour prédire les effets biologiques produits car à dose absorbée égale les effets varient en fonction de la nature du rayonnement notamment. L'EBR permet de mieux apprécier l'aptitude d'un rayonnement à produire un effet biologique précis.
- La dose de contrôle tumoral qui est la dose absorbée, nécessaire à la stérilisation locale définitive de la tumeur avec une probabilité de 90%.
- La dose de tolérance aux OAR qui est la dose absorbée par un tissu sain exposé lors du traitement aux rayonnements ionisants et dont la sensibilité radiobiologique justifie des précautions particulières. Elle doit s'efforcer d'être inférieure à une dose seuil.

La D2% est un paramètre dosimétrique utilisé pour évaluer la distribution de la dose de radiation dans un volume cible ou un organe à risque. Il représente la **dose reçue par les 2 % les plus exposés du volume étudié**. Elle est particulièrement importante pour s'assurer que des régions critiques ne reçoivent pas une dose excessive, ce qui pourrait entraîner des effets secondaires graves ou des complications.

Des recommandations ont fait l'objet d'un consensus fort d'experts concernant la détermination de ces doses de tolérance en fonction de chaque OAR (30).

Selon l'architecture du tissu de l'OAR le radiothérapeute définit une **dose maximale à ne pas dépasser pour les organes en série** et une **dose moyenne à ne pas excéder pour les organes en parallèles**. Ces niveaux de dose doivent être respectés dans la mesure du possible mais peuvent être dépassés sous réserve d'une justification liée au contrôle local et à la survie du patient après information et accord de celui- ci.

Les incidences des faisceaux sont sélectionnées de telle sorte que les OAR soient évités dans la mesure du possible et les paramètres d'irradiation sont établis en tenant compte de l'hétérogénéité des milieux traversés par les protons (os, air).

### 3.3. Délivrance du traitement

#### 3.3.1. Étalement et fractionnement

**L'étalement de la dose** correspond à la durée totale de traitement, généralement entre 6 et 8 semaines dans le cadre des tumeurs profondes. Condenser le traitement en quelques semaines permet d'être plus actif sur les cellules tumorales qui ont une propension à proliférer rapidement.

**Le fractionnement**, ou dose par fraction, correspond à la dose délivrée à chaque séance. La plupart des protocoles de protonthérapie dans le cadre du traitement de tumeurs profondes utilisent des fractions de 1,8 à 2 Gy, une fois par jour à raison de 5 séances par semaine suivies d'une pause. Cela permet d'éliminer progressivement les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. En effet, les cellules tumorales n'ont pas les mêmes capacités de réparation que les cellules saines, le fractionnement permet aux tissus sains de se réparer entre deux séances. Mais les lésions radio-induites des cellules tumorales s'additionnent au fil des séances successives et les cellules finissent par entrer en apoptose.

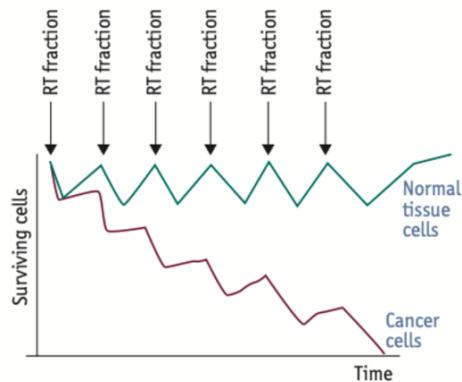


Figure 27 : Effet du fractionnement sur la survie des cellules saines et tumorales  
(D'après Putora 2011)

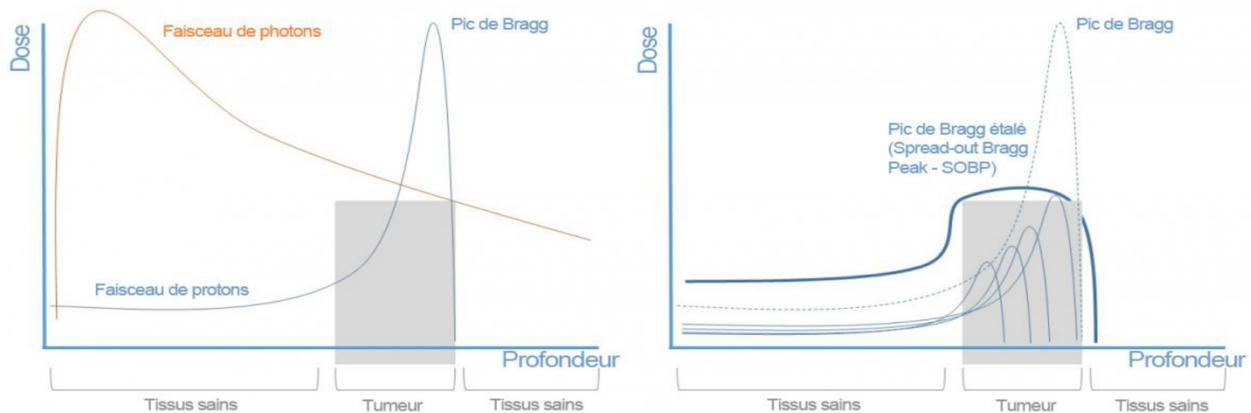
En protonthérapie extra oculaire, le schéma d'étalement et de fractionnement le plus classique correspond à une séance de **2 Gy quotidienne, 5 fois par semaine**, soit 10 Gy par semaine.

Par exemple, une dose de 50 Gy sera délivrée en 25 fractions sur 5 semaines. Ce qui diffère du schéma de protonthérapie intra oculaire lors desquels des doses plus élevées sont administrées avec un fractionnement moindre.

### 3.3.2. Méthode de balayage de la tumeur

Dans la protonthérapie extra oculaire, une méthode dite active scanning est utilisée. Il s'agit d'un nouveau mode de délivrance faisceau nommé **Pencil Beam Scanning**. Cette méthode permet de peindre couche par couche la tumeur avec un faisceau très fin balayé en trois dimensions et d'ajuster dynamiquement l'intensité du faisceau afin d'obtenir la distribution de dose voulue.

Un pic de Bragg simple est trop étroit et ne suffit pas à irradier l'ensemble de la tumeur. On cherche alors à obtenir un **pic de Bragg étalé** en utilisant plusieurs pics de Bragg simples, afin d'irradier toute la tumeur en profondeur. Ce pic de Bragg étalé est obtenu en modulant à la fois l'énergie et l'intensité.



Le volume cible est découpé, de manière fictive, en plusieurs tranches perpendiculaires à la direction du faisceau (figure 25). La tumeur est ainsi irradiée par un faisceau se déplaçant, soit en balayage (type écran de télévision ; raster scanning) soit « point par point » (spot scanning).

Ces systèmes permettent d'envisager une parfaite modulation d'intensité, puisque la tumeur est soit irradiée en « tranches » perpendiculaires à l'axe du faisceau, soit point par point. La conformation est donc optimale en amont et en aval de la tumeur. Ils ont l'avantage sur la méthode de diffusion passive de ne plus nécessiter l'introduction de matériel absorbant (compensateur, etc.) dans la ligne du faisceau.

#### **4. Complications de la protonthérapie**

Bien que la protonthérapie soit généralement bien tolérée et présente des avantages en termes de réduction des effets secondaires par rapport à la radiothérapie conventionnelle, la protonthérapie est une forme de radiothérapie. Ses avantages physiques ne lui confèrent pas la possibilité d'épargner totalement un tissu sain si celui-ci est collé ou englobé dans la tumeur à traiter. Ainsi des patients ayant une tumeur de localisation céphalique : sinuse ou cutanée étendue au contact des voies optiques, peuvent aussi avoir certaines complications locales et notamment ophtalmologiques. Parmi elles, la complication la plus redoutée est la neuropathie optique radio induite.

## IV. LA NEUROPATHIE OPTIQUE RADIO INDUIITE

### 1. Définition et épidémiologie

Une neuropathie optique radio induite (RION) est une neuropathie optique de type **ischémique**, au même titre que les neuropathies optiques artéritiques, non artéritiques ou diabétiques.

Il s'agit d'une complication rare de la radiothérapie. Son incidence globale est difficile à déterminer car elle est soumise à de nombreux facteurs de variations : localisation tumorale, technique d'irradiation, dose reçue par le tractus optique, fractionnement...

Dans le cadre de la protonthérapie intra oculaire, notamment sur le traitement des mélanomes choroïdiens, certaines études rapportent des incidences avoisinant les 70%. (31) En revanche, dans le cadre de la protonthérapie extra oculaire, son incidence est beaucoup plus faible, les résultats des différentes études suggèrent qu'elle serait de **2,8% à 7%** (32).

Elle est rarement objectivée pour des doses inférieure à **50 Gy** (33). Après protonthérapie, le seuil d'apparition est estimé à **54Gy**, délivrées par fractions de moins de 2Gy. (34)

Son délai d'apparition varie de **3 mois à plus de 8 ans** après l'exposition aux rayonnements. Cependant, la grande majorité des patients développent des symptômes dans les 3 ans suivant la fin de la radiothérapie, avec un **pic d'incidence entre 12 et 18 mois** (35). Il semble y avoir **une relation entre la latence d'apparition et la dose reçue** : le délai d'apparition serait plus court lorsque la dose est plus élevée. (35)

### 2. Clinique

#### 2.1. Présentation clinique

Les RION se présentent classiquement sous forme de **baisse d'acuité visuelle uni ou bilatérale, indolore d'apparition aigue**, progressant sur plusieurs semaines.

Cette baisse d'acuité visuelle est **irréversible** et généralement **profonde** : 85% des patients développant une RION auraient une acuité visuelle finale < 1/10, allant jusqu'à l'absence de perception lumineuse chez environ 45% d'entre eux.(35)

A la phase aiguë, il convient de distinguer deux types d'atteinte anatomique correspondant à deux présentations cliniques différentes :

- Lorsque l'atteinte ischémique se produit en avant de la lamina cribrosa, l'examen du fond d'œil retrouve généralement un œdème papillaire. Une telle présentation se produit généralement dans le cadre d'une rétinopathie radique après irradiation de lésions orbitaires ou intra-oculaires.
- Lorsque l'atteinte ischémique se produit en arrière de la lamina cribrosa, on dit alors qu'elle est rétrobulbaire, le nerf optique apparaît alors faussement normal à la phase aiguë.

De manière constante, **l'atrophie et la pâleur papillaire** commencent à se développer entre six et huit semaines après l'apparition de la baisse d'acuité visuelle.

L'atteinte du champ visuel peut retrouver tout type d'atteinte, allant d'un déficit altitudinal à un scotome central ou une atteinte bitemporale en fonction de la localisation prédominante de l'atteinte. Par exemple, les patients atteints de RION impliquant le chiasma optique développent généralement une hémianopsie bitemporale.

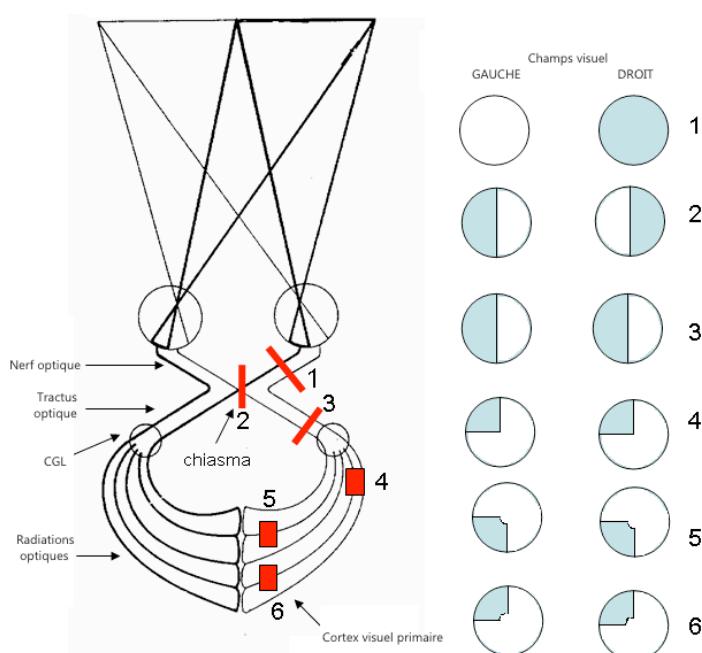


Figure 29 : Types de déficit en fonction de la localisation de l'atteinte.

## 2.2. Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel est celui de la **récidive tumorale**. Néanmoins, la récidive tumorale montre généralement une **évolution plus lente de la perte visuelle**.

Le neuro-imagerie permet, dans ce cas, de redresser le diagnostic. En effet, lors d'une RION, l'aspect scannographique est généralement **normal**, tout comme les images IRM pondérées en T1 et T2. Cependant, l'IRM avec l'acide gadolinium-diéthylène-triamine penta-acétique (DTPA) montre un **rehaussement marqué** du nerf optique et du chiasma sur les images pondérées en T1 qui se résorbe en plusieurs mois. (36) Cet aspect est cependant non spécifique et peut être impossible à distinguer de celui de la névrite optique idiopathique, des neuropathies optiques sarcoïdes, du gliome optique ou d'une autre neuropathie optique infiltrante.

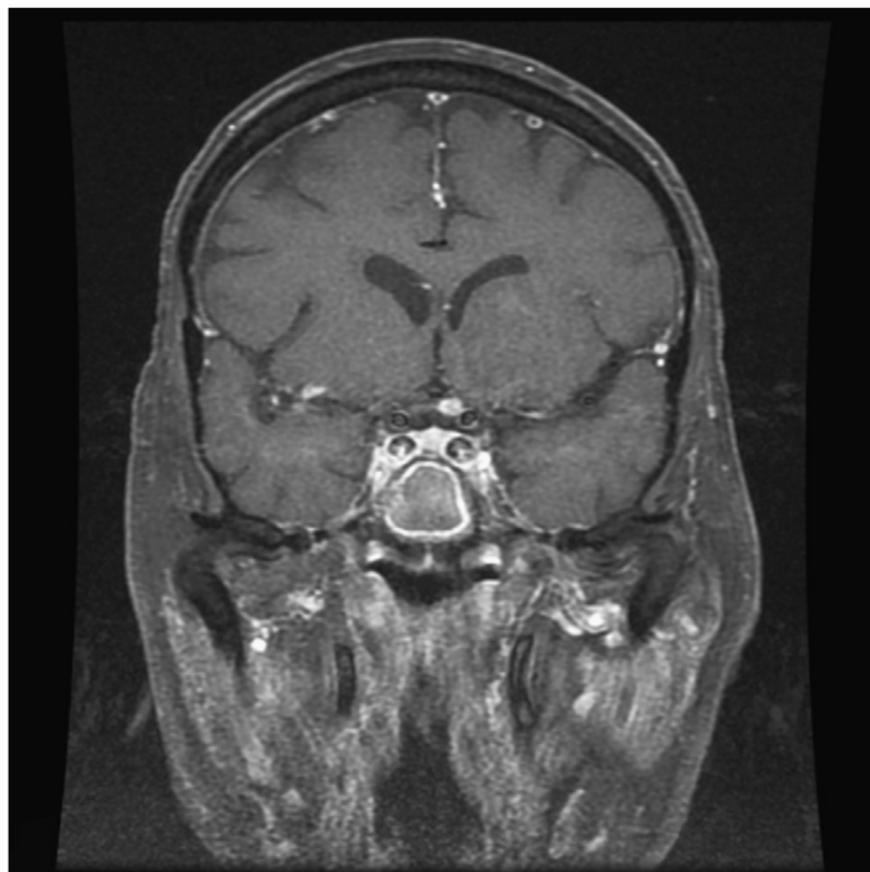


Figure 30 : IRM, coupe coronale en T1 montrant un rehaussement marqué du nerf optique et du chiasma gauche chez un patient atteint de RION, ayant présenté une BAV brutale de l'œil gauche.  
Issu du Journal of Clinical neuroscience : H. Danesh-Meyer, « Radio induced optic neuropathy ».

### 2.3. Autres méthodes diagnostiques

Par ailleurs, il a également été suggéré que les **tests électrophysiologiques détectaient les premiers signes de dommages causés par les radiations à la voie visuelle**. En effet, les animaux irradiés présentent une amplitude de signal réduite et un retard de la conduction neurale. Chez les patients atteints de radionécrose des voies visuelles antérieures, le potentiel évoqué visuel (PEV) peut être anormal des mois avant la perte de vision. (35).

Par ailleurs, l'étude intitulée "Prospective Assessment of Early Proton Therapy-Induced Optic Neuropathy" de notre équipe, explore l'impact de la protonthérapie sur les nerfs optiques des patients traités pour des tumeurs intracrâniennes, orbitales ou des sinus nasaux. Cette étude prospective a suivi 81 yeux de patients sur une période de six mois après la fin de la protonthérapie, en utilisant des examens ophtalmologiques standardisés, y compris les potentiels évoqués visuels (VEP), le champ visuel automatique et la tomographie par cohérence optique (OCT).

Les résultats ont montré que, pour les patients ne présentant pas d'anomalie à l'examen clinique standards des voies visuel initial, **des altérations significatives ont été détectées par les PEV au cours du suivi**. Ces altérations subcliniques sont importantes car elles peuvent être les premiers signes de neuropathie optique radio-induite, avant que les symptômes ne deviennent cliniquement apparents.

## 3. Physiopathologie

La pathogenèse des neuropathies optiques radio induites est encore soumise à controverse.

Le site principal des dommages cellulaires fait l'objet de débat mais il est suspecté que la lésion est initiée par la génération de radicaux libres qui endommagent les tissus normaux. Deux mécanismes principaux semblent être impliqués : une atteinte ischémique radio-induite d'une part et une dégénérescence du tissu neuro-glial d'autre part.

### 3.1. Atteinte ischémique

L'atteinte ischémique semble causée par des **dommages au niveau de l'endothélium vasculaire**. Chez le rat, il a été démontré que les cellules endothéliales présentent une réponse pathologique dépendante du temps et de la dose après une irradiation du SNC par perturbation de la barrière hémato-encéphalique. La déplétion des cellules endothéliales vasculaires après irradiation a également été documentée dans le nerf optique humain.

Dans une étude expérimentale portant sur 16 yeux, *Lévin et al.* a retrouvé une diminution significative du nombre de cellules endothéliales au niveau des vaisseaux du nerf optique ayant reçu une radiothérapie à forte dose. (37)

De même, dans l'étude récente de *Boudoux et al.*, l'analyse en OCT angiographie de la tête du nerf optique retrouvait une densité de l'aire vasculaire péripapillaire significativement abaissée après protonthérapie. (38)

### 3.2. Dégénérescence du tissu neuro glial

Par ailleurs, les effets radioinduits retardés intéresseraient également le système nerveux central, et en particulier la substance blanche. En effet, les rayonnements seraient responsables de mutations somatiques au niveau de l'ADN des progéniteurs des cellules neurogliales, rendant ces cellules génétiquement incomptétentes, qui sont donc métaboliquement déficientes. (39) Les oligodendrocytes présents au niveau des nerfs optiques sont particulièrement sensibles aux radiations, entraînant une dysfonction de ces cellules et donc une perte progressive de la myéline dans les régions irradiées.

Au fil du temps, le nombre de cellules mutantes augmente progressivement, entraînant une démyélinisation et une dégénérescence neuronale. Des spécimens pathologiques de nerfs optiques avec RION montrent une démyélinisation ischémique, une astrocytose réactive, une hyperplasie endothéliale, une endartérite oblitérante et une nécrose fibrinoïde.

Ces modèles sont cohérents avec la longue période de latence entre l'irradiation et l'apparition des lésions, car les cellules gliales et endothéliales ont un taux de renouvellement cellulaire lent.

On pense que la pathogenèse est un processus en deux étapes qui implique des processus chroniques retardés affectant l'apport artériel à certaines parties du nerf et l'atrophie neurale à la suite d'un apport artériel endommagé.

## 5. Facteurs de risque

Les facteurs déterminant le développement des RION comprennent à la fois des caractéristiques liées aux patients, mais également liées aux modalités et aux doses de traitement reçu.

### 5.1. Caractéristiques liées aux patients

Parmi les caractéristiques liées au patient, on retrouve :

- **L'âge** : le risque de développer une RION augmenterait avec l'âge. (40) D'un point de vu physiopathologique, cela s'explique par le fait que, avec l'âge, les cellules endothéliales prolifèrent moins et subissent donc moins de divisions cellulaires jusqu'à entrer en senescence. (41)
- **Le sexe masculin** (42,43) : Les résultats des études divergent à ce sujet, certaines trouvant une association significative entre l'apparition de RION et le sexe masculin.
- **Diabète** (32) , dyslipidémie, hypertension artérielle, vasculopathie (41)
- **La chimiothérapie concomitante** : Certaines thérapeutiques pourraient potentialiser l'effet毒ique de l'irradiation comme le rapportent quelques cas cliniques. (44) Néanmoins, les agents chimiothérapeutiques eux-mêmes, tel que la vincristine, sont associés à une toxicité du nerf optique. (45)

### 5.2. Caractéristiques liées à la technique d'irradiation

En ce qui concerne l'irradiation, les facteurs influençant sont :

- **La dose totale** : Le risque de développer une RION augmente avec la dose totale d'irradiation : 0% en dessous de 50Gy à 17% au-delà de 70Gy. (43) La plupart des auteurs s'accordent sur une dose seuil de 50Gy. (44,46)

- **Le fractionnement de la dose** : il existe une relation inverse entre la dose par fractionnement et le développement d'une RION. En particulier, lorsque la dose reçue est supérieure à 60 Gy : la dose par fraction semble être plus importante que la dose totale dans la survenue d'une RION. (40) (46) Il a été démontré que l'hyperfractionnement est associé à un risque plus faible de RION par rapport à radiothérapie une fois par jour
- **La longueur du nerf optique irradié** : une longueur d'irradiation > 2 mm du nerf optique est associée à un risque accru de RION. (47)
- **Le volume du nerf optique irradié** (34)

### 5.3. Caractéristiques liées à la tumeur

**La localisation de la tumeur** par rapport au nerf optique constitue l'un des principaux facteurs de risque de RION. En effet, la zone la plus à risque est la portion proximale du nerf optique (2mm) car elle correspond à la zone de jonction où le nerf optique est démyélinisé et au carrefour vasculaire entre l'artère centrale de la rétine et des artères ciliaires postérieures. (47)

**La compression des voies optiques** par la tumeur semble également un facteur péjoratif. En effet, la tolérance aux radiations pourrait être limitée si la vascularisation est déjà compromise par une compression pré-existante du nerf optique. (48)

De même, **une tumeur radiorésistante** nécessitera une dose d'irradiation majorée et donc constitue un sur risque de développer une RION.

## 6. Perspectives thérapeutiques

Jusqu'ici, les tentatives de traitement des lésions retardées des voies visuelles n'ont généralement pas réussi à inverser ou même à arrêter la perte de vision.

Les corticostéroïdes systémiques, connus pour leurs propriétés anti oxydantes, ont été essayés sur la base théorique selon laquelle les lésions sont déclenchées par des radicaux libres. Cependant, les résultats par voie intra veineuse sont décevants. Leur utilisation par **voie intra vitréenne ou périoculaire de triamcinolone acétonide** ont montré des résultats plus

encourageants dans le cadre des neuropathies optiques radio-induites antérieures survenu dans le cadre du traitement par protonthérapie pour des tumeurs intraoculaires, avec une résolution de l'œdème papillaire en moins d'un mois ainsi qu'une stabilité voire une récupération visuelle modeste. (49)

*Levin et al.* ont rapporté une production aberrante de « vascular endothelial growth factor » au cours des épisodes de RION, produit en réponse à la radionécrose pour des tumeurs intra oculaires. C'est sur ce postulat que l'utilisation des anti-VEGF, tel que le **Bevazizumab**, par voie intra vitréenne a été étudié et semble avoir des effets limités. En revanche, les effets de cette même thérapeutique par voie intra veineuse rapportent des résultats plutôt encourageants. (50) *Farooq and al.* rapporte le cas d'un patient ayant obtenu une bonne récupération visuelle après injection intraveineuse de 675 mg de Bevacizumab (7.5 mg/kg), 3 fois par semaines pendant 3 semaines. (51–53)

L'hypothèse d'une atteinte ischémique du nerf optique suggère l'utilisation des anticoagulants comme traitement curateur. Néanmoins, à ce jour ils n'ont pas fait preuve de leur efficacité. *Garrott et al.* rapporte un cas de RION bilatérale, traitée par corticothérapie et Warfarin, sans amélioration. (54)

Des chercheurs se sont également intéressés à **l'oxygénothérapie hyperbare** en partant du postulat selon lequel l'oxygénothérapie hyperbare pourrait améliorer l'activité fibroblastique, la synthèse de collagène et la néovascularisation dans les tissus irradiés. Elle est notamment utilisé dans les radionécroses osseuses.

Elle consiste à placer le patient dans un caisson hyperbare et à lui délivrer par voie respiratoire de l'oxygène à une pression supérieure à celle de la pression atmosphérique standard. À 2,0 atmosphères, le niveau d'oxygène dissous dans le sang peut être augmenté de 14 fois, améliorant l'oxygénéation en étendant la distance de diffusion de l'oxygène dans le tissu ischémique et en stimulant la revascularisation du lit capillaire. (55)

Une récupération d'acuité visuelle a été rapportée si l'initiation de l'oxygénothérapie hyperbare survenait **dans les 72 heures suivant le début de la perte visuelle**, mais pas dans les cas où le traitement a été initié au-delà de deux semaines. (56,57)

Les corticostéroïdes et l'oxygène hyperbare ont également été essayés en association avec des résultats mitigés. Dans une revue de cas, *Borruatt et al.* ont comparé les résultats visuels de trois groupes de patients atteints de tumeurs extra oculaires : un groupe ne recevaient aucun traitement, un autre groupe recevaient une oxygénothérapie hyperbare à 2,0 atm et le troisième groupe recevaient une oxygénothérapie hyperbare avec 2,4 atmosphères ou plus. L'étude a suggéré que l'oxygène hyperbare est associé à de meilleurs résultats visuels dans des atmosphères plus élevées. (56)

En résumé, la prévention par la limitation de l'exposition aux radiations et la détection précoce des signes subcliniques restent les stratégies les plus efficaces. Les autres traitements disponibles sont principalement symptomatiques ou expérimentaux et nécessitent davantage de recherches pour confirmer leur efficacité. De plus, la plupart des études ont été menées dans le cadre de la protonthérapie intra oculaire et non extra oculaire.

## ETUDE CLINIQUE

### 1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de comparer l'évolution des potentiels évoqués visuels avant traitement par protonthérapie puis à 6, 12, 18, 24 et 36 mois après irradiation par le biais de l'analyse de l'amplitude et de la latence de l'onde P100.

L'objectif secondaire était d'analyser la corrélation entre la variation de l'épaisseur du RNFL en OCT, le déficit moyen (MD) du champ visuel, l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) et la variation de la latence des potentiels évoqués visuels avant et après protonthérapie.

### 2. Matériels et méthode

#### 2.1. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective, observationnelle, monocentrique au sein du service d'ophtalmologie du CHU de Caen, Normandie.

Il s'agit d'une étude issue d'un projet de recherche nommé PIOTOX, pour Proton Induced Ocular TOXicity, consistant à dépister les effets secondaires ophtalmologiques radio-induits par protonthérapie extra oculaire.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre le centre de cancérologie François Baclesse à Caen et le service d'ophtalmologie du CHU de Caen. Le traitement par protonthérapie a été réalisé pour tous les patients au centre Cyclhad de Caen-Normandie.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité Local d'Éthique du CHU de Caen Normandie et respectait la Déclaration d'Helsinki.

Nous avons sélectionné tous les patients inclus dans l'étude PIOTOX ayant eu un traitement par protonthérapie sur la période s'étalant **de juillet 2018 à juillet 2023**.

## 2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les patients :

- Âgés de plus de 18 ans,
- Présentant des tumeurs primitives situées à moins de 2 cm du tractus optique,
- Traités par protonthérapie,
- Ayant bénéficié d'un bilan optique complet à l'inclusion et au cours du suivi post traitement par protonthérapie,
- Ayant une durée de suivi d'au moins 18 mois après le traitement par protonthérapie, correspondant à au moins 2 bilans ophtalmologiques post irradiation.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients pédiatriques,
- Les patients présentant une pathologie rétinienne intercurrente,
- Chirurgie ou tout autre traitement sur les nerfs optiques, le chiasma et d'autres structures optiques survenant après le début de l'étude.

## 2.3. Données recueillies

### Données du patient

Les données relatives au patient ont été recueillie :

- Sexe,
- Age au moment du dernier bilan ophtalmologique recueilli,
- Antécédents médicaux : présence de dyslipidémies, de diabète, de tabagisme actif ou sevré, la présence d'un glaucome que l'on définira par la prise d'un ou plusieurs collyres anti-glaucomateux.

## Données des examens ophtalmologiques

Dans le cadre de l'étude PIOTOX, les patients réalisaient un panel d'examens ophtalmologiques avant le traitement par protonthérapie, puis été convoqués à 6, 12, 18, 24 et 36 mois après la fin du traitement.

Ce bilan comprend :

- Une évaluation de l'acuité visuelle par échelle ETDRS
- Une évaluation du réflexe photomoteur
- Un examen en lampe à fente avec stadiation de la cataracte par la classification LOCS III
- Une rétinophotographie et un fond d'œil dilaté
- Un champ visuel Métrovision stat 30 seuils
- Une tomographie en cohérence optique papillaire et maculaire
- Des potentiels évoqués visuels flashes, puis damiers 60', 30' et 15'

L'acuité visuelle est recueillie sous forme d'un nombre de lettres vues selon l'échelle ETDRS.

Le réflexe photomoteur a été évalué comme présent ou absent.

La périmetrie statique a été réalisée avec l'appareil Métrovision. Celle-ci est exprimée par le déficit moyen (MD) en décibels (dB).

L'OCT RNFL a permis de déterminer l'épaisseur des fibres nerveuses péri-papillaire en micromètres.

D'autres examens ophtalmologiques ont pu être prescrits selon l'appréciation du médecin.

## 2.4. Critères de jugement principal et secondaire

Le critère de jugement principal de notre étude était la **différence delta ( $\Delta$ ) entre les paramètres des PEV que sont l'amplitude et la latence de l'onde P100 avant protonthérapie et à 6, 12, 18, 24 et 36 mois après traitement.**

Les critères secondaires étaient :

- La recherche d'une corrélation entre la variation des paramètres PEV et la variation de l'épaisseur moyenne des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires
- La recherche d'une corrélation entre la variation des paramètres PEV et la variation du déficit moyen en pérиметrie
- La recherche d'une corrélation entre la variation des paramètres PEV et la variation de l'acuité visuelle via l'échelle ETDRS

## 2.5. Méthode statistique

Les yeux ont été analysés indépendamment au premier examen et pendant le suivi.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage. Les paramètres quantitatifs chiffrés sont exprimés en moyenne ou médiane, minimum et maximum.

Afin de vérifier si la répartition des données suit une loi normale, un test de normalité de Shapiro-Wilk a été effectué. Il a permis d'établir que les données ne suivaient pas une loi normale.

Les corrélations ont été testées en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman. Les analyses multivariées de potentiels évoqués visuels, tenant compte des potentiels facteurs de confusions, ont été conduites en utilisant un test de Wilcoxon-Man-Whitney (variable qualitative à deux modalités de réponses) ou un test de Brush-Pagan (variable à plus de deux modalités de réponses).

Les données ont été collectées à l'aide du logiciel Microsoft Excel et les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Microsoft Excel et R, version 4.3.1. Une valeur  $p$  inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

### 3. Résultats

Sur 497 patients ayant subi une radiothérapie entre **juillet 2018 et juillet 2023**, 234 patients adultes ont été orientés pour recevoir une protonthérapie en raison d'une topologie tumorale complexe à proximité des voies visuelles.

Parmi ces patients atteints de tumeurs para-optiques, 71 avaient un suivi d'au moins 18 mois entre les premiers et les derniers examens paracliniques ophtalmologiques. Ils ont donc été inclus dans l'étude. Soixante-seize n'ont pas été inclus car ils avaient leur durée de suivi post protonthérapie était inférieure à 18 mois. De plus, 87 d'entre eux ne se sont pas présentés aux bilans ophtalmologiques prévus après l'examen initial, i.e. pré protonthérapie.

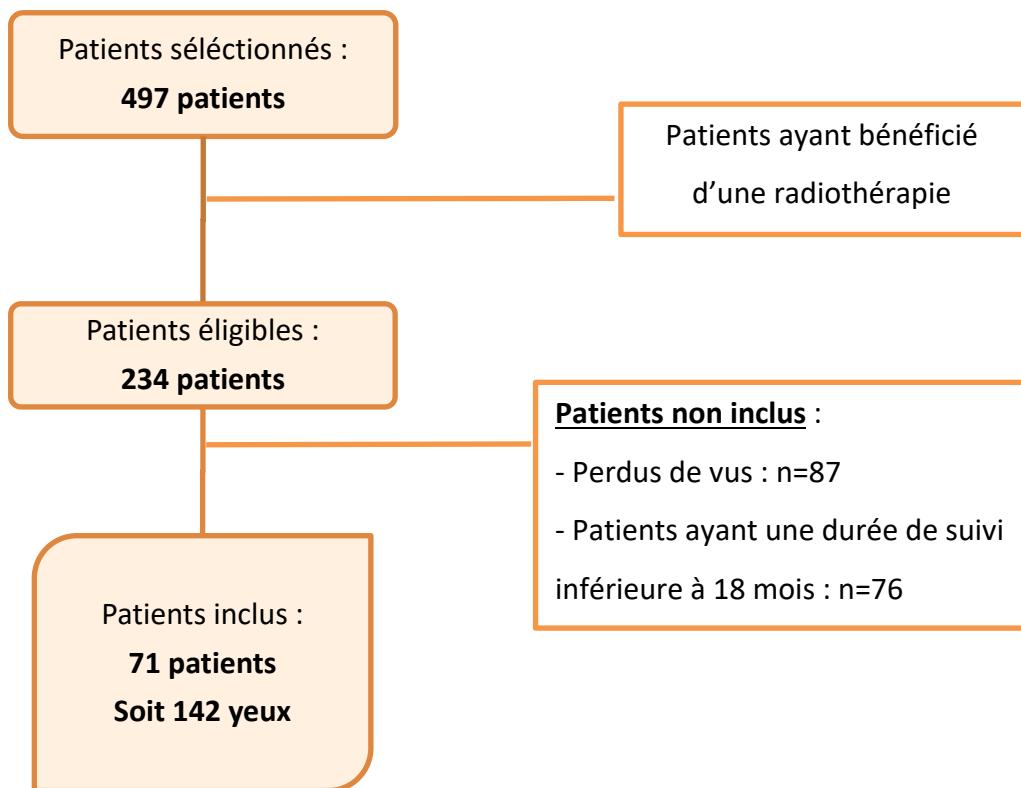


Figure 31 : Diagramme de flux

### 3.1. Caractéristiques de la population

#### 3.1.1. Caractéristique des patients

Notre cohorte est donc composée de soixante et onze patients. Sur les 71 patients inclus dans l'étude, près de 2/3 étaient des femmes (63,3%) contre 1/3 d'hommes. L'âge médian était de 63,1 ans, le patient le plus jeune avait 33 ans et le patient le plus vieux avait 81 ans (tableau 3).

Plus de la moitié des patients présentaient au moins une comorbidité. En effet, 42% des patients inclus étaient tabagiques, 31% étaient diabétique et 47,9% d'entre eux était porteurs d'une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires tels que l'hypertension ou l'hypercholestérolémie. De manière plus anecdotique, 5,6% d'entre eux était porteur d'une neuropathie glaucomateuse.

	N	Pourcentage (%)
<b>Sexe</b>		
Homme	26	36,7%
Femme	45	63,3%
<b>Age médian</b>	63,1	
<b>Comorbidités</b>		
Cardiovasculaires (HTA, hypercholestérolémie)	34	47,9%
Diabète	22	31%
Glaucome	4	5,6%
Tabagisme	30	42,3%
<b>Type de tumeurs</b>		
Tumeur méningée : Méningiome	31	43,7%
Tumeur sellaire : Adénome hypophysaire	14	19,7%
Tumeur sellaire : Craniopharyngiome	4	5,6%
Carcinome des sinus ou cutané	9	12,7%
Tumeurs cérébrales	6	8,5%
Autre	7	9,9%
<b>Localisation</b>		
Centrale	30	42,3%
Gauche	18	25,3%
Droite	23	32,4%

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de leur tumeur

Dans notre cohorte, le type histologique tumoral le plus représenté était le méningiome (43,7%), suivi par l'adénome hypophysaire (19,7%) et les carcinomes des sinus ou cutané (12,7%). La catégorie des « tumeurs cérébrales » de notre cohorte regroupe des lésions gliales primitives sus tentorielles :

- un astrocytome anaplasique (grade III),
- un oligo-astrocytome (grade II),
- un oligodendrogiome (grade II),
- un oligodendrogiome anaplasiques (grade III),

et une tumeur d'un nerf crânien : un neurinome du V3.

La catégorie des « tumeurs autres » regroupe quant à elle des mélanomes, un lymphome orbitaire et une tumeur solitaire du nerf optique.

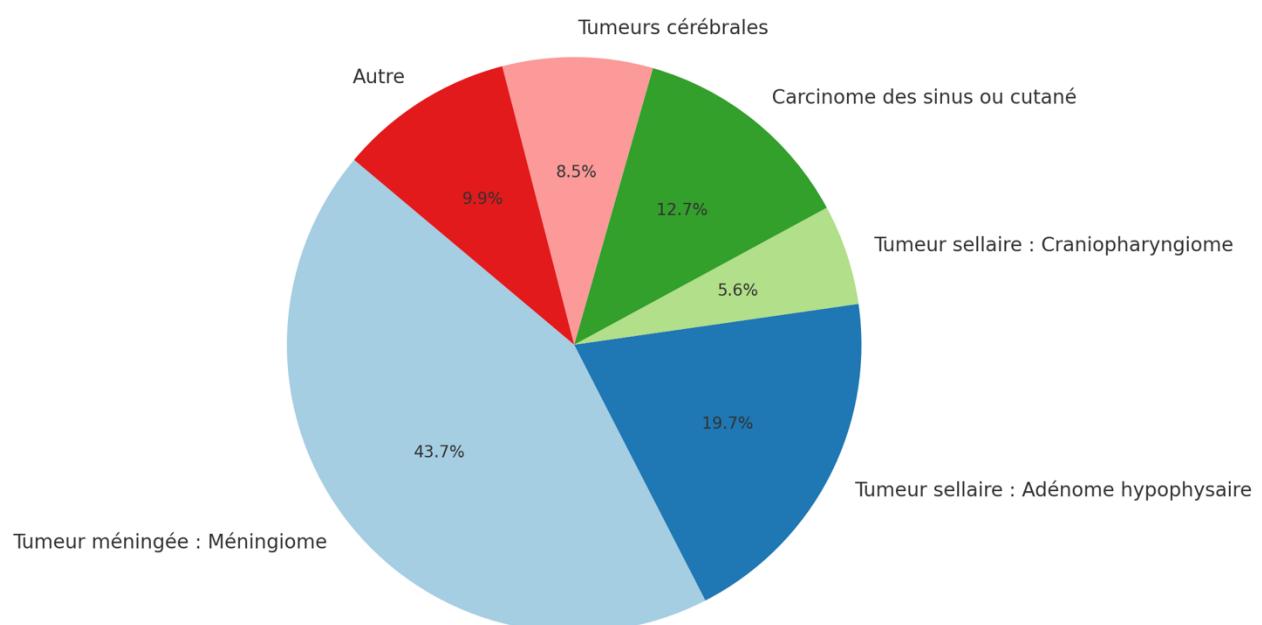


Figure 32 : Répartition des différents types de tumeurs

Concernant les examens ophtalmologiques réalisés avant protonthérapie, un réflexe photomoteur était présent sur 137 yeux, soit 96,5 % des yeux avant traitement. Les valeurs médianes du MD, de l'ETDRS et du RNFL étaient respectivement de 1,3 dB, 85 lettres et 92µm.

	N	%	Médiane	(min – max)
<b>Nombre total d'yeux</b>	142			
<b>Reflexe photomoteurprésent</b>	137	96.5%		
<b>Acuité visuelle sur échelle ETDRS</b>			85.0	(0 – 100)
<b>Déficit moyen (MD) au champ visuel, en dB</b>			1.3	(-0.8 - 64.0)
<b>Épaisseur moyenne en OCT RNFL, en µm</b>			92.0	(23.06 - 156.0)

Tableau 3 : Caractéristiques des paramètres ophthalmologiques étudiés avant protonthérapie

### 3.1.2. Caractéristiques du suivi des patients

Les visites de suivi étaient initialement prévues à 6, 12, 18, 24 mois, puis annuellement. Cependant, tous des patients de la cohorte n'ont pas bénéficié d'un bilan ophthalmologique complet à tous ces termes. En effet, si la plupart d'entre eux (85,9%) ont bénéficié d'un bilan ophthalmologique à 6 mois, seulement 21,1% en ont eu un à 18 mois.

De même, les délais théoriques et effectifs différaient quelque peu (figure 2a).

Délais théorique	Délai réel (en mois)	Écart type	N valeurs disponibles	% valeurs disponibles
<b>6 mois</b>	8,1	1,6	61	85,9%
<b>12 mois</b>	14,0	1,6	49	69%
<b>18 mois</b>	21,3	4,2	15	21,1%
<b>24 mois</b>	26,2	2,2	50	70,4%
<b>36 mois</b>	39,2	4,6	33	46,4%

Tableau 4 : Comparaison entre délais théoriques et délai réel du bilan ophthalmologique.

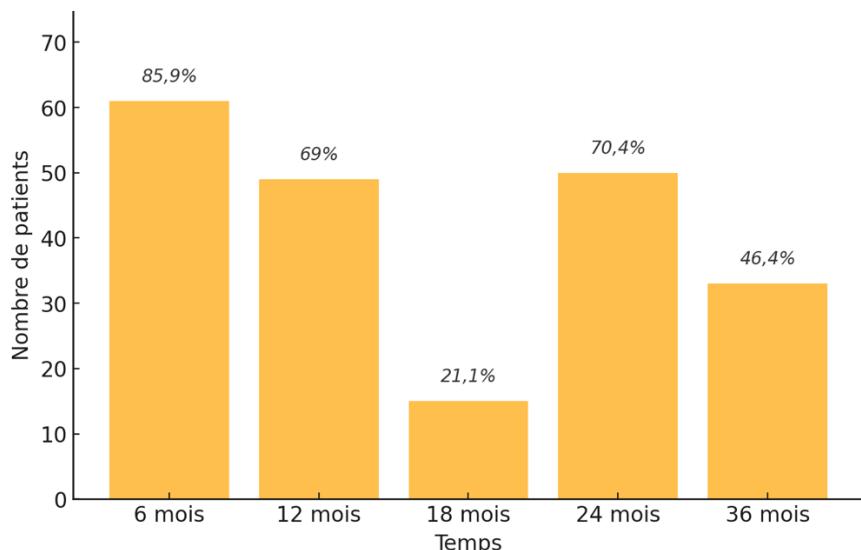


Figure 33 : Nombre de valeurs disponibles en fonction des échéances

### 3.1.3. Caractéristiques de l'irradiation

Concernant les paramètres dosimétriques, la valeur moyenne de la dose moyenne d'irradiation aux nerfs optiques était de 26,54 Gy. Le nerf optique droit recevait une **dose moyenne de 27,77 Gy**, 25 % des patients recevant moins de 16,3Gy et 75 % recevaient plus de 39,7Gy.

Dose	Moyenne (Gy)	D2% (Gy)
<b>Au nerf optique droit</b>	27,77	42,76
<b>Au nerf optique gauche</b>	25,31	41,34

*Tableau 5 : Caractéristiques de l'irradiation aux deux nerfs optiques*

**La dose maximale reçue par 2% des nerfs optiques** étaient de **42,05Gy**, avec 42,76Gy pour le nerf optique droit et 42,34Gy pour le nerf optique gauche, avec un maximum atteignant 76,93Gy pour le NO droit et 67,33Gy pour le NO gauche.

### 3.1.4. Caractéristiques des PEV avant protonthérapie

Avant protonthérapie, l'analyse de l'onde P100 retrouvait, au damier 60', une amplitude médiane de 6,7mV au lobe droit et de 6,4mV au lobe gauche. L'amplitude était anormale pour 41% des yeux aux lobes droit et gauche. Le temps de culmination médian de l'onde P100 recueillie au niveau du lobe droit était de 114ms contre 111ms au lobe gauche. La latence était anormale pour 78% des yeux au lobe droit et 67% des yeux au lobe gauche.

Au damier 30', l'amplitude médiane était de 6,4mV au lobe droit et de 7,3mV au lobe gauche. L'amplitude était anomale pour 64% des yeux au lobe droit et 61% des yeux au lobe gauche. La latence médiane au lobe droit était de 115ms contre 114,5ms au lobe gauche, celle-ci était anormale pour 66% des yeux au lobe droit et 64% des yeux au lobe gauche.

Au damier 15', l'amplitude médiane était de 6,4mV au lobe droit et de 5,8mV au lobe gauche. L'amplitude était anormale pour 28% des yeux au lobe droit et 23% des yeux au lobe gauche. La latence médiane au lobe droit était de 122,5ms contre 123ms au lobe gauche, celle-ci était anormale pour 39% des yeux au lobe droit et 36% des yeux au lobe gauche.

Amplitude (mV)					
		Médiane	Minimum	Maximum	N = Anormal
<b>Damier 60'</b>	Lobe D	6.7	0	25.4	59 (41%)
	Lobe G	6.4	-0.2	19.2	59 (41%)
<b>Damier 30'</b>	Lobe D	6.4	-0.2	19.5	91 (64%)
	Lobe G	7.3	-0.4	22.5	87 (61%)
<b>Damier 15'</b>	Lobe D	6.4	-0.2	19.5	40 (28%)
	Lobe G	5.8	-0.8	23.3	33 (23%)

Tableau 6 : Caractéristiques de l'amplitude de l'onde P100 avant protonthérapie en fonction du damier et du lobe étudié.

Latence (msec)					
		Médiane	Minimum	Maximum	N = Anormal
<b>Damier 60'</b>	Lobe D	114	0	180	112 (78%)
	Lobe G	111	0	179	96 (67%)
<b>Damier 30'</b>	Lobe D	115	0	148	95 (66%)
	Lobe G	114,5	0	148	93 (64%)
<b>Damier 15'</b>	Lobe D	122,5	0	157	56 (39%)
	Lobe G	123	0	157	51 (36%)

Tableau 7 : Caractéristiques de la latence de l'onde P100 avant protonthérapie en fonction du damier et du lobe étudié.

Le tableau ci-dessous regroupe d'ensemble des valeurs médianes de temps de culmination au cours du suivi. La valeur médiane du délai de latence de l'onde P100 atteint son maximum à 118ms à l'examen du 18<sup>e</sup> mois au damier 60'. En revanche, au damier 30' et 15', c'est à 36 mois que se situe ce pic, avec, respectivement, un temps de culmination de 120ms et 124ms.

Médiane de l'onde P100 aux différentes périodes (msec)						
Période	Avant protonthérapie	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
<b>Damier 60</b>	112	115	114	<b>118</b>	114	114
<b>Damier 30</b>	115	117	118	119	117	<b>120</b>
<b>Damier 15</b>	123	122,5	123	123	121	<b>124</b>

Tableau 8 : Valeurs médianes de la latence de l'onde P100 en fonction du temps

Médiane de l'onde P100 aux différentes périodes (mV)						
Période	Avant protonthérapie	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
<b>Damier 60</b>	6,55	5,8	6,25	<b>8,2</b>	6,1	6,7
<b>Damier 30</b>	7	6,95	6,4	<b>8,5</b>	6,3	6,05
<b>Damier 15</b>	6,05	6,55	6,3	<b>8,5</b>	6,25	7,5

Tableau 9 : Valeurs médianes de l'amplitude de l'onde P100 en fonction du temps

En ce qui concerne l'amplitude, on remarque également un pic d'amplitude de l'onde P100 à 18 mois aux damiers 60', 30' et 15' avec respectivement des valeurs de 8,2, 8,5 et 8,5mV.

### 3.2. Critère de jugement principal

#### 3.2.1. Latence de l'onde P100

Le tableau suivant compare la latence de l'onde P100 au cours du suivi post irradiation.

	Latence	Examen X-1	p-value
<i>Examen n°2 = 6 mois</i>			
D60	115	3*	<b>&lt;0,01</b>
D30	117	2*	<b>&lt;0,01</b>
D15	122,5	-0,5*	0,434
<i>Examen n°3 = 12 mois</i>			
D60	114	2	0,3
D30	118	3	<b>&lt;0,01</b>
D15	123	0	0,462
<i>Examen n°4 = 18 mois</i>			
D60	118	6	<b>&lt;0,01</b>
D30	119	4	<b>&lt;0,01</b>
D15	123	0	0,244
<i>Examen n°5 = 24 mois</i>			
D60	114	2	<b>&lt;0,001</b>
D30	117	2	<b>0,015</b>
D15	121	-2	0,043
<i>Examen n°6 = 36 mois</i>			
D60	114	2	0,104
D30	120	5	<b>&lt;0,01</b>
D15	124	1	0,213

Tableau 10 : Analyse de la latence au cours du suivi post protonthérapie.

A 6 mois, on retrouve un allongement du temps de culmination significatif et précoce au damier 60' et 30'. En revanche, si l'on compare ce temps de latence à 12 mois, l'augmentation ne semble pas significative au damier 60' ( $p=0,3$ ), elle le reste cependant au damier 30', passant de 115ms à 118ms ( $p<0,01$ ).

A 18 mois, on retrouve un profil comparable à l'examen à 6 mois. Avec un allongement du temps de culmination de l'onde P100 statistiquement significatif au damier 60' et 30' ( $p<0,01$ ). A ce terme, celle du damier 15' est, cependant, stable.

A 24 mois, le temps de latence de l'onde P100 augmente significativement ( $p<0,001$ ), passant de 112ms à 114ms au damier 60', soit une augmentation de 2ms. Il en est de même pour les damiers 30', avec un allongement du temps de latence de l'onde P100 de 2ms, passant de 115ms à 117ms ( $p<0,015$ ).

En revanche, pour les damiers 15', l'effet semble inverse avec une réduction statistiquement significative ( $p<0,043$ ) de la latence de 2ms entre l'examen avant protonthérapie et l'examen des 24 mois.

De même, la différence entre la latence de l'onde P100 avant protonthérapie et à 36 mois est significativement augmentée au damier 30', passant de 115 à 120ms, soit un allongement du temps de réponse de 5ms. Aux damiers 60' et 15', l'allongement n'est pas significatif.

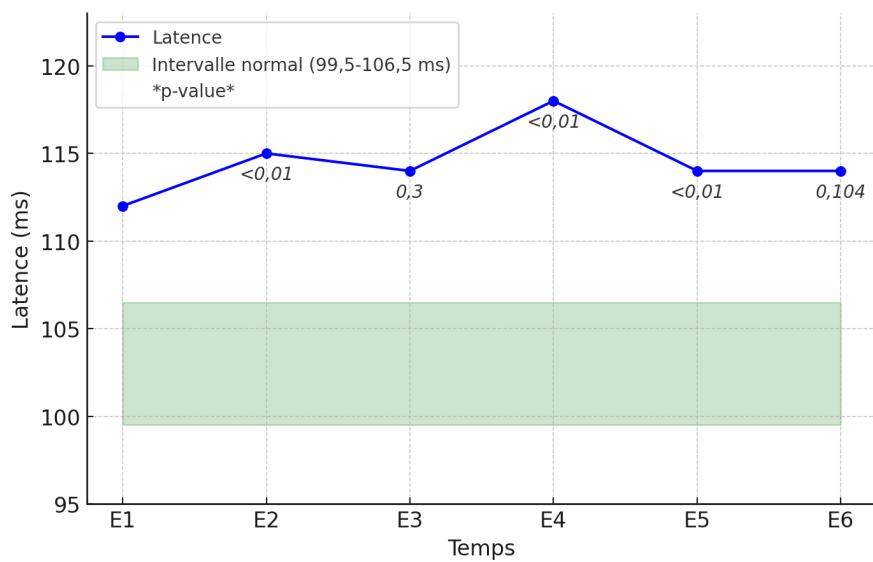


Figure 34 : Damier 60' - Évolution de la latence au cours du suivi

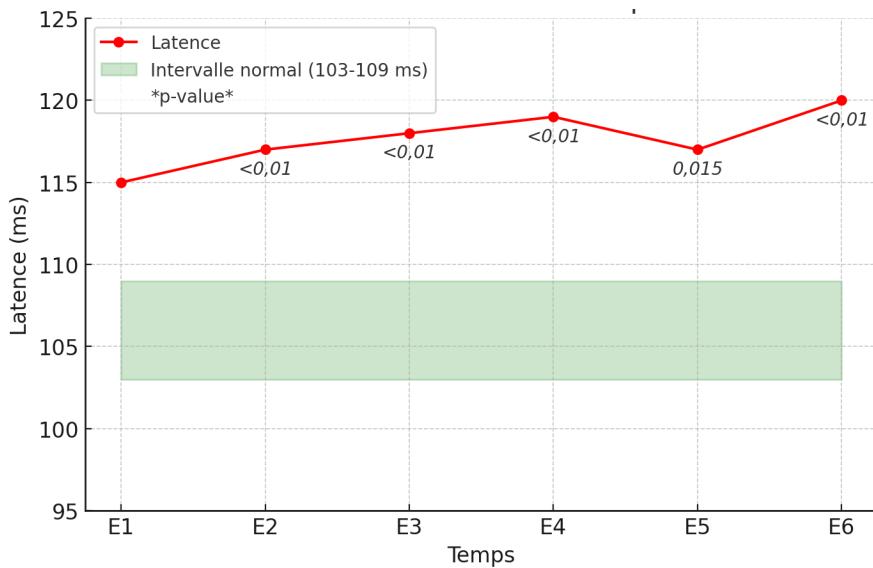


Figure 35 : Damier 30' - Évolution de la latence au cours du suivi

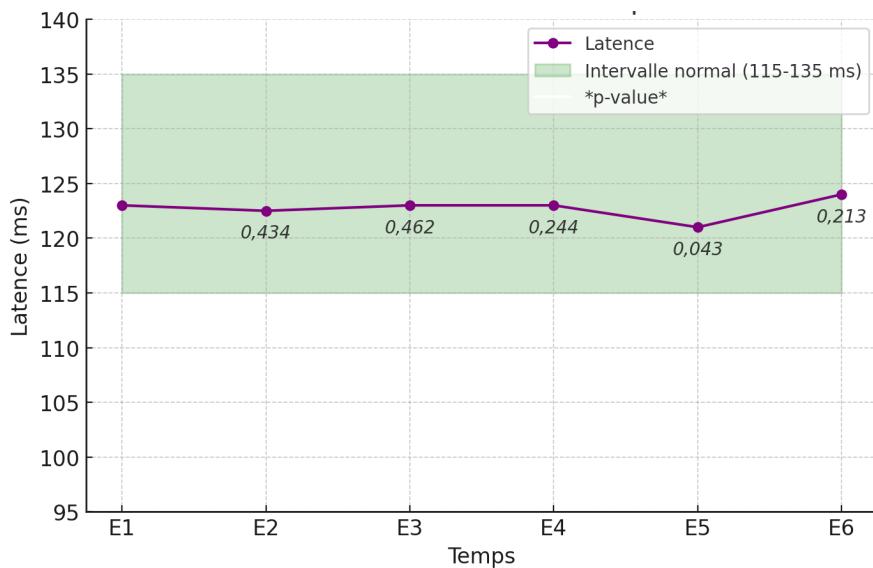


Figure 36 : Damier 15' - Évolution de la latence au cours du suivi.

### 3.2.2. Amplitude de l'onde P100

Le tableau suivant compare l'amplitude de l'onde P100 au cours du suivi post irradiation.

	<b>Amplitude</b>	<b>Examen X-1</b>	<b>p-value</b>
<b>Examen n°2 = 6 mois</b>			
D60	5,8	-0,75	<b>&lt;0,01</b>
D30	6,95	-0,05	0,558
D15	6,55	0,5	0,546
<b>Examen n°3 = 12 mois</b>			
D60	6,25	-0,3	0,222
D30	6,4	-0,6	<b>0,04</b>
D15	6,3	0,5	0,647
<b>Examen n°4 = 18 mois</b>			
D60	8,2	1,65	0,122
D30	8,5	1,5	0,772
D15	8,5	2,45	0,265
<b>Examen n°5 = 24 mois</b>			
D60	6,1	-0,45	<b>&lt;0,01</b>
D30	6,3	-0,7	<b>&lt;0,01</b>
D15	6,25	0,2	0,913
<b>Examen n°6 = 36 mois</b>			
D60	6,7	0,15	0,164
D30	6,05	-0,95	0,517
D15	7,5	1,45	0,204

*Tableau 11 : Analyse de l'amplitude au cours du suivi*

A 6 mois, on retrouve une diminution significative (-0,75mV) de l'amplitude au damier 60'. En revanche, les damiers 30' et 15' ne retrouvent pas de variation significative de l'amplitude.

A 12 mois, cette diminution de l'amplitude de la P100 n'est significative qu'au damier 30'.

A 18 mois, les variations ne sont pas significatives dans l'ensemble des damiers. Celle-ci semble par ailleurs augmentée dans l'ensemble des damiers, mais de manière non significative.

A 24 mois après protonthérapie, l'amplitude de l'onde P100 est diminuée de façon statistiquement significative pour le damier 60' et 30' ( $p<0,01$ ). Au damier 15, l'amplitude de l'onde P100 était, à l'inverse, augmentée, mais de manière non significative.

A 36 mois, les variations de l'amplitude de la P100 ne sont pas statistiquement significatives.

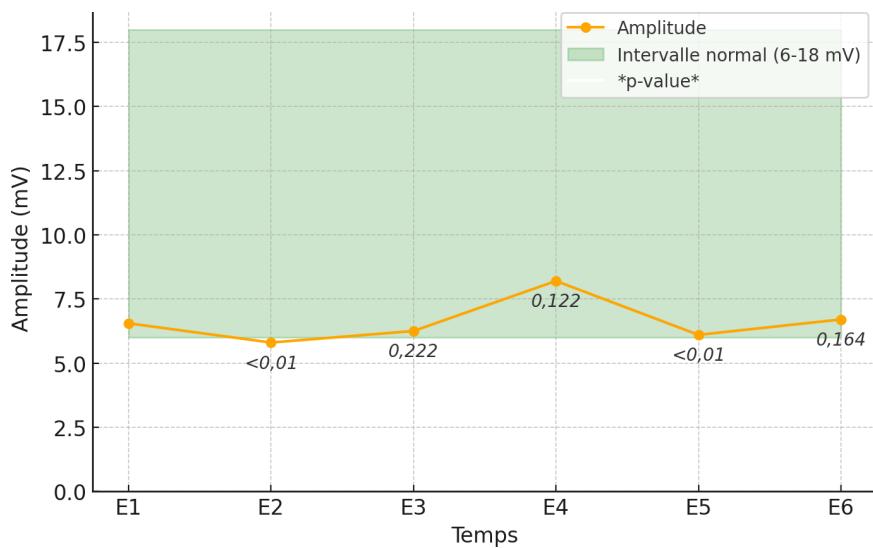


Figure 37 : Damier 60' - Évolution de l'amplitude au cours du suivi

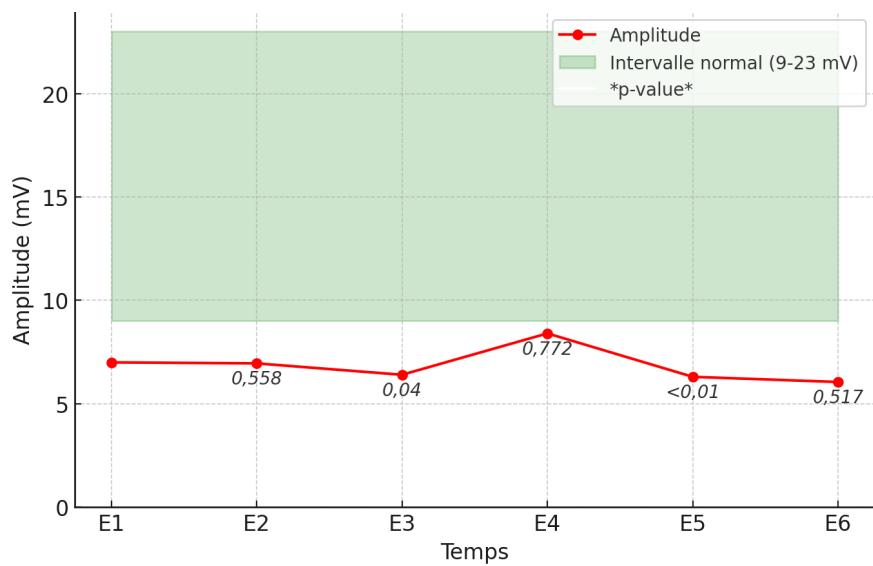


Figure 38 : Damier 30' - Évolution de l'amplitude au cours du suivi

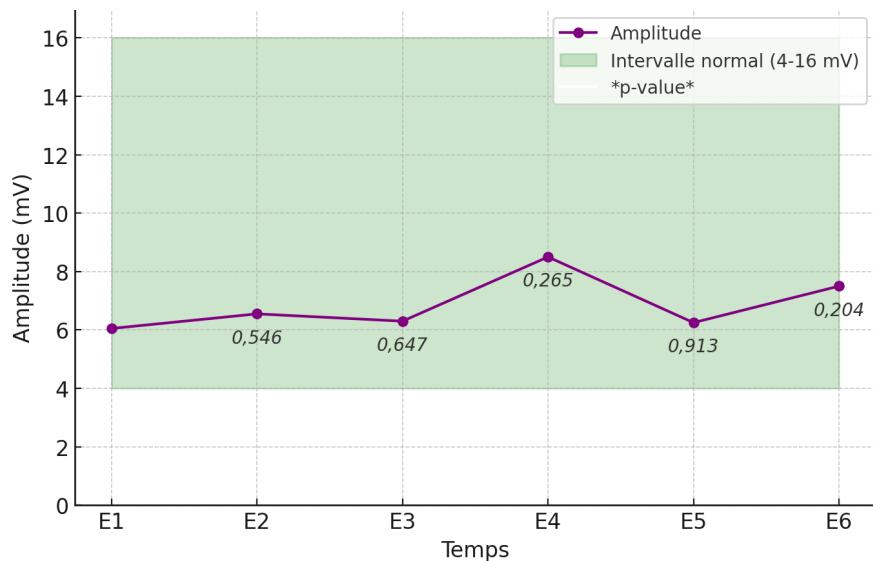


Figure 39 : Damier 15' - Évolution de l'amplitude au cours du suivi.

### 3.3. Critère de jugement secondaires

	Avant TT	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
<b>Damier 60'</b>						
<b>Latence</b>	<b>-0,003</b>	-0,067	-0,159	<b>-0,016</b>	-0,136	-0,088
<b>Amplitude</b>	0,077	0,148	0,088	0,236	0,107	0,123
<b>Damier 30'</b>						
<b>Latence</b>	<b>-0,038</b>	<b>-0,047</b>	-0,138	-0,137	-0,115	-0,107
<b>Amplitude</b>	0,14	0,074	<b>0,025</b>	0,126	0,158	0,14
<b>Damier 15'</b>						
<b>Latence</b>	0,071	0,06	<b>-0,04</b>	<b>0,039</b>	0	<b>-0,007</b>
<b>Amplitude</b>	<b>0,05</b>	0,095	0,066	0,134	0,209	0,187

Tableau 12 : Corrélation entre l'onde P100 et le RNFL

	Avant	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
<b>Damier 60'</b>						
<b>Latence</b>	<b>0,041</b>	<b>0,044</b>	0,095	-0,108	0,083	0,086
<b>Amplitude</b>	-0,069	-0,096	-0,164	-0,135	-0,129	<b>-0,027</b>
<b>Damier 30'</b>						
<b>Latence</b>	0,124	0,123	0,325	0,143	0,137	0,131
<b>Amplitude</b>	-0,099	-0,123	-0,192	-0,09	-0,177	<b>0,006</b>
<b>Damier 15'</b>						
<b>Latence</b>	0,069	0,082	0,217	<b>-0,012</b>	0,108	<b>0,03</b>
<b>Amplitude</b>	-0,101	<b>-0,047</b>	-0,204	-0,24	-0,201	<b>-0,053</b>

Tableau 13 : Corrélation entre l'onde P100 et le MD

	Avant	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
<b>Damier 60'</b>						
<b>Latence</b>	-0,07	<b>-0,042</b>	<b>-0,037</b>	-0,095	-0,143	<b>-0,044</b>
<b>Amplitude</b>	0,052	0,12	0,139	<b>0,01</b>	<b>0,023</b>	0,102
<b>Damier 30'</b>						
<b>Latence</b>	-0,07	-0,156	-0,091	-0,213	-0,18	-0,243
<b>Amplitude</b>	0,063	0,112	0,096	-0,126	0,102	0,104
<b>Damier 15'</b>						
<b>Latence</b>	-0,16	-0,116	-0,175	-0,083	-0,17	-0,123
<b>Amplitude</b>	0,113	0,146	0,115	-0,063	0,219	0,126

Tableau 14 : Corrélation entre l'onde P100 et l'ETDRS

L'analyse de la corrélation entre les paramètres de l'onde P100 et l'épaisseur globale mesurée au RNFL est non significative au cours du suivi. En effet, avant protonthérapie, on retrouve une concordance entre les anomalies de la latence de l'onde P100 et la diminution du RNFL pour les damiers 60' et 30'. En revanche, au cours du suivi celle-ci n'est significative qu'au damier 60' à 18 mois et au damier 30' à 6 mois.

Il en est de même pour celle du MD, le tableau de corrélation ci-dessous ne rapporte pas de variation signification quelques soit le terme. Une association statistiquement significative est associée seulement à l'examen pré protonthérapie, puis à 6 mois avec une altération de la latence de l'onde P100 et une augmentation du MD au damier 60'. Mais cette association n'est plus retrouvée au cours du suivi au-delà de 6 mois.

L'analyse de corrélation avec l'échelle ETDRS ne montre pas de corrélation significative à l'examen initial. En revanche, au damier 60', l'augmentation de la latence semble être corrélée à une baisse de l'acuité visuelle à l'examen des 6, 12, puis à 36 mois. Cette association n'est en revanche pas significative à l'examen des 18 et 24 mois.

## QUELQUES EXEMPLES DE CAS

Nous prendrons ici quelques exemples de cas.

### 1. Patient n°1

Il s'agit d'une patiente de 55 ans, diabétique, non fumeuse, sans antécédent de glaucome. Elle présente un craniopharyngiome, traité par exérèse chirurgicale en 2017 puis par séances de protonthérapie d'août à septembre 2019. Les D2% reçues par le nerf optique droit et gauche sont strictement symétriques à 51,93Gy.

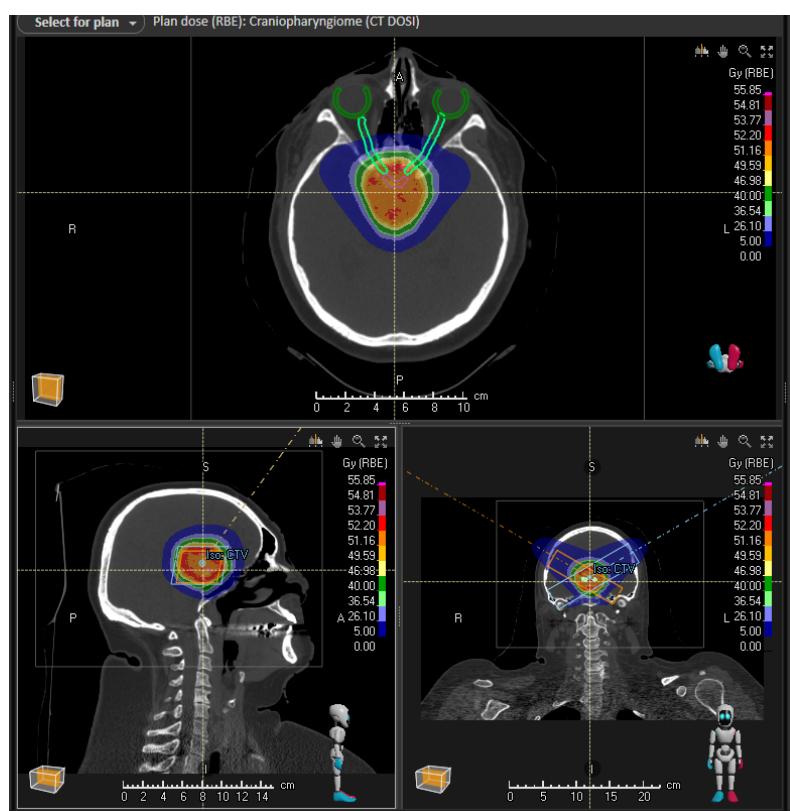


Figure 40 : Schéma des doses reçues par les structures avoisinantes la tumeur cible.  
(Remerciements au Pr Juliette Thariat, Institut François Baclesse, Caen).



Figure 41 : Patient n°1 – Rétinophotographie.

Ci-dessous, ses PEV pré protonthérapie et à 24 mois sont les suivants.

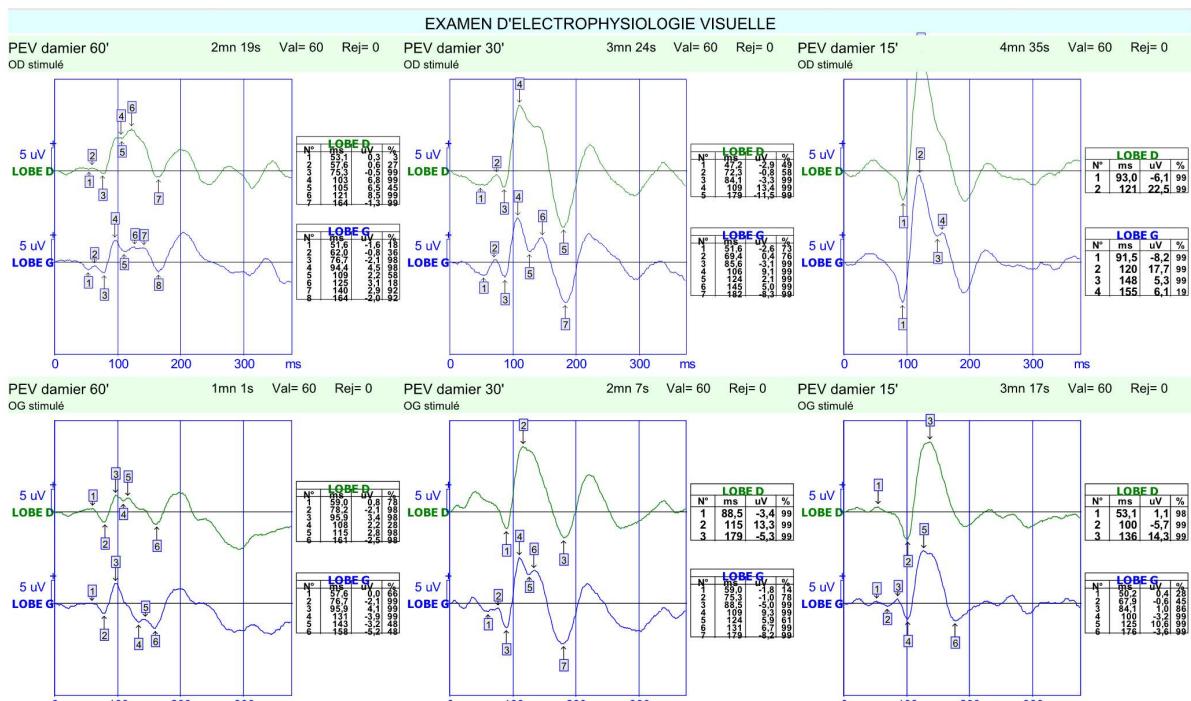


Figure 42 : Patient n°1 - PEV réalisé avant irradiation.

Au damier 60' : On note une onde P100 bifide et peu ample à la stimulation de l'OD et de l'OG.

Au damier 30' : On retrouve une onde très ample, de latence conservée, mais bifide.

Au damier 15' : profil similaire au damier 30'.

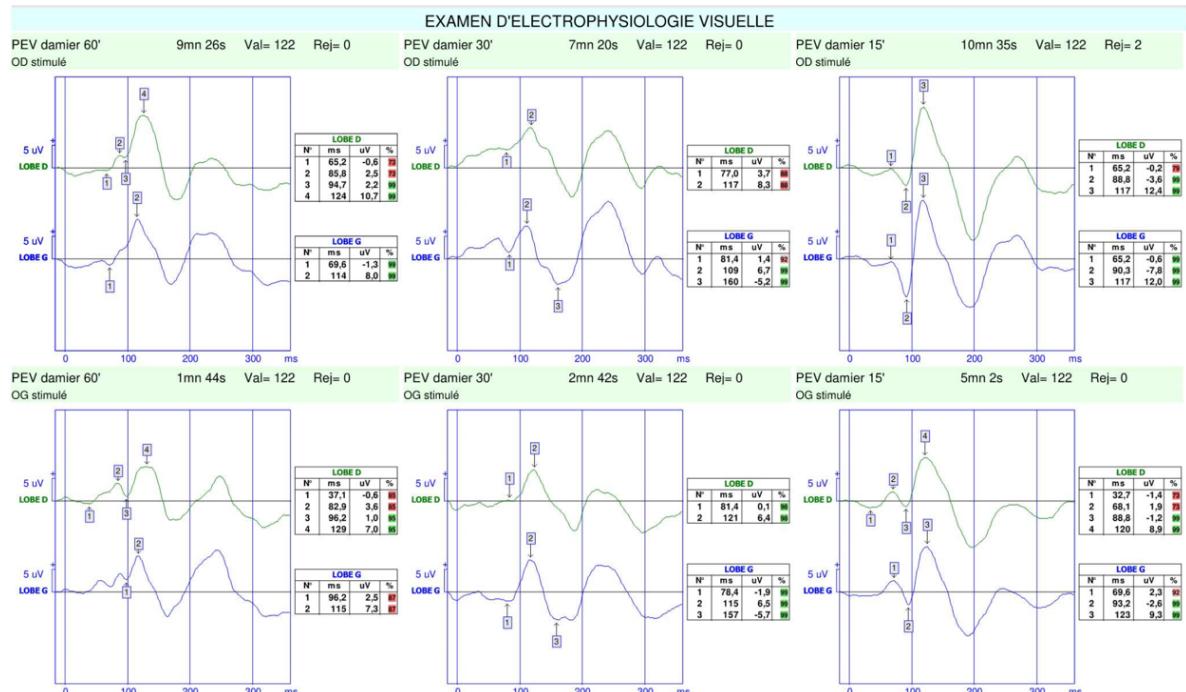


Figure 43 : Patient n°1 - PEV réalisé 30,7 mois après protonthérapie.

Au damier 60' : On note une normalisation de l'aspect avec disparition de l'aspect bifide de l'onde P100.

Au damier 30' : L'aspect est subnormal, avec cependant un aspect bifide à la stimulation de l'OD.

Au damier 15' : aspect subnormal.

Conclusion : On retrouve une nette amélioration des paramètres de l'onde P100 à 24 mois après protonthérapie. Initialement bifide, le tracé se normalise à la stimulation de l'œil gauche, mais également de l'œil droit au damier 60'. L'acuité visuelle s'est améliorée passant d'une ETDRS à 78 à l'œil droit et 75 à l'œil gauche, à 94 et 89. L'analyse de l'épaisseur globale des fibres ganglionnaires en OCT est restée stable.

→ Profil évolutif en faveur d'un **effet bénéfique de la protonthérapie au niveau local**, avec une amélioration de la transmission nerveuse visuelle sur les PEV, mais également une amélioration clinique (sur l'ETDRS) et anatomique (sur l'OCT).

## 2. Patient n°2

Il s'agit d'une femme de 68 ans, sans facteurs de risque, présentant une tumeur fibreuse solitaire au contact du nerf optique droit diagnostiquée en 2008, traitée chirurgicalement en 2014. Au cours du suivi, une récidive est mise en évidence en 2018. Un traitement par protonthérapie est mené en février et mars 2019. La localisation orbitaire droit a entraîné une irradiation des nerfs optiques très asymétriques avec une D2% reçue par le NO droit de 51,18Gy et par le NO gauche de 1,55Gy.

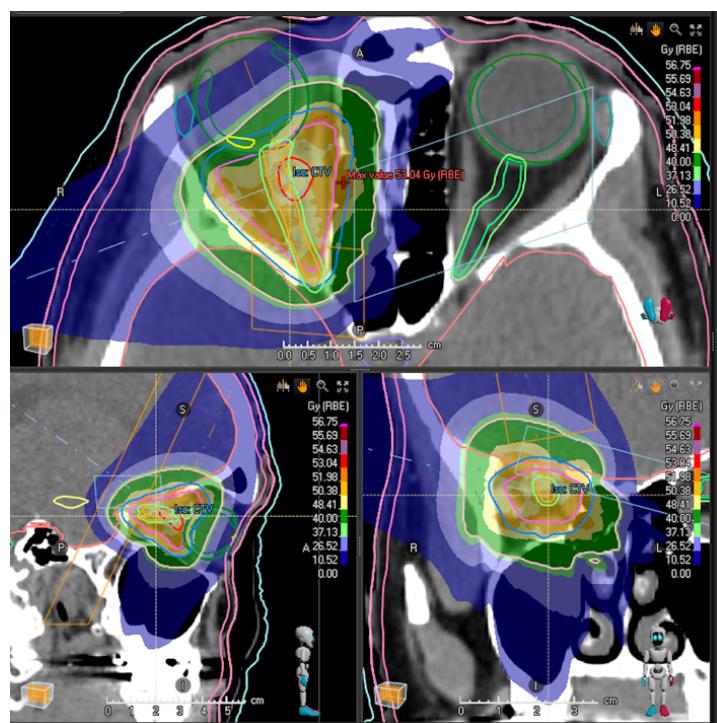


Figure 44 : Schéma des doses reçues par les structures avoisinantes la tumeurs cibles.  
(Remerciements au Pr Juliette Thariat, Institut François Baclesse, Caen).

	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>E3</b>	<b>E4</b>	<b>E5</b>	<b>E6</b>
<b>ETDRS OD</b>	85	87	84	87	87	86
<b>ETDRS OG</b>	85	87	86	88	90	91

Tableau 15 : Patient n°2 - Profil évolutif de l'échelle ETDRS (en nombre de lettres lues)

	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>E3</b>	<b>E4</b>	<b>E5</b>	<b>E6</b>
<b>RNFL OD</b>	53	51	57	46	48	46
<b>RNFL OG</b>	93	92	92	94	93	91

Tableau 16 : Patient n°2 - Profil évolutif de l'OCT RNFL (en microns)

	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>E3</b>	<b>E4</b>	<b>E5</b>	<b>E6</b>
<b>MD OD</b>	9,6	9	<b>10,8</b>	<b>10,5</b>	8,7	8,7
<b>MD OG</b>	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2

Figure 45 : Patient n°2 - Profil évolutif du MD (en dB)

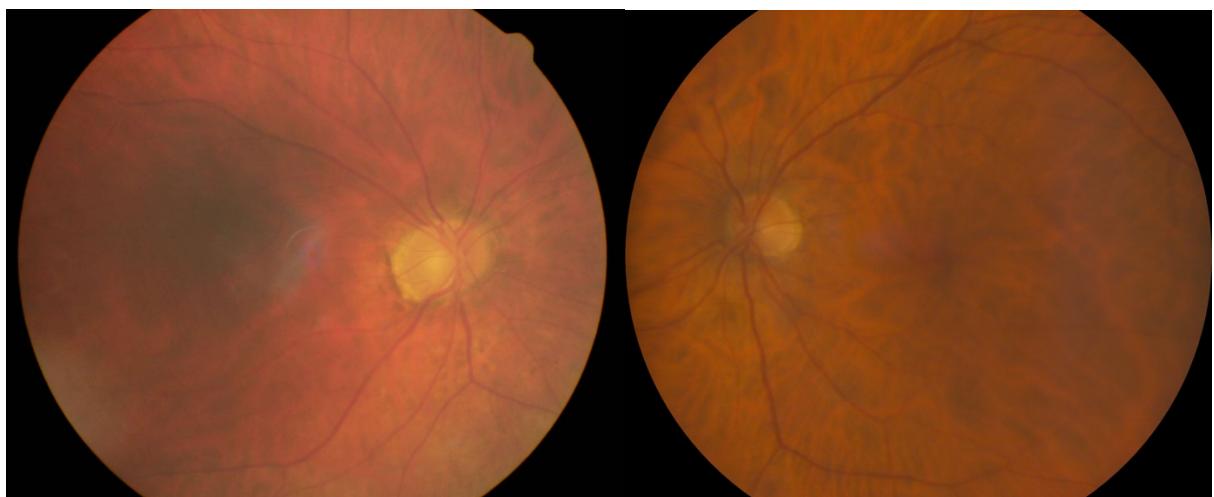


Figure 46 - Patient n°2 - Rétinographies

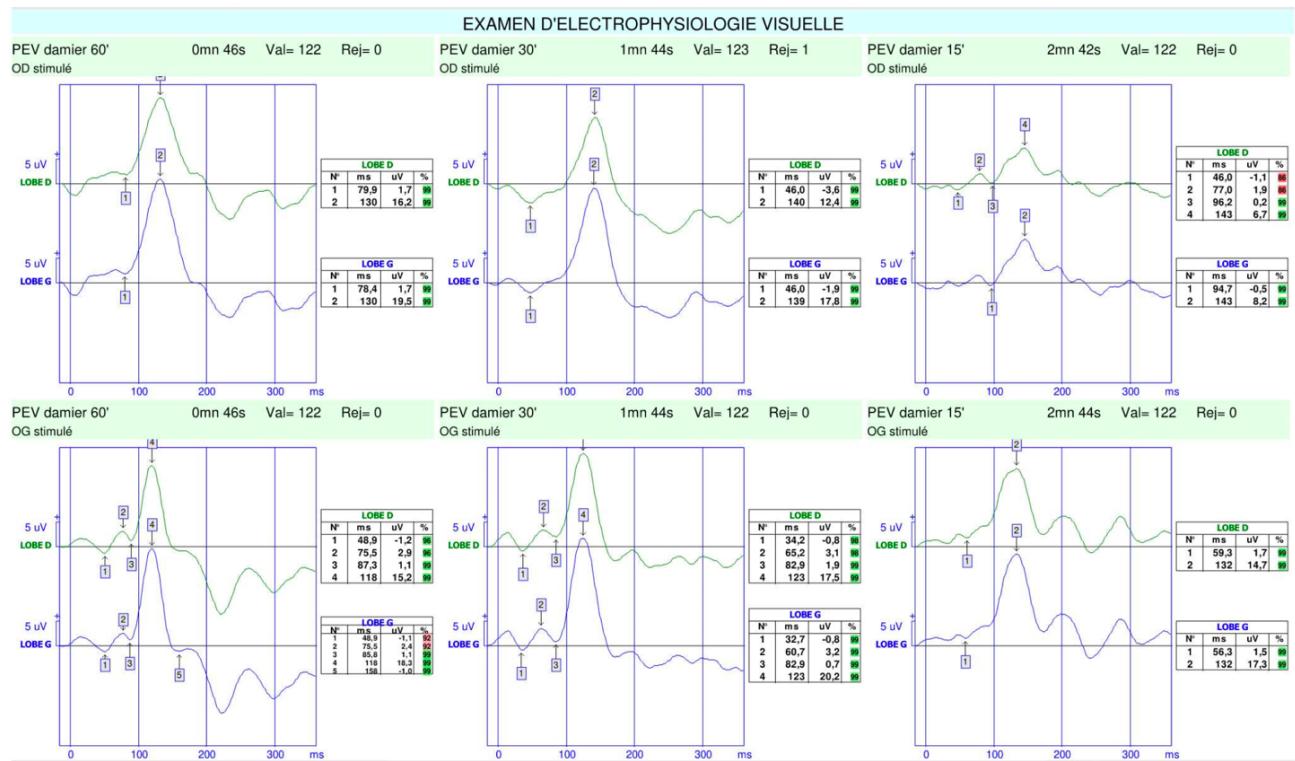


Figure 47 : Patient n°2 - Tracés des PEV en pré-protonthérapie.

On retrouve un profil de réponse très asymétrique entre les deux yeux.

A la stimulation de l'œil droit, on note une augmentation du temps de culmination de l'onde P100 au niveau des damiers 60', 30' et 15'. La réponse à la stimulation de l'œil gauche est sans anomalie

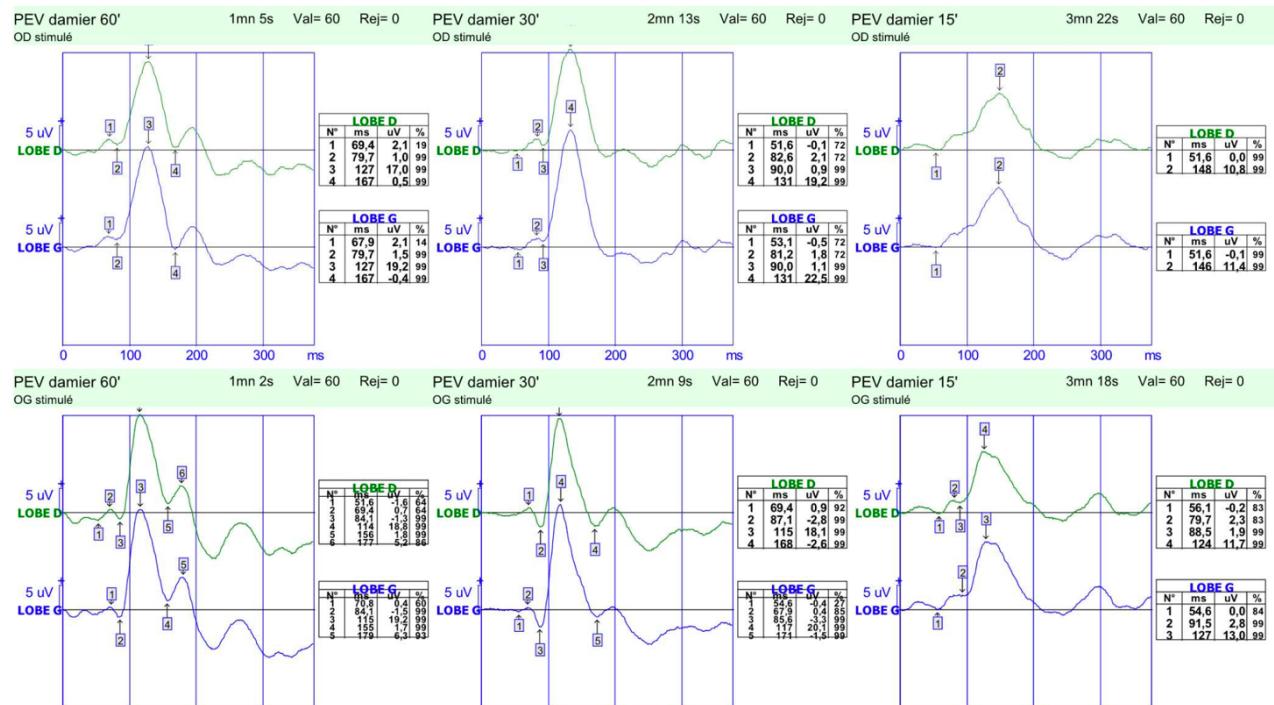


Figure 48 : Patient n°2 - Tracés des PEV 36 mois après protonthérapie.

A la stimulation de l'œil droit, on note une normalisation du temps de culmination de l'onde P100 au niveau des damiers 60' et 30'. La réponse à la stimulation de l'œil gauche est sans anomalie

Conclusion : A l'examen initial, on note une nette asymétrie de réponse entre les deux yeux, avec un allongement du temps de latence de la P100 à la stimulation de l'œil droit concordant avec la localisation de la tumeur au niveau de l'orbite droit. A la stimulation de l'œil gauche, la réponse est sans anomalie. L'aspect global du PEV est superposable à l'examen final (36 mois) : on ne note donc pas de dégradation de la latence ou de l'amplitude de la P100 à droite, comme à gauche, malgré une dose reçue élevée par la partie proximale du nerf optique.

L'évolution de l'ETDRS et du MD sont stables. En revanche, l'évolution du RNFL est marqué par un amincissement de l'épaisseur global des fibres ganglionnaires au niveau de l'œil droit, passant de 53 à 46 microns, mais visiblement sans retentissement clinique.

→ Ce cas témoigne d'un profil sûr de l'irradiation par protonthérapie, avec une absence de dégradation de la transmission visuelle malgré des doses reçues élevées.

### 3. Patient n°3

Il s'agit d'un homme de 71 ans, sans facteur de risque. Il est adressé en protonthérapie pour un **adénocarcinome de la fosse nasale et de l'éthmoïde droit**. Il a bénéficié d'une exérèse chirurgicale complète avec marge large en deux temps en 2021, puis de 30 séances de protonthérapie entre juin et juillet 2021. L'irradiation a été relativement symétrique au niveau des deux nerfs optiques avec une D2% de 56,48Gy au NO droit et de 52,28Gy au NO gauche.

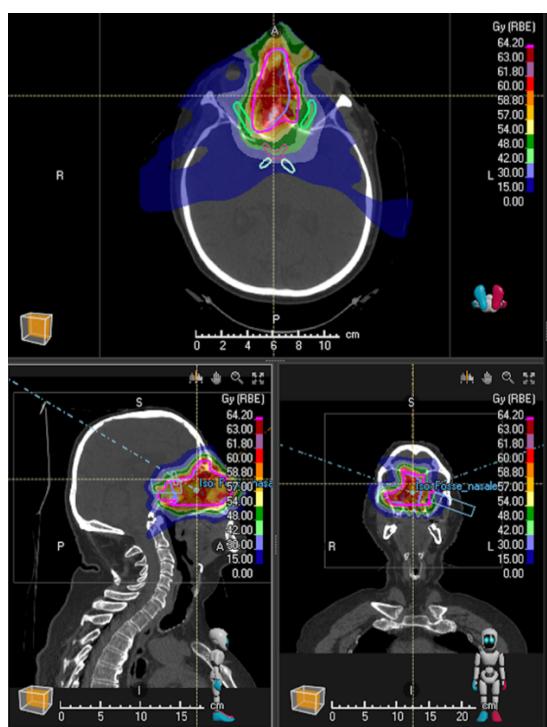


Figure 49 : Patient n°3 - Schéma des doses reçues par les structures avoisinantes la tumeur.

(Remerciements au Pr Juliette Thariat, Institut François Baclesse, Caen).

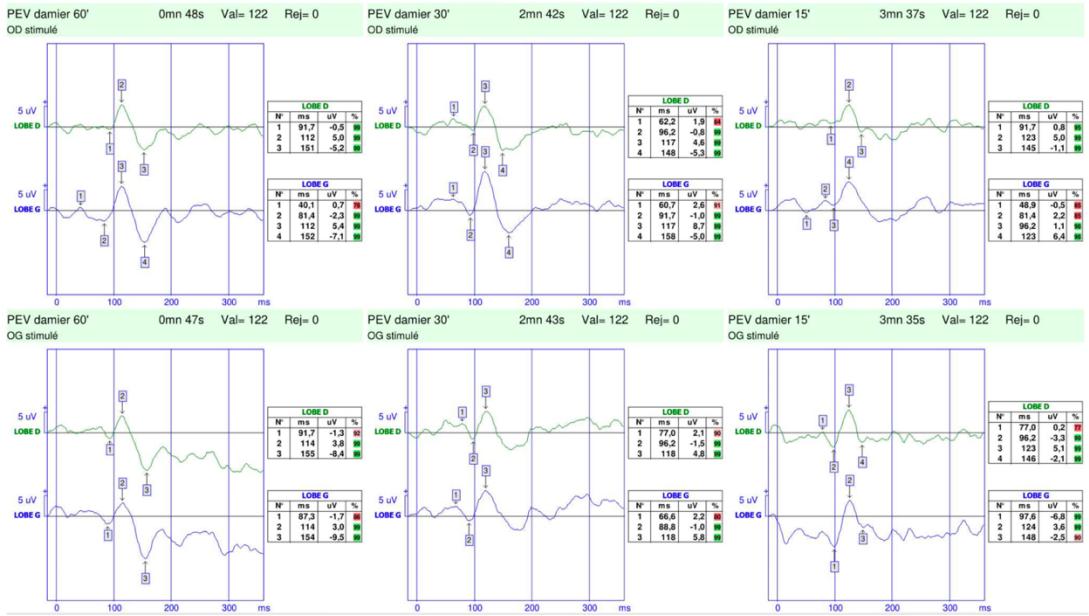


Figure 50 : Patient n°3 - PEV pré protonthérapie

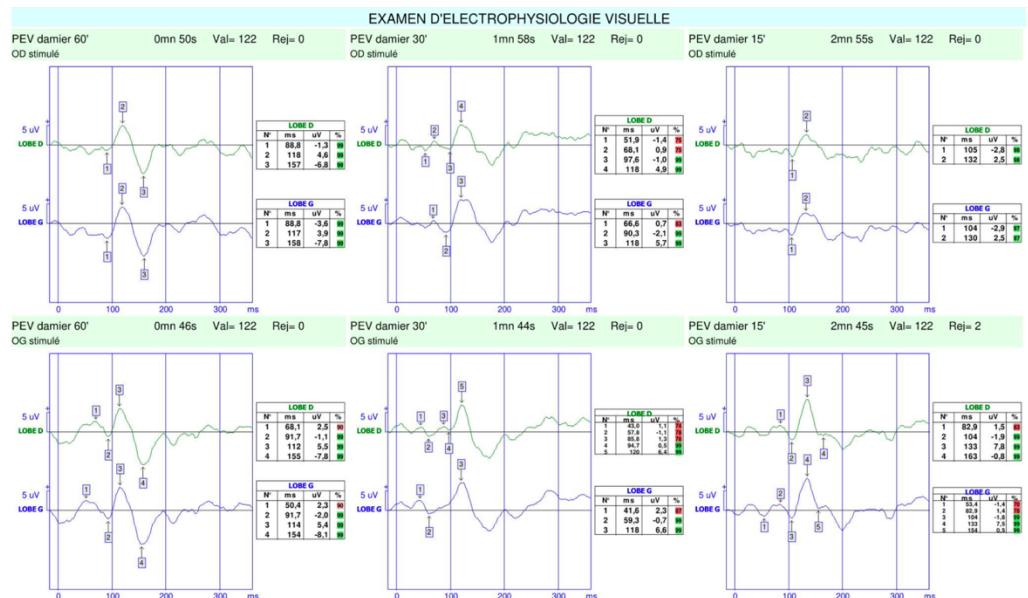


Figure 51 : Patient n°3 - PEV 18 mois après protonthérapie.

Conclusion : L'évolution entre l'examen pré protonthérapie et l'examen à 18 mois est marqué par une stabilité de l'acuité visuelle et du RNFL. A la stimulation de l'œil droit, comme à la stimulation de l'œil gauche, les PEV sont stables malgré une irradiation près proche des deux nerfs optiques, avec des doses supérieures au seuil de tolérance théorique.

## Discussion

### 1. A propos du design de l'étude

Les études sur les neuropathies optiques radio-induites menées au cours des trente dernières années sont peu nombreuses et présentées dans le tableau 23. Il est à noter que l'ensemble de ces études sont conduites de manière **rétrospective**. L'un des principaux atouts de notre étude est d'être mené selon un protocole d'inclusion **prospectif**, permettant ainsi de s'affranchir de nombreux biais.

Author/Year	Study period	Location and type of tumour	Total number of patients in the study	Mean prescribed dose/fractions	Number of occurrences of RION	Study follow-up period
Wang et al., 2017 <sup>39</sup>	2008–2014	Cavernous sinus haemangioma	31	21 to 22 Gy in 3 to 4 fractions	0	30 months
Astradsson et al., 2017 <sup>40</sup>	1999–2015	Craniopharyngioma	60	54 Gy (1.8 or 2 Gy per fraction)	1	22 years
Astradsson et al., 2014 <sup>41</sup>	1999–2009	Meningioma of base of skull	39	54 Gy (1.8 or 2 Gy per fraction)	4	2 years (minimum)
Astradsson et al., 2014 <sup>41</sup>	1999–2009	Pituitary adenoma	55	54 Gy (1.8 or 2 Gy per fraction)	7	2 years (minimum)
Kim et al., 2013 <sup>42</sup>	1998–2007	Pituitary adenoma	76	50.4 Gy (28 fractions)	0	Mean 6.8 years
Somani et al., 2009 <sup>43</sup>	1998–2006	Choroidal melanoma	64	70 Gy (5 fractions)	33	26 months
Elhateer et al., 2008 <sup>44</sup>	2000–2005	Pituitary macroadenoma	13	50.4 Gy (1.8 per fraction)	0	Mean 24 months
Selch et al., 2004 <sup>45</sup>	1997–2002	Cavernous sinus meningioma	45	50.4 Gy (1.8 per fraction)	0	3 years

Tableau 17 : Études de cohortes rétrospectives analysant l'apparition de complications post radiothérapie, issu de « *Radiation-Induced Optic Neuropathy: Literature Review* »

Notre étude a été menée de manière **monocentrique**, cela s'explique par deux raisons. D'une part, par le nombre limité de centres de protonthérapie en France qui ne s'élève qu'à trois, et d'autre part, par la mise en place d'un protocole de suivi ophtalmologique propre au CHU de Caen, limitant donc le nombre de patients mais **facilitant néanmoins la coordination et la standardisation des différents examens**.

La RION est une complication tardive de la radiothérapie. Selon *Kline et al.*(58) et *Danesh-Meyer* (35), le délai d'apparition d'une toxicité optique est situé entre **3 mois et 8 ans**, avec un **pic à 18 mois**. Ainsi, nous avons volontairement inclus que des patients pour lesquels le délai de suivi était d'au moins 18 mois afin de ne limiter la méconnaissance une toxicité au sein de notre cohorte qui serait survenu après la durée de suivi.

La localisation tumorale et l'irradiation, même partielle, des deux nerfs optiques ne nous a pas permis de réaliser une étude cas-témoins. Ce type d'étude, utilisant le nerf optique non irradié comme le cas contrôle du nerf optique irradié de ce même patient, était impossible au vu de la **localisation centrale de la tumeur dans 42,3% des cas** de notre étude. Cependant, cette méthodologie de contrôle, les sujets étant leur propre témoin, évite la constitution d'un groupe témoin apparié, source de variance inter-individuelle.

Par ailleurs, la protonthérapie étant une technique relativement récente, les études menées sur ses potentiels toxicités au long court sont rares et fait de ce travail, une **étude précurseur**.

## 2. A propos des caractéristiques des patients, des tumeurs et de l'irradiation

Notre cohorte est composée de **142 yeux**, provenant de 71 patients, dont 63,3% d'entre eux étaient des **femmes**. Ceci s'explique par le fait que le type histologique le plus représenté au sein de cette étude soit le **méningiome** (43,7%) et que celui-ci ait une incidence plus élevée chez la femme avec un sexe-ratio estimé à 2-4/1. (59)

Il existe également au sein de notre étude une **majorité de tumeurs agressives**. Celles-ci sont qualifiées d'agressives soit par leurs caractéristiques histologiques, mais également par leur caractère radiorésistant, ou leur localisation particulièrement à risque, au contact des voies optiques. Il en résulte des doses particulièrement élevées, avec une D2% au nerf optique droit de 42,67Gy et de 41,34Gy au nerf optique gauche. Il convient donc de garder à l'idée que nos résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des tumeurs de la tête et du cou, pour lesquels les doses reçues par les nerfs optiques seraient inférieures. La prédominance de tumeurs agressives s'explique par le fait qu'à ce jour, lorsque que l'on diagnostique une tumeur nécessitant des doses élevées pour assurer le contrôle tumoral ou bien que celle-ci se trouve à proximité d'organe à risque, alors elles sont adressées préférentiellement en centre de protonthérapie. Il existe donc un biais de sélection non négligeable, avec une **sur représentation de tumeurs agressifs ou de localisations complexes** provenant de ce filtre par l'adressage.

### 3. A propos de l'interprétation des PEV

Il est à noter que, dans notre étude, l'interprétation des PEV ne comporte pas d'analyse préalable par un électrorétinogramme (ERG). En effet, l'ERG est un examen long pour le sujet et chronophage pour le personnel médical. C'est pour cette raison que, lors de l'élaboration du protocole PIOTOX, il a été décidé de remplacer l'ERG par un examen approfondi du fond d'œil avec dilatation par un médecin ophtalmologiste et documenté par une rétinophotographie, associé à un OCT maculaire afin d'éliminer une lésion potentielle. L'ensemble de ces examens réalisés confirme donc l'interprétabilité des PEV réalisés, et remplace aisément l'ERG.

Par ailleurs, **les PEV sont considérés comme des examens objectifs** puisqu'ils reposent sur des mesures quantifiables et reproductibles des signaux électriques dans le cerveau. Les résultats ne dépendent pas de l'interprétation subjective du patient ou de l'examineur. Ils sont plutôt basés sur des données enregistrées directement à partir des électrodes placées sur le cuir chevelu, ce qui permet de détecter des anomalies dans les voies nerveuses avec précision. Cependant, la qualité des acquisitions dépend en grande partie de **la fixation visuelle et de la coopération** du patient. Lors de la réalisation, une stimulation du patient est nécessaire afin de motiver le patient à concentrer son attention sur le damier. Si le patient s'assoupi ou laisse errer son regard, l'interprétation du PEV devient caduque. Pour s'affranchir de cela lors de la réalisation de cet examen au CHU de Caen, l'opérateur a été tenu de stimuler activement le patient et de réitérer l'enregistrement lorsque celui-ci pouvait paraître douteux.

Lors des bilans ophtalmologiques réalisés, une interprétation qualitative a été réalisé par l'ophtalmologiste en charge du patient afin de déterminer si les PEV sont stables, s'améliorent ou se dégradent. Dans notre étude, nous avons volontairement récolté les valeurs des PEV, amplitude et latence, sous forme de **valeurs quantitatives**. Une interprétation qualitative aurait pu être intéressante, puisque globale, mais semblait priver l'analyse de bon nombre d'informations. De plus, l'interprétation des PEV sous formes d'un ensemble diffère d'un observateur à un autre, et aurait pu induire un biais d'interprétation.

#### 4. A propos du critère de jugement principal

Dans notre étude, aucun cas de RION n'a été recensé. Néanmoins, *Parsons and al.* ont mis en évidence que la dose minimale cumulée reçue par le nerf optique devait être supérieur à 50Gy pour voir apparaître une RION. Dans notre étude, les doses reçues par les nerfs optiques sont inférieures à ces valeurs, expliquant l'absence de développement de RION dans notre cohorte.

Comme vu précédemment, dans l'analyse des PEV, deux paramètres sont essentiels : la **latence** est particulièrement utile pour détecter des retards dans la conduction nerveuse, tandis que l'**amplitude** aide à évaluer l'intégrité et la fonction des fibres nerveuses, mais beaucoup plus soumise à variation.

Nous analyserons dans un premier temps la latence de l'onde P100.

Il semble nécessaire de s'arrêter sur les valeurs retrouvées avant traitement par protonthérapie. En effet, on retrouve un temps de culmination de l'onde P100 au damier 60', 30' et 15', respectivement de 112ms, 115ms et 123ms.

Pour les damiers 60' et 30', **ces valeurs sont au-delà des bornes supérieures** de référence (damier 60' : 99,5 - 106,5 et damier 30' : 103 - 109). On note donc une **altération de transmission au niveau des nerfs optiques préexistantes à l'irradiation**. Ceci semble être en lien avec la **compression causée par la tumeur elle-même**. Les PEV peuvent en effet, être un outil pour la détection des tumeurs situées le long des voies optiques. Dans l'étude de *Buncic and al.*, les PEV ont été utilisé pour détecter de manière précoce et non invasive, les gliomes chez les enfants atteint de neurofibromatose de type I. (60) Ceci est également concordant avec les résultats de l'étude *Boudoux and al.*, qui avaient montré une altération des nerf optiques préexistante à la protonthérapie chez près d'un tiers des patients (38).

En revanche, celle-ci est normale au damier 15' (damier 15' : 115 ; 135). Au cours du suivi post irradiation, l'analyse de la latence de l'onde P100 ne semble également pas subir de variation significative, quel que soit le terme de l'examen. Sa variation, en plus d'être de faible amplitude varie aussi bien dans le sens de la diminution que de l'augmentation tout en restant dans l'intervalle de confiance des valeurs dites « normales ». Ainsi, **l'analyse du damier 15' semble peu contributive** et son intérêt est donc discutable au cours du suivi. Ceci peut s'expliquer en partie

par une zone d'étude minime, très centrale de la fovéola puisqu'elle correspond aux 2 degrés centraux. La variation des potentiels d'action qui en résulte semble de trop faible amplitude pour être détecté.

**Aux damiers 60 et 30', l'allongement du temps de culmination continue de croître de manière significative à 6, 18 et 24 mois après protonthérapie. Cette augmentation semble maximale à 18 mois.** En effet, lorsque l'on étudie le damier 60', cette tendance à la détérioration semble être transitoire, ainsi l'onde P100 retrouve un pic de sa valeur médiane à 18 mois, avec un temps de latence qui atteint les 118ms (valeurs de référence damier 60' : 99,5 - 106,5), puis un retour à l'état antérieur à 24 mois avec une valeur à 114ms. Ces résultats, et particulière le délai d'apparition, sont concordants avec l'étude de *Kline and al.* qui retrouve un pic d'incidence des RION à 18 mois (58).

L'atteinte histologique des RION fait appel à deux composantes, d'une par une dégénérescence du tissu neuroglial, et d'autre par une atteinte ischémique. Prenant l'hypothèse ischémique, ce profil évolutif pourrait être expliqué par un **œdème transitoire du nerf optique induite par l'ischémie locale**, de localisation rétro laminaire pré chiasmatique et cliniquement asymptomatique. Comme exposé plus haut, l'exposition aux radiations ionisantes endommage de manière direct l'ADN et induit donc une réaction inflammatoire locale, libérant des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6. Cela conduit à une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, et finalement à un œdème localisé. Cet œdème est généralement transitoire et le retour à l'état antérieur des valeurs de l'onde P100 met en évidence **l'absence de lésions radio induites définitives**. Ainsi, cela suggère que la protonthérapie pourrait induire une **atteinte transitoire, infra clinique**, et non pas un effet délétère et définitif sur la transmission de l'information visuelle.

Le cas du patient n°2 en est l'exemple. On retrouve une augmentation de la latence de l'onde P100 au cours du suivi, avec un retour à l'état antérieur à la fin de la durée de suivi, sans que les paramètres OCT, AV et CV ne soient perturbés de manière définitive également.

Les PEV par inversion de damier peuvent être anormaux dans de très nombreuses pathologies intéressant le nerf optique ou les voies visuelles. Dans certaines situations, l'anomalie des PEV ne fait que confirmer les données de l'examen ophtalmologique, mais ailleurs l'anomalie témoigne d'un **dysfonctionnement visuel infra-clinique**.

Un des modèles de choix dans ce domaine est la **sclérose en plaques**. Les PEV sont utilisés depuis plus de 35 ans dans le diagnostic de la sclérose en plaques pour objectiver les lésions démyélinisantes des voies optiques. En effet, la recherche d'arguments pour étayer un diagnostic incertain de SEP ou dans le cadre du bilan d'une SEP connue sont les raisons les plus courantes de demande de PEV dans un laboratoire d'explorations fonctionnelles.

L'intérêt des PEV réside précisément dans le fait qu'ils permettent de détecter **une atteinte infra-clinique**. *Chiappa and al.* affirme que si, dans une SEP, les PEV sont normaux, l'examen neuro-ophtalmologique ne montre jamais d'anomalie (24,61). A l'inverse, lorsque les PEV sont anormaux, il n'y a pas toujours d'anomalie à l'examen neuro-ophtalmologique. Ainsi, si les PEV sont anormaux chez un patient sans antécédents de troubles visuels, alors cela traduit une atteinte infra-clinique et représente un signe de diffusion spatiale de la maladie.

Dans notre étude, on note que les PEV sont altérés dans la plupart des cas, aussi bien avant qu'après protonthérapie. Cette atteinte peut être due, non seulement, à la tumeur elle-même, mais également à l'irradiation, et ceux plus précocement que l'atteinte de la fonction visuelle mesurée par l'acuité visuelle et le champ visuel, ou bien de l'anatomie par l'analyse de l'OCT. Par leur **excellente sensibilité** pour détecter une variation, l'intérêt de ceux-ci dans le bilan des patients traité par protonthérapie semble donc évident, à eux seul il pourrait orienter vers une atteinte visuelle avant même qu'elle ne soit cliniquement significative et permettrait donc de mettre en place une thérapeutique adaptée pour limiter l'apparition de séquelles visuelles définitives.

A ce jour, peu de molécules ont fait preuve de leur efficacité en neuroprotection. Néanmoins, dans ce domaine, la prise en charge de la pathologie glaucomateuse serait un exemple. Par leurs mécanismes d'action ciblés et synergiques, trois molécules ont été mise en évidence dans les études, et qui pourraient être administrées chez certains patients glaucomateux dans le cadre d'une stratégie thérapeutique complémentaire à la baisse de la pression intraoculaire. Il s'agit de la citicoline, l'extrait de Ginkgo Biloba et le magnésium. La citicoline a des vertus neuro-réparatrices et anti apoptotiques. L'extrait de Ginkgo Biloba est un antioxydant et protecteur vasculaire. (62) Le magnésium est également neuroprotecteur. Ces différents effets sont parfaitement adaptés pour la protection du nerf optique et le maintien des fonctions visuelles et **pourrait être adaptées à une prise en charge précoce des atteintes radio-induites**.

**La vasculoprotection et la neuroprotection** sont des stratégies thérapeutiques, déjà largement utilisées dans les pathologies neurodégénératives, qui doivent être aussi considérées au cours des traitements irradiants. Il pourrait être intéressant de les utiliser dès les premiers signes d'altération de la transmission visuel, lorsque la dégradation de la transmission est détectable sur les PEV, mais n'altère pas encore la fonction. En se basant sur des analyses histologiques comparatives chez le rat, Kim et al. ont démontré l'effet neuroprotecteur du Ramipril (63). Il s'agit d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'une des classes d'antihypertenseurs prescrite en première intention chez l'homme et capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé, mais il pourrait diminuer les phénomènes neuro-inflammatoires.

La durée de suivi maximale de notre étude est de 36 mois. Il s'agit d'une durée de suivi relativement courte pour espérer faire apparaître une amélioration des PEV, qui traduirait un remodelage ou une régénération neuronale, comme cela peut être le cas dans les atteintes cornéennes. Contrairement à d'autres types de cellules dans le corps, les neurones ont une capacité limitée de régénération, ce qui rend la récupération après une lésion nerveuse particulièrement complexe. Cette capacité est restreinte, et la recherche continue de se concentrer sur des moyens d'améliorer et de stimuler ce processus pour traiter les lésions neurologiques

## 5. A propos du critère de jugement secondaire

Via nos analyses de corrélation, nous ne sommes pas parvenus à démontrer de lien évident entre la cinétique d'évolution des PEV et les examens fonctionnels (acuité visuelle, champ visuel) ou anatomique (RNFL).

Une corrélation entre latence de l'onde P100 et MD et RNFL n'a été retrouvée qu'à l'examen pré protonthérapie. La corrélation n'a, en revanche, pas été retrouvée entre la variation des paramètres électrophysiologiques et l'épaisseur globale du RNFL en OCT ou le MD du champ visuel au cours du suivi. Ceci peut s'expliquer par plusieurs choses.

D'une part, le MD semble être assez réducteur pour l'interprétation du champ visuel en ce sens qu'il réduit son analyse à une note globale ne prenant pas en compte les déficits localisés qui sont extrêmement fréquents dans les tumeurs localisées sur le trajet des voies visuelles. De la même manière, l'analyse de l'OCT par l'épaisseur globale de la couche des fibres ganglionnaires ne donnent qu'un indice global de l'atteinte, en occultant les déficits localisés.

D'autre part, les variations de la latence au cours du suivi semble être le reflet d'une atteinte pré clinique et donc non visible sur le RNFL ou le champ visuel.

En revanche, une corrélation semble existée de manière transitoire entre l'augmentation de la latence de l'onde P100 et la baisse de l'acuité visuelle. Celle-ci est cependant à nuancer puisqu'elle intervient à des termes où l'augmentation du temps de culmination de l'onde P100 est non significative (6, 12 et 36 mois). Les conclusions que nous pouvons en tirer sont donc très limitées.

## 6. Limites de l'étude

Du fait de la localisation parfois centrale par rapport aux voies visuelles des tumeurs de notre étude, notre choix s'est porté sur une analyse globale des PEV, en analysant les tracés PEV indépendamment de la localisation de la tumeur, et donc du secteur d'irradiation maximale. Ce choix a pour effet de ne pas méconnaître un effet sur le nerf optique « sain », mais a également comme biais de diluer l'information. Il aurait pu être intéressant d'analyser les nerfs optiques en fonction de leur localisation par rapport à la tumeur et donc, de la zone principale d'irradiation.

Par ailleurs, seulement 71 patients des 234 patients adressés en centre de protonthérapie sur la période allant de juillet 2018 et juillet 2023 ont été inclus, soit un peu plus d'un tiers. Sur ces patients non inclus, on recense 76 patients pour lesquels la durée de suivi était inférieur à 18 mois mais pour lequel un suivi précoce (<18 mois) était disponible. Néanmoins, il existe également **87 patients perdus de vue** sur la période. Ces perdus de vu sont des patients non venus aux examens ophtalmologiques de contrôle. Nous n'avons pas recueilli les informations concernant les raisons de leur absence aux suivis ophtalmologiques. Est-ce une volonté du patient ? Ou bien n'ont-ils pas pu s'y rendre ? Leur absence pourrait, dans ce cas, faire suspecter une tumeur particulièrement aggressive empêchant le patient de poursuivre son suivi ophtalmologique, et pourrait ainsi faire supposer un biais d'inclusion en faveur de tumeur moins agressives.

## Conclusion

Il est indéniable, en raison de ses propriétés balistiques, que la protonthérapie est un traitement privilégié pour l'irradiation de tumeurs situées à proximité d'organes sensibles. Cette étude confirme le profil de sécurité favorable de la protonthérapie à haute énergie extra-oculaire.

Selon l'état actuel des connaissances, ce travail est la première étude prospective, à placer les potentiels évoqués visuels comme élément de suivi de l'impact de la protonthérapie haute énergie extra-oculaire sur la transmission visuelle à moyen terme.

Nos résultats montrent d'une part que les potentiels évoqués visuels sont un outil utile, permettant de mettre en évidence une **atteinte précoce** mais également **infra clinique** de la transmission visuelle post protonthérapie. Il a également permis de mettre en lumière une atteinte certaine, mais surtout **transitoire** de la transmission visuelle.

Toutefois, d'autres études s'avèrent nécessaires pour étayer nos conclusions. Il semblerait notamment intéressant de réaliser une analyse orientée des PEV en fonction du siège principal de l'irradiation, mais également avec un délai de latence post protonthérapie plus important.

A ce jour, le protocole PIOTOX est dense et inclus de nombreux examens. Si les PEV s'avèrent être un outil efficace et suffisant à la détection précoce des toxicités radio-induites, il pourrait sembler légitime de repenser le protocole afin de l'alléger de certains examens surnuméraires, tel que l'analyse du réflexe photomoteur ou bien s'affranchir de l'étude du damier 15' qui nous fournit des informations peu exploitables.

Les complications oculaires se doivent d'être limitées, voire évitées, par un contrôle de la dose d'irradiation. Mais le dépistage et la prise en charge précoce de ces atteintes oculaires est primordiale et nécessite une collaboration étroite entre radiothérapeutes et ophtalmologues, afin de prévenir l'apparition de séquelles irréversibles.

## Bibliographie

1. Jean-Paul Renard. Snellen Eric. Glaucome primitif à angle ouvert. In. (Rapport annuel de la société française d'ophtalmologie).
2. Atlas de neurosciences humaines de Netter. 206apr. J.-C.;
3. Basic and Clinical Science Course - Section 05 - Neuro-Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. 2017 2016;
4. Caton R. The electric currents of the brain. British Medical Journal. 1875;2:p. 278.
5. Hans Berger (1873–1941), Richard Caton (1842–1926), and electroencephalography. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2003. :74:9.
6. Chéliout-Héraut Fawzia. Les potentiels évoqués.
7. Regan, D. Some Characteristics of Average Steady-State and Transient Responses Evoked by Modulated Light. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20(3), 238-248. 1966;
8. Halliday A. M., McDonald W. I., Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *The Lancet*. 1972;299(7758):982–985.
9. Risse J.F. Exploration de la fonction visuelle : Application au domaine sensoriel de l'oeil normal et en pathologie. 1999;
10. Hood D. C., Odel J. G., Winn B. J. The multi-focal visual evoked potential. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2003;23(4):279–289.
11. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*. févr 2010;120(1):111-9.
12. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9B: Guidelines on Visual Evoked Potentials. 2008.
13. Saron, C. D., Foxe, J. J., Simpson, G. V., & Vaughan, H. G. Jr. Sex Differences in the Event-Related Potentials: A Quantitative Meta-Analysis. *Neuropsychology, Development, and Cognition Section B: Aging, Neuropsychology and Cognition*, 10(1), 13-31. 2003;
14. Celesia, G. G., Meredith, J. T., & Pluff, K. Effects of Age on Visual Evoked Potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 68(2), 161-171. 1987;
15. Pomerleau, O. F., Fertig, J., Baker, L., & Cooney, N. Nicotine and the Brain: Evoked Potentials in Smokers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21(1), 79-82. 1984;
16. Porjesz, B., & Begleiter, H. Effect of Alcohol on Visual Evoked Potentials in Man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51(2), 231-240. 1981;
17. Sannita WG, Fioretto M, Maggi L, Rosadini G. Effects of scopolamine parenteral

- administration on the electroretinogram, visual evoked potentials, and quantitative electroencephalogram of healthy volunteers. *Doc Ophthalmol. déc* 1987;67(4):379-88.
18. Kakigi, R., Koyama, S., & Hoshiyama, M. Effects of Isoflurane and Nitrous Oxide on Visual Evoked Potentials in Humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 104(5), 402-408. 1997;
19. Pfurtscheller, G., & Neuper, C. Effects of Lumbar Puncture on Visual Evoked Potentials in Patients with Multiple Sclerosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69(4), 342-348. 1988;
20. Mackay, R. J., Knyazeva, M. G., & Westmoreland, B. F. Visual Evoked Potentials in Sarcoidosis: Clinical and Neurophysiological Findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(3), 252-256. 1997;
21. Hersh, J. H., Kopp, S. R., & Spector, E. Visual Evoked Potentials in Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Journal of Clinical Neuroophthalmology*, 10(2), 145-151. 1990;
22. Mendonça, A. C., Nascimento, O. J., A. R. Visual Evoked Potentials in Diabetic Patients: Relationship with Retinopathy and Neuropathy. *Clinical Neurophysiology*, 726-732. 2020;
23. Filippi, M., & Rocca, M. A. Visual Evoked Potentials in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 59(2), 140-147. 1995;
24. Chiappa, K.H. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Raven Press. second edition. 1990;
25. Mauguere F., Fischer C. *Les potentiels évoqués en neurologie*. Editions techniques. Encycl. Med. Chir. (Paris-France) Neurologie.
26. Ek Dahl, C., Blomqvist, M., & Wiberg, M. Visual Evoked Potentials in Multiple Sclerosis: Correlation with Clinical Status and MRI. *Brain*, 107(1), 59-76. 1984;
27. Wilson, Robert R. Radiological use of fast protons. *Radiology* 47.5 (1946): 487-491. 1946;
28. Courdi A, Diallo-Rosier L, Gastaud P, Chauvel P. Results fo protontherapy of uveal melanomas treated in Nice. 1999;45(1).
29. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Mazeron JJ. Le traitement par faisceaux de particules : hadronthérapie partie I : bases physiques et expérience clinique de la protonthérapie. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2003;7(5):321-39.
30. Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. Rapport 78 de l'ICRU.
31. Koo, S. H., O'Neill, J., & Di Nardo, J. a. Optic Neuropathy Following Radiation Therapy for Uveal Melanoma: Incidence and Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 24(10), 1557-1562. 2006;
32. Demizu Y, Murakami M, Miyawaki D, Niwa Y, Akagi T, Sasaki R, et al. Analysis of Vision Loss Caused by Radiation-Induced Optic Neuropathy After Particle Therapy for Head-and-Neck and Skull-Base Tumors Adjacent to Optic Nerves. *International Journal of Radiation*

Oncology\*Biology\*Physics. déc 2009;75(5):1487-92.

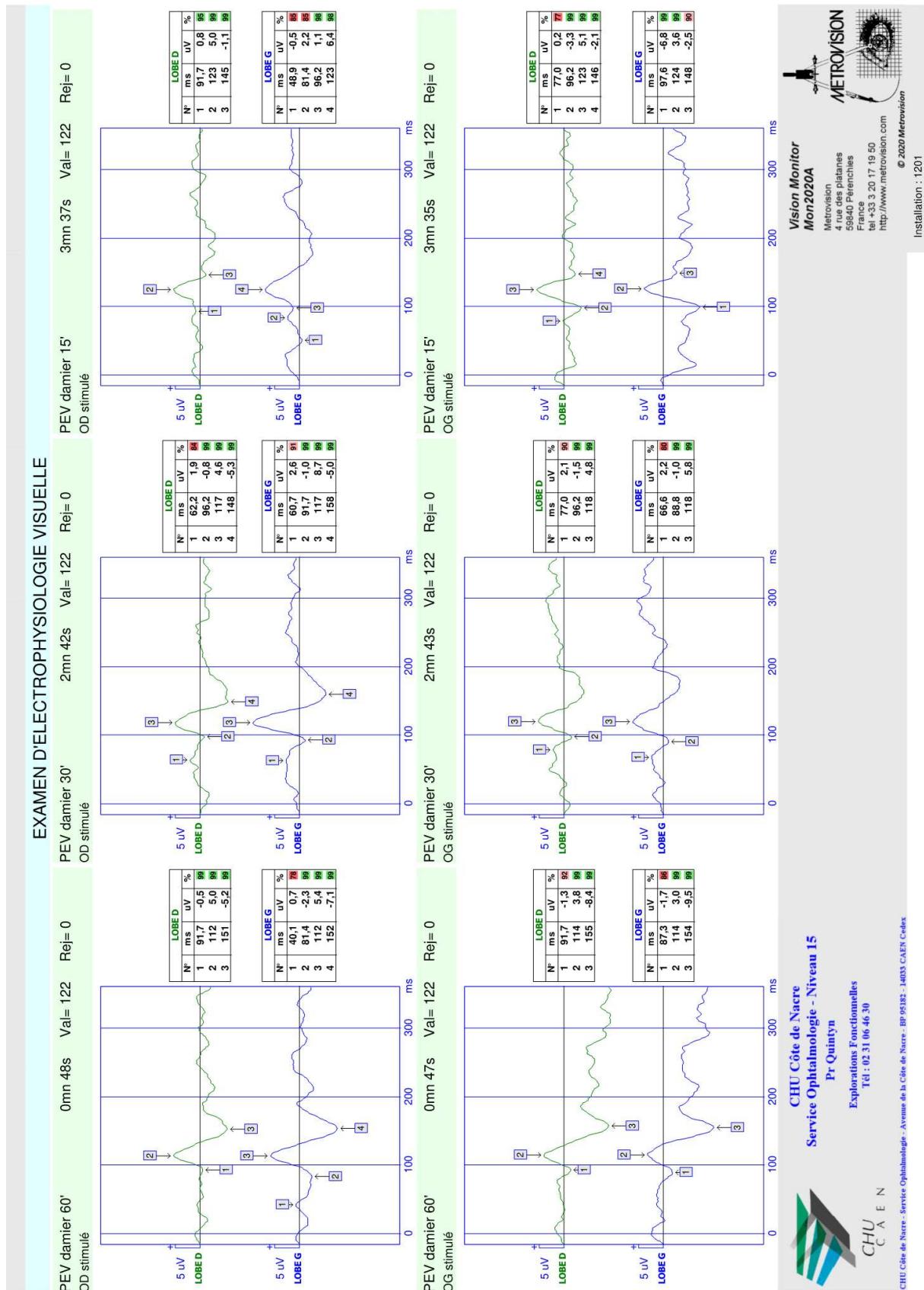
33. Jiang GL, Tucker SL, Guttenberger R, Peters LJ, Morrison WH, Garden AS, et al. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiotherapy and Oncology*. janv 1994;30(1):17-25.
34. Ataïdes FG, Silva SFBR, Baldin JJCMDC. Radiation-Induced Optic Neuropathy: Literature Review. *Neuro-Ophthalmology*. 4 mai 2021;45(3):172-80.
35. Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience*. févr 2008;15(2):95-100.
36. Zimmerman CF, Schatz NJ, Glaser JS. Magnetic Resonance Imaging of Radiation Optic Neuropathy. *American Journal of Ophthalmology*. oct 1990;110(4):389-94.
37. Levin LA, Gragoudas ES, Lessell S. Endothelial cell loss in irradiated optic nerves. *Ophthalmology*. févr 2000;107(2):370-4.
38. Boudoux, Ophélie. Innpact de la protonthérapie sur la microvascularisation péripapillaire : une étude basée de l'OCT angiographie. 2023.
39. Konstantin N. Loganovsky and al. Radiation-Induced Cerebro-Ophthalmic Effects in Humans. 2020.
40. Cicinelli MV, Di Nicola M, Gigliotti CR, Battista M, Miserocchi E, del Vecchio A, et al. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing gamma knife radiosurgery for uveal melanoma. *Acta Ophthalmologica* [Internet]. déc 2021 [cité 16 févr 2023];99(8). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14814>
41. Ferguson I, Huecker J, Huang J, McClelland C, Van Stavern G. Risk factors for radiation-induced optic neuropathy: a case-control study: Risk factors for RION: case-control. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. août 2017;45(6):592-7.
42. Doroslovački P, Tamhankar MA, Liu GT, Shindler KS, Ying GS, Alonso-Basanta M. Factors Associated with Occurrence of Radiation-induced Optic Neuropathy at “Safe” Radiation Dosage. *Seminars in Ophthalmology*. 19 mai 2018;33(4):581-8.
43. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation☆. *Ophthalmology*. 1 août 1999;106(8):1571-8.
44. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. nov 1994;30(4):755-63.
45. Nuzzi R, Trossarello M, Bartoncini S, Marolo P, Franco P, Mantovani C, et al. Ocular Complications After Radiation Therapy: An Observational Study. *OPTH*. oct 2020; Volume 14:3153-66.

46. Bhandare N, Monroe AT, Morris CG, Bhatti MT, Mendenhall WM. Does altered fractionation influence the risk of radiation-induced optic neuropathy? *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. juill 2005;62(4):1070-7.
47. Riechardt AI, Cordini D, Willerding GD, Georgieva I, Weber A, Seibel I, et al. Proton Beam Therapy of Parapapillary Choroidal Melanoma. *American Journal of Ophthalmology*. juin 2014;157(6):1258-65.
48. Deng X, Yang Z, Liu R, Yi M, Lei D, Wang Z, et al. The Maximum Tolerated Dose of Gamma Radiation to the Optic Nerve during Gamma Knife Radiosurgery in an Animal Study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(2):79-91.
49. Shields CL, Demirci H, Marr BP, Mashayekhi A, Dai VV, Materin MA, et al. Intravitreal Triamcinolone Acetonide for acute radiation papillopathy. *Retina*. mai 2006;26(5):537-44.
50. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. avr 2011;79(5):1487-95.
51. Finger PT, Chin KJ. Antivascular Endothelial Growth Factor Bevacizumab for Radiation Optic Neuropathy: Secondary to Plaque Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. févr 2012;82(2):789-98.
52. Jeyaretna DS, Curry WT, Batchelor TT, Stemmer-Rachamimov A, Plotkin SR. Exacerbation of Cerebral Radiation Necrosis by Bevacizumab. *JCO*. 1 mars 2011;29(7):e159-62.
53. Farooq O, Lincoff NS, Saikali N, Prasad D, Miletich RS, Mechtler LL. Novel Treatment for Radiation Optic Neuropathy With Intravenous Bevacizumab. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. déc 2012;32(4):321-4.
54. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. Visual loss despite anticoagulation in radiation-induced optic neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol*. juin 2004;32(3):333-5.
55. Miller NR. Radiation-induced optic neuropathy: still no treatment. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32:233-5.
56. Borruat, Schatz, Glaser, Matos, Feuer. Radiation optic neuropathy: report of cases, role of hyperbaric oxygen therapy, and literature review.
57. Guy J, Schatz NJ. Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Radiation-induced Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. août 1986;93(8):1083-8.
58. Kline LB, Kim JY, Ceballos R. Radiation Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. août 1985;92(8):1118-26.
59. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. sept 2010;99(3):307-14.

60. Benjamin C. M. Chang; Giuseppe Mirabella; Ronit Yagev; Michael Banh; Eedy Mezer; Patricia C. Parkin; Carol A. Westall; J. Raymond Buncic. Screening and Diagnosis of Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1 by Using Sweep Visual Evoked Potentials. 2007
61. Chiappa, K.H. Pattern-shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. 1984.
62. Park JW, Kwon HJ, Chung WS, Kim CY, Seong GJ. Short-Term Effects of *Ginkgo biloba*. Extract on Peripapillary Retinal Blood Flow in Normal Tension Glaucoma. Korean J Ophthalmol. 2011;25(5):323.
63. Jae Ho Kim, Stephen L Brown, Andrew Kolozsvary, Kenneth A Jenrow, Samuel Ryu, Mark L Rosenblum, Oscar A Carretero. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. 2004.

## Annexes

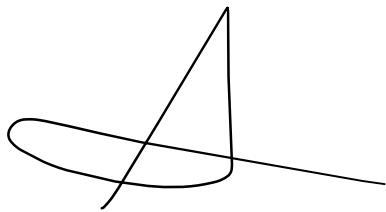
Annexe 1 : Exemple de tracé PEV obtenu à l'aide de simulateur MonPackOne.





« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Directeur de Thèse  
(Qui atteste du respect des procédures éthiques et réglementaires)



VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen



## ANNEE DE SOUTENANCE : 2024/2025

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : **ANGER ELISABETH**

### TITRE DE LA THESE :

IMPACT DE LA PROTONTHERAPIE SUR LA CONDUCTION DE L'INFORMATION VISUELLE : UNE ETUDE BASEE SUR LES POTENTIELS EVOQUES VISUELS.

#### RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

**Objectif** : Détecter une toxicité précoce au niveau du nerf optique en comparant l'évolution des potentiels évoqués visuels via l'analyse de l'onde P100 après un traitement par protonthérapie.

**Méthode** : Entre juillet 2018 et juillet 2023, 142 yeux ont été inclus, correspondant à 71 patients ayant reçu de la protonthérapie pour des tumeurs céphaliques. Les potentiels évoqués visuels ont été réalisé avant, puis à intervalle fixe à 6, 12, 18 et 24 mois après traitement.

**Résultats** : A l'examen initial, les valeurs de l'onde P100 était au Da60' : 112ms pour 6,55mV, Da30' : 115ms pour 7mV, Da15' : 123ms pour 6,05mV. Ainsi, 78% des patients présentaient un examen des PEV anomal à l'examen pré protonthérapie. Au cours du suivi, la latence est significativement augmentée pour l'ensemble des termes aux damiers 60' et 30', atteignant un pic à 18 mois ( $p<0,01$ ). Aucune variation significative n'a été détectée au damier 15'. De même, l'amplitude est significativement diminuée à 24 mois au damier 60' et 30', mais ne l'est pas aux autres termes.

**Conclusion** : La protonthérapie peut induire une toxicité optique retardée. Les PEV sont un outil non invasif, pouvant mettre en évidence une atteinte précoce et infra clinique de la transmission visuelle. Les PEV peuvent donc être utile pour détecter les premiers signes de RION, et ainsi offrir un traitement adapté lorsque cela sera possible.

**MOTS CLES** : Protonthérapie, Neuropathie optique radio-induite, Potentiels évoqués visuels.

### **TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :**

VISUAL EVOKED POTENTIALS AS SURROGATE FOR VISION LOSS IN PATIENTS UNDERGOING PROTON THERAPY FOR BRAIN OR HEAD AND NECK TUMORS: A MONOCENTRIC PROSPECTIVE STUDY.

#### RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

**Purpose:** To investigate early optic toxicity based on the analyze of visual evoked potential after a proton therapy.

**Methods:** From July 2018 to July 2023, a total of 71 adults patients, representing 142 eyes, who had protontherapy treatment systematically underwent ophthalmological testing. VEP were performed at baseline, and 6, 12, 18 and 24 months after treatment.

**Results:** Initial amplitude and latency were Da60' : 112ms for 6,55mV, Da30' : 115ms for 7mV, Da15' : 123ms for 6,05mV. Below values of the normal population, corresponding to 78% of the patients with abnormal values before radiotherapy.

At the eighteenth month exam after treatment, optic nerves irradiated had significant lower VEP amplitude (-0,45mV,  $p<0,01$ ) and increased VEP latency (+6ms,  $p<0,01$ ). Latency was significantly increase in each time of the follow up on D60' and 30'. The visual evoked potential latencies and amplitudes were not correlated to other outcomes (ETDRS, OCT RNFL and perimetry).

**Conclusion:** Proton therapy treatment can induce delayed optic neuropathy. VEP is a noninvasive, reliable method that can detect it before clinical symptoms appear. Therefore, VEP may be useful to detect early signs of radiation-induced optic neuropathy and thus offer treatment without delay when it will be available.

**KEY WORDS:** Proton therapy, visual evoked potential, radio induced optic neuropathy, electrophysiology.