



**HAL**  
open science

# Électrorétinogramme multifocal et chorioretinopathie de Birdshot : à propos de 54 patients

Juliette Knoeri

► **To cite this version:**

Juliette Knoeri. Électrorétinogramme multifocal et chorioretinopathie de Birdshot : à propos de 54 patients. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01145031

**HAL Id: dumas-01145031**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01145031>**

Submitted on 23 Apr 2015

**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.

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine Paris Descartes

Année 2014

N° 219

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

**SPECIALITE OPHTALMOLOGIE**

Electrorétinogramme multifocal et chorioretinopathie de Birdshot:  
A propos de 54 patients

Présentée et soutenue publiquement  
le 5 décembre 2014

Par

***KNOERI, Juliette***

Née le 7 août 1982 à Colmar

Dirigée par Mme Le Docteur Fardeau, Christine

Jury :

M. Le Professeur Le Hoang, Phuc ..... Président

M. Le Professeur Borderie, Vincent

M. Le Professeur Paques, Michel

Mme Le Docteur Simon, Claude



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# RESUME

La chorioretinopathie de *birdshot*, uvéite postérieure chronique bilatérale associée dans 90% des cas à HLA-A29 présente souvent un retard au diagnostic. De plus, cette uvéite potentiellement cécitante et évoluant sur un mode torpide nécessite une surveillance rapprochée avec de nombreux examens complémentaires dans le but d'ajuster les thérapeutiques. Contrairement à l'ERG fullfield, l'électrorétinogramme multifocal, technique objective permet d'établir une cartographie précise de l'activité électrique de la rétine externe. Dans notre étude rétrospective portant sur 54 yeux droits chez des patients atteints de chorioretinopathie de *birdshot*, selon les critères de la classification internationale, et comparables aux données de la littérature, un motif spécifique en ERG multifocal apparaît avec une distribution centrifuge de l'altération en temps des ondes N1, P1, et N2 (c'est-à-dire une atteinte minimale au centre et une atteinte maximale en périphérie), associée à une distribution centripète d'altération en amplitude des ondes N1, P1, et N2 (c'est-à-dire une atteinte maximale au centre et minimale en périphérie). Sachant que 11 patients soit 20.37% ont un ERG mf normal, ce motif est retrouvé pour l'onde N1: en amplitude chez 37.21% des patients, et en temps implicite chez 53.49% d'entre eux; pour l'onde P1: en amplitude chez 50% des patients et en temps implicite chez 52.38% d'entre eux. L'acuité visuelle ne reflète pas totalement la sévérité de la maladie. En effet, 14 des 25 patients avec une acuité visuelle conservée dans notre étude présentent un électrorétinogramme multifocal anormal. L'ERG multifocal pourrait permettre un diagnostic plus précoce de la chorioretinopathie de *birdshot*.

**Mots clés:** chorioretinopathie de *birdshot*, électrorétinogramme fullfield, électrorétinogramme multifocal

# ABSTRACT

Birdshot chorioretinopathy is a chronic bilateral posterior uveitis associated in 90% with HLA-A29. Its diagnosis is often delayed. It requires many paraclinical exams to adjust treatment. Fullfield ERG has already shown its interest in the monitoring of birdshot chorioretinopathy. Multifocal electroretinogram, an objective technique provides an accurate mapping of the electrical activity of the outer retina. In our retrospective study of 54 right eyes with birdshot chorioretinopathy, according to the criteria of the International Classification, and comparable to the literature data, a specific pattern in multifocal ERG appears with a centrifugal distribution of the alteration in time of waves N1, P1, and N2 (ie a minimum reached in the center and a maximum reached in the periphery), associated with a centripetal distribution of the alteration in amplitude of waves N1, P1, and N2 (ie a maximum at the center and a minimal impairment in the periphery). We therefore demonstrated that 11 patients or 20.37% have a normal mf ERG, this pattern is found for the N1 wave: in 37.21% of patients for the amplitude, and in 53.49% of them for the implicit time; vs for the wave P1: in 50% of patients for the amplitude, and in 52.38% of them for the implicit time. Visual acuity does not fully reflect the severity of the disease. 14/54 patients has VA unchanged with abnormal multifocal electroretinogram. Multifocal ERG may allow earlier diagnosis of birdshot chorioretinopathy.

**Key words:** birdshot chorioretinopathy, fullfield electroretinogram, multifocal electroretinogram

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Phuc LE HOANG,

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements ainsi que de mon plus grand respect pour son esprit scientifique innovant.

A Madame le Docteur Christine FARDEAU,  
qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse.

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude pour sa confiance,  
son enthousiasme, et son expérience.

A Monsieur le Professeur Vincent BORDERIE,  
qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.  
Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements pour sa patience et pour l'intérêt  
qu'il a bien voulu témoigner à ce travail.

A Monsieur le Professeur Michel PAQUES,  
qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.  
Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements pour le temps et l'intérêt qu'il a  
bien voulu témoigner à ce travail.

A Madame le Docteur Claude SIMON,

qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.

Qu'elle trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements pour sa passion partagée de l'électrophysiologie, son dévouement aux patients, et sa disponibilité.

A tous mes compagnons d'infortune et de fortune,  
qui m'ont accompagnée et soutenue dans ce long voyage pour devenir un jour médecin.

A mes parents, à ma famille, à mes amis pour leur foi inconditionnelle.

# ABREVIATIONS

AV Acuité visuelle

AZOOR Acute Zonal Occult Outer Retinopathy

BRC Chorioretinopathie de Birdshot

CRSC Chorioretinite séreuse centrale

CV Champ visuel

dB Décibels

EMC Epaisseur maculaire centrale

EOG Electro-oculogramme

ERG Electrorétinogramme

ERG ff Electrorétinogramme fullfield ou Ganzfeld ou grand champ

ERG mf Electrorétinogramme multifocal

HLA Human Leucocyte Antigen

ICG Angiographie au vert d'indocyanine

IC Intervalle de confiance

ISCEV International Society for Clinical Electrophysiology of Vision

MD Mean deviation (déviaton moyenne)

MER Membrane épirétinienne

OCT Optical coherence tomography ( tomographie en cohérence optique)

SUN Standardization of uveitis nomenclature (standardisation de la nomenclature des uvéites)

## TABLE DES MATIERES

RESUME .....	2
ABSTRACT .....	3
REMERCIEMENTS.....	4
ABREVIATIONS.....	11
I. INTRODUCTION .....	14
INTRODUCTION DU SUJET .....	15
A. GENERALITES SUR LES UVEITES.....	16
1. Définitions et Terminologie .....	16
2. Etiologies des uvéites.....	17
3. Epidémiologie.....	18
B. LA CHORIORETINOPATHIE DE TYPE <i>BIRDSHOT</i> .....	20
1. Introduction .....	20
2. Historique.....	20
3. Epidémiologie.....	20
4. Physiopathologie.....	21
5. Présentation clinique .....	22
6. Diagnostic positif.....	23
7. Manifestations extraoculaires .....	24
8. Complications.....	24
9. Examens complémentaires .....	25
10. Diagnostics différentiels.....	28
11. Pronostic .....	29
12. Traitement .....	30
C L'ELECTRORETINOGRAMME .....	31
1. Historique.....	31
2. Les origines de l'électrorétinogramme .....	33
3. Déroulement de l'électrorétinogramme .....	36
4. L'électrorétinogramme fullfield .....	37
5. L'électrorétinogramme multifocal .....	39

6. L'ERG multifocal par rapport à l'ERG fullfield .....	44
7. L'électrorétinogramme dans d'autres pathologies réiniennes .....	47
<b>II. ETUDE: ANALYSE DE L'ELECTRORETINOGRAMME MULTIFOCAL DANS LA CHORIORETINOPATHIE DE BIRDSHOT .....</b>	<b>49</b>
<b>A. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>50</b>
1. Type d'étude .....	50
2. Recrutement .....	50
3. Données recueillies .....	50
4. Analyse statistique .....	52
<b>B. RESULTATS.....</b>	<b>53</b>
1. Analyse descriptive des données épidémiologiques et cliniques de la population .....	53
2. Analyse descriptive des données électrophysiologiques en ERG fullfield.....	56
3. Analyse descriptive des données de l'électro-oculogramme.....	57
4. Analyse descriptive des données électrophysiologiques en ERG multifocal.....	58
5. Relation entre le degré d'atteinte de l'ERG multifocal avec les différents paramètres ophtalmologiques .....	63
6. Relation entre l'anormalité de l'ERG mf et les différents paramètres ophtalmologiques .....	64
7. Exemples d'ERG multifocaux altérés dans la chorio-rétinopathie de Birdshot .....	65
8. Comparaison des valeurs de 2 ERG multifocaux réalisés à 1 an d'intervalle pour 19 patients .....	71
9. Relations entre l'atteinte de l'électro-oculogramme et les différents paramètres ophtalmologiques .....	72
<b>C. DISCUSSION .....</b>	<b>73</b>
<b>III. CONCLUSION .....</b>	<b>75</b>
<b>IV. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>77</b>

# **I. INTRODUCTION**

## INTRODUCTION DU SUJET

La chorioretinopathie de *birdshot* est une uvéite postérieure chronique, bilatérale, rare. Individualisée par Kaplan<sup>1</sup> en 1980, elle tire son nom imagé de l'aspect des lésions au fond d'œil, évocateur pour les chasseurs d'une cible touchée par une volée de grenaille. Bien qu'une association forte avec l'antigène HLA A29 soit connue<sup>2</sup>, la physiopathologie de cette maladie présumée autoimmune reste obscure. Le diagnostic de la maladie de *birdshot* repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Les examens complémentaires (vision des couleurs, champs visuels, OCT, angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, électrorétinogrammes) apportent une aide majeure pour le diagnostic, et le suivi évolutif de la maladie. Homogène dans sa présentation clinique, la chorioretinopathie de *birdshot* est hétérogène dans sa sévérité. Le pronostic visuel est conditionné par l'apparition d'un œdème maculaire.

L'acuité visuelle reste toutefois longtemps conservée malgré une activité inflammatoire infraclinique. Cette activité torpide nécessite une surveillance rapprochée avec de nombreux examens complémentaires dans le but d'initier ou d'ajuster un traitement systémique.

Les électrorétinogrammes fullfield et multifocal, examens objectifs illustrent la santé de la rétine externe. Ainsi, ils permettent d'attribuer les anomalies du champ visuel soit à une atteinte des cellules bipolaires ou des photorécepteurs, soit à une atteinte des cellules ganglionnaires ou du nerf optique.

Contrairement à l'ERG fullfield, l'électrorétinogramme multifocal, technique d'enregistrement électrophysiologique relativement récente permet d'établir une cartographie précise de l'activité électrique des cellules rétinienne. L'électrorétinogramme multifocal est largement commandé par les cellules bipolaires, avec des contributions minimales des photorécepteurs et des cellules de la rétine interne<sup>3</sup>.

A ce jour, nous ne disposons que de très peu de données concernant l'électrorétinogramme multifocal dans la maladie de *birdshot*.

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques de l'électrorétinogramme multifocal chez les patients présentant une chorioretinopathie de *birdshot*.

# **A. GENERALITES SUR LES UVEITES**

Le terme d'uvéite fait référence à une "inflammation de l'uvée"(iris, corps ciliaires ou choroïde. Il est employé plus généralement pour désigner une inflammation intraoculaire. En 2004, un groupe d'expert internationaux a été réuni pour définir des critères standardisés d'analyse de ces inflammations, "the Standardization of Uveitis Nomenclature" ou "SUN"<sup>4</sup>. Cette classification repose sur la localisation anatomique de l'inflammation et sur son mode évolutif.

## **1. Définitions et Terminologie**

### **1.1 Classification anatomique**

L'uvéite antérieure est une inflammation située à la chambre antérieure et/ou au niveau de l'iris (synéchies ou atrophie partielle de l'iris). Ce groupe comprend les iritis, les cyclites et les iridocyclites.

L'uvéite intermédiaire est définie par la présence de cellules dans le gel vitréen antérieur ou périphérique avec ou sans condensations cellulaires ("œufs de fourmis"). Le terme de "pars planite" désigne un sous groupe d'uvéite intermédiaires avec des exsudats blanchâtres ("banquise") au niveau de la pars plana.

L'uvéite postérieure est définie par la présence de signes inflammatoires au niveau de la rétine, de la choroïde, des vaisseaux rétiniens et/ou du vitré postérieur. Ce groupe comprend également les atteintes de la chorioretinite focale, multifocale ou diffuse.

Enfin, le terme de panuvéite ou uvéite totale désigne l'association d'une inflammation dans les trois segments décrits.

### **1.2 Classification chronologique**

Le mode d'installation, la durée et le profil évolutif sont à prendre en compte dans la description de toute uvéite. La survenue de l'uvéite peut être brutale ou insidieuse, la durée de l'inflammation peut être courte (moins de 3 mois) ou prolongée (plus de 3 mois), et son évolution peut être torpide ou marquée par des récurrences bruyantes.

Selon le "SUN"<sup>4</sup>:

- le terme d'uvéite aiguë est réservé aux uvéites de survenue brutale et de durée courte (moins de 3 mois);

- le terme d'uvéite récurrente ou récidivante est utilisé pour décrire des poussées alternant avec des périodes d'inactivité de l'inflammation intra-oculaire durant plus de 3 mois;
- le terme d'uvéite chronique définit des inflammations intra-oculaires prolongées, où les récurrences surviennent dans un délai inférieur à 3 mois après arrêt du traitement.

## 2. Etiologies des uvéites

Les uvéites englobent des affections d'origines très diverses, comprenant des maladies infectieuses, inflammatoires, médicamenteuses (FIGURE 1). Elles peuvent être limitées à l'œil ou être associées à une maladie systémique.

Si certaines uvéites sont directement causées par des agents pathogènes infectieux, d'autres sont liées à des anomalies intrinsèques du système immunitaire. Ces dernières regroupent un ensemble de manifestations inflammatoires intra-oculaires très hétérogène sur les plans clinique et étiologique. L'inflammation peut en effet s'inscrire dans le cadre d'une maladie inflammatoire systémique (comme la maladie de Behçet, la sarcoïdose, ou encore les spondylarthropathies) ou constituer une affection oculaire isolée comme la chorioretinopathie de type *birdshot*. Ces causes inflammatoires représentent environ deux tiers des causes d'uvéites chroniques adressées dans un service d'ophtalmologie de référence, la moitié s'inscrivant dans le cadre d'une maladie systémique. Cependant, de moins en moins d'inflammations oculaires sont classées comme purement immunologique du fait de l'identification croissante d'agents pathogènes impliqués dans ces affections véritablement "multifactorielles". Il pourrait s'agir de facteurs déclenchant, acquis, responsables d'une rupture de tolérance secondaire vis-à-vis d'antigènes oculaires, et survenant dans un contexte immuno-génétique prédisposant.

Principales étiologies des uvéites		
Uvéites sans atteinte systémique	Cyclite hétérochromique de Fuchs Syndrome de Posner-Schlossman Choroïdite Multifocale Epithéliopathie en plaques Choroïdite serpiginieuse Ophtalmie sympathique Pars planite Uvéite phako-antigénique Choriorétinopathie de <i>birdshot</i>	
Uvéites d'origine infectieuse	Bactériennes	Syphilis Tuberculose Maladie des griffes du chat Rickettsiose Lyme Leptospirose Whipplel
	Virales	HSV, VZV CMV HTLV-1
	Parasitaires	Toxoplasmose Toxocarose Onchocercose Cysticercose
	Mycotiques	Candidose Histoplasmose
Uvéites dans le cadre d'une maladie autoimmune	Uvéites associées à HLA-B27 Entéropathies inflammatoires chroniques Sarcoïdose Maladie de Behcet Sclérose en plaques Arthrite chronique juvénile idiopathique Maladie de Vogt-Kayanagi-Harada Tinu syndrome	
Uvéite d'origine médicamenteuse	Rifabutine Cidofovir Biphosphonates	

**FIGURE 1:** Principales étiologies des uvéites

### 3. Epidémiologie

Les données épidémiologiques sur les uvéites ont longtemps été rares et incomplètes, notamment en raison d'un défaut de terminologie commune sur le terme d'uvéite et sur ses différents tableaux cliniques. La proposition de classification de l'International Uveitis Study Group a permis aux ophtalmologistes de standardiser leur description clinique, étape préliminaire indispensable à toute étude épidémiologique. Il reste cependant difficile d'avoir des notions précises sur l'épidémiologie des uvéites compte tenu des multiples facteurs de

variation tels que la localisation géographique, le contexte génétique, les facteurs environnementaux, le mode de recrutement des patients ou les critères diagnostiques de l'enquête étiologique.

Les uvéites sont des maladies potentiellement graves, elles sont responsables de 10 à 20% des cécités dans les pays industrialisés. Dans les pays occidentaux, l'incidence des uvéites serait de 17 à 52 cas pour 100 000 habitants<sup>5</sup>. Une étude épidémiologique nord-américaine récente a montré que l'incidence et la prévalence des uvéites aux Etats-Unis seraient respectivement de 52 et 115 cas pour 100 000 habitants<sup>6</sup>

## B. LA CHORIORETINOPATHIE DE TYPE *BIRDSHOT*

### 1. Introduction

La chorio-rétinopathie de type *birdshot* est une uvéite postérieure chronique bilatérale rare d'évolution torpide, décrite initialement en 1979 sous ce terme<sup>7</sup> puis sous le terme de chorio-rétinopathie en grains de riz ou de *vitiliginous chorioretinitis* pour Gass. Elle présente l'association génétique la plus forte entre maladie et antigène HLA de classe I pour l'allèle A29<sup>2</sup>. De début insidieux elle survient en moyenne à 53 ans, plus souvent chez la femme<sup>8</sup>. Son nom est lié à l'aspect du fond d'œil montrant typiquement des taches pâles blanchâtres oblongues profondes rétinienne, prédominant en nasal de la papille. Elles sont associées à des signes d'inflammation vitrénne (1 ou 2 croix), des signes d'inflammation rétinienne sous forme de vasculites veineuses rétinienne, capillaropathie oedémateuse, œdème maculaire<sup>9</sup> et d'inflammation choroïdienne sous formes de nodules inflammatoires qui conduisent à des plages oblongues de dépigmentation choroïdienne<sup>10 11</sup>. Le pronostic visuel est très variable mais potentiellement cécitant<sup>8</sup>.

### 2. Historique

D'abord chorio-rétinopathie en grain de riz pour Amalric<sup>12</sup>, puis *vitiliginous chorioretinitis*<sup>13</sup> pour Gass ou encore choroïdopathie en tache de saumon pour Aarber, la chorio-rétinite en tache de bougie de Franceschetti et Babel<sup>14</sup> en 1949 devient une entité clinique distincte en 1980, appelée *birdshot* par Kaplan, et confirmée par la forte association avec l'antigène HLA-A29 par Nussenblatt<sup>2</sup> en 1982. Elle tire son nom imagé de l'aspect des lésions au fond d'œil, évocateur pour les chasseurs d'une cible touchée par une volée de grenaille.

### 3. Epidémiologie

La chorio-rétinopathie de *birdshot* représente 0.6% à 1.5% des patients examinés dans un centre de référence pour uvéite ou encore 6% à 7.9% des uvéites postérieures. La prévalence des uvéites a été estimée à 38 pour 100 000 et l'incidence annuelle à environ 10 pour 10 000<sup>6</sup> Elle touche de façon prédominante la population caucasienne. La méta-analyse de Shah<sup>8</sup> retrouve un âge moyen de survenue de 53 ans [35-70 ans], avec une prédominance féminine (54.1%). Plus de 95% des patients atteints dans la littérature sont porteurs de l'antigène HLA-A29. Les cas familiaux sont exceptionnels<sup>15</sup>. Il n'existe pas de transmission verticale connue, mais l'observation intergénérationnelle reste difficile.

## 4. Physiopathologie

### 4.1. Anatomopathologie

L'hypothèse de la localisation choroïdienne des lésions repose sur l'aspect au fond d'œil, et sur les rares données d'histopathologie qui n'objectivent pas d'atteinte de l'épithélium pigmentaire<sup>10</sup>.

Chez un patient de 49 ans décédé d'infarctus du myocarde, de nombreux infiltrats lymphocytaires focaux (majoritairement CD8+) ont été décrits en microscopie optique au niveau de la choroïde, autour des vaisseaux rétinien et du nerf optique. Iris, corps ciliaire et épithélium pigmentaire sont apparus respectés<sup>10</sup>

Toutefois, une étude en autofluorescence a pu mettre en évidence un certain degré d'atrophie de l'épithélium pigmentaire sans concordance totale avec les taches visibles au fond d'œil ce qui laisse suggérer une atteinte indépendante de l'épithélium pigmentaire<sup>16</sup>.

L'importance clinique de ces taches reste incertaine, en dépit de la pigmentation des taches corrélée au nombre de symptômes visuels.

### 4.2. Association avec l'antigène HLA A29

La physiopathologie reste encore obscure. Les causes immunogénétiques sont fortement suspectées en raison du lien entre la *birdshot* et l'allèle HLA-A29<sup>17</sup>. En effet, il représente la plus forte association connue entre une maladie et un antigène de classe I. Mais, la fréquence de l'allèle HLA-A29 de 5 à 7% dans la population caucasienne laisse présager l'existence d'autres facteurs. De plus, il existe 19 sous-types différents. L'HLA A29-02 est le plus fréquent et présente une plus forte association que le sous-type HLA A29-01<sup>18</sup>.

Ces deux sous types ne diffèrent que par un acide aminé en position 102 (histidine pour 01 versus glutamine pour 02); mais cette différence hors de la poche à peptide n'est pas impliquée dans la fixation au récepteur des lymphocytes T. En 2010, Donvito a identifié un nouveau sous-type HLA-A29<sup>19</sup>.

Enfin, les asiatiques sont aussi porteur de l'HLA A29-01, mais ne développent pas la maladie, même après immigration en occident.

L'hypothèse d'un rôle de la molécule HLA-A29 elle-même a été renforcée par l'étude des polymorphismes autour du locus HLA-A29 : le séquençage du gène HLA- A29 et de ses sous types A29\*01 et A29\*02 est apparu identique chez les patients et les témoins alors que les environnements génétiques autour des loci sont apparus très différents<sup>20</sup>.

D'autres gènes en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité, ont été impliqués dans le développement de plusieurs maladies auto-immunes : ce sont des gènes codant pour une famille de récepteurs des cellules NK (récepteurs KIR, *Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*) qui interagissent avec les molécules du CMH de classe I. Des combinaisons significatives entre certains gènes KIR et l'antigène HLA-A29 de patients porteurs de BRC ont été mises en évidence<sup>21</sup>.

#### **4.3. Uvéite de type Birdshot expérimentale**

L'uvéite auto-immune expérimentale peut être induite par immunisation systémique de l'animal à partir d'auto-antigènes rétiniens en présence d'adjuvant. L'antigène soluble rétinien et la *InterReceptor Binding Protein*, antigènes sont aussi impliqués dans la positivité du test de transformation lymphocytaire des sérums des patients porteurs de BCR et d'autres uvéites postérieures comme la maladie de Behcet.. Ils jouent un rôle d'amplification des réactions auto-immunes initialement déclenchées<sup>8</sup>. Chez la souris de plus de 12 semaines, le transfert du gène A29 a provoqué l'apparition d'une uvéite postérieure avec inflammation minime de la chambre antérieure, vasculites rétiniennes, inflammation choroïdienne et accumulation de cellules pigmentées sous la rétine<sup>22</sup>. Plus récemment, une étude de Foster<sup>23</sup> a évoqué la possible implication des lymphocytes T régulateurs CD4+/CD25+/FOXP3+ dans l'autoimmunité chez les patients atteints de *birdshot*. Une autre équipe en 2014<sup>24</sup> a mis en évidence l'augmentation des lymphocytes T CD8+ CD146+ en étudiant les lymphocytes T producteurs d'IL 17 chez les patients atteints de *birdshot* ou de la maladie de Behcet. CD146 faciliterait l'adhésion et la migration endothéliale des lymphocytes T porteurs.

### **5. Présentation clinique**

La chorioretinopathie de *birdshot* est une maladie potentiellement cécitante, mais une grande variabilité de l'acuité visuelle existe entre les patients. L'acuité visuelle initiale est supérieure à 5/10 et symétrique chez 75.6% des patients<sup>8</sup>. Il existe une discordance entre la mesure de l'acuité visuelle longtemps conservée et les symptômes visuels souvent handicapants tels que la vision floue (39 à 88% des patients), les myodésopsies (43 à 67% des patients), la nyctalopie (de 4 à 64% des patients), les troubles de la vision des couleurs (9 à 50%), les troubles de la vision des contrastes (40%). L'acuité visuelle n'est pas un paramètre suffisant pour apprécier la fonction visuelle du patient, et de ce fait l'évolution de la maladie. On utilisera donc systématiquement des examens complémentaires tels que le champ visuel<sup>9 25</sup>, l'angiographie à la fluorescéine<sup>26</sup>, l'angiographie au vert d'indocyanine<sup>11</sup>, les examens électrophysiologiques<sup>27 28</sup>.

A l'examen à la lampe à fente; on observe une uvéite bilatérale au segment antérieur peu inflammatoire sans cercle périkératique ni synéchie irienne. Au fond d'œil, elle associe une hyalite très modérée, des vascularites veineuses rétinienne, et des taches profondes pâles prédominant en nasal inférieur de la papille alors que d'autres sont confluentes aux bords de la papille lui conférant un aspect « en oreille de Mickey ». Des complications maculaires à type d'œdème microkystique ou au contraire d'atrophie, de membrane épimaculaire sont fréquentes.

## 6. Diagnostic positif

Les critères de diagnostic de la chorioretinopathie de type *birdshot* ont été établis lors d'une conférence de consensus<sup>29</sup>.

Les caractéristiques indispensables sont:

- atteinte bilatérale
- présence d'au moins 3 lésions de type *birdshot*, soit des lésions choroïdiennes irrégulières allongées à bord peu nets de grand axe radial par rapport à la papille, localisées en inférieur ou en nasal de la papille
- faible degré d'inflammation en chambre antérieure inférieur ou égal à une cellule
- faible degré d'inflammation vitréenne inférieur ou égal à 2.

Les éléments en faveur sont:

- antigène HLA A29+
- vascularite rétinienne
- œdème maculaire cystoïde

Les critères d'exclusion retenus sont:

- des précipités rétrodescemétiques
- des synéchies irido-critaliniennes
- la présence d'une autre cause d'uvéite, infection, néoplasie, lésions choroïdiennes multifocales.

Les diagnostics suivants doivent avoir été recherchés:

- sarcoïdose

- lymphome intraoculaire
- épithéliopathie en plaque
- choroïdites multifocales
- panuvéite
- choroïdite ponctuée interne
- syndrome des tâches blanches évanescentes
- pars planite
- sclérite postérieure
- ophtalmie sympathique
- VKH
- syphilis
- BK

## **7. Manifestations extraoculaires**

Elle reste une maladie oculaire isolée<sup>8</sup>.

## **8. Complications**

La fréquence de l'œdème maculaire, souvent microkystique, augmente avec la durée de la maladie (>30mois). La baisse de l'acuité visuelle est alors estimée entre 13 et 38%. Son incidence est estimée à 10% par an et par œil. Le traitement immunosuppresseur est associé à une réduction du risque de développer un œdème maculaire (risque relatif=0.17)<sup>30</sup>.

Les membranes épimaculaires sont fréquentes, fines et dans la majorité des cas non chirurgicales.

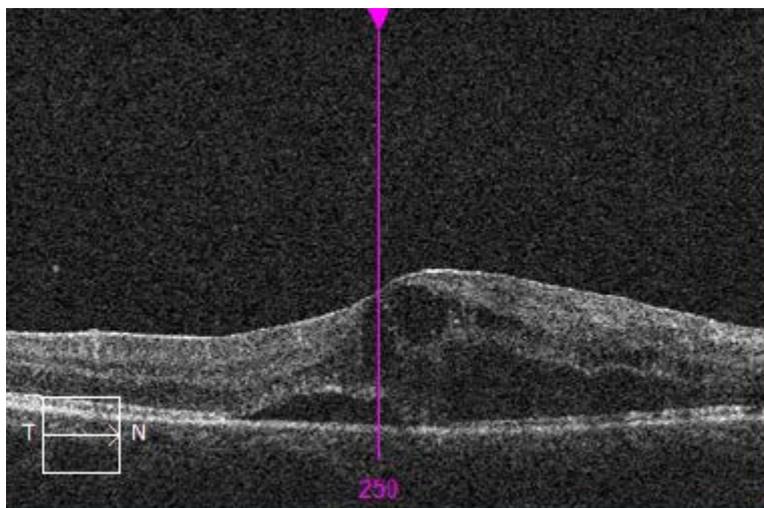
## 9. Examens complémentaires

### 9.1. Vision des couleurs et Vision des contrastes

Testée par un test 15Hue désaturé, la vision des couleurs est perturbée pour 47.5% des yeux et prédomine sur l'axe tritan<sup>31</sup>. Quant à la vision des contrastes, elle a été retrouvée altérée sur les fréquences élevées dans plus de 90% des yeux<sup>32</sup>.

### 9.2. Tomographie en cohérence optique

L'OCT permet d'identifier et de mesurer l'épaississement maculaire et de préciser la part de l'œdème intra-rétinien et du décollement séreux rétinien parfois associé (FIGURE 2). L'épaisseur maculaire peut être augmentée ou diminuée en cas de forme atrophique. Il existe une corrélation entre l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle, qui chute en cas d'augmentation de l'épaisseur maculaire, mais aussi par atrophie maculaire. Une baisse d'acuité visuelle a été aussi observée chez certains patients avec une épaisseur maculaire normale. Elle est alors associée à l'absence de visualisation de la troisième ligne des photorécepteurs<sup>33</sup>.



**FIGURE 2:** Image en OCT (ZEISS Cirrus) un œdème maculaire associé à un DSR chez une patiente atteinte de BRC

### 9.3. Angiographie rétinienne à la fluorescéine et au vert d'indocyanine

L'angiographie à la fluorescéine<sup>34</sup> met en évidence l'inflammation à l'étage rétinien (FIGURE 3) et choroïdien. Typiquement le temps précoce en fluorescéine permet de visualiser un remplissage harmonieux de la choriocapillaire et le fond choroïdien apparaît homogène mettant en évidence l'intégrité de l'épithélium pigmentaire. Puis à 10 minutes sont aisément

visualisées les vasculites veineuses et la diffusion du colorant dans l'aire maculaire souvent en organisation microkystique, et en périphérie rétinienne au niveau d'une capillarite œdémateuse diffuse. Les taches pâles visibles au fond d'œil ne sont pas visibles en angiographie à la fluorescéine.

Au vert d'indocyanine, la visualisation de très nombreuses lésions rondes, initialement hypofluorescentes, bien contrastées avec l'imprégnation hyperfluorescente stromale choroïdienne environnante à 10 minutes, régulièrement réparties en quinquonce et qui s'imprègnent de colorant à 30 minutes, est très évocatrice du diagnostic<sup>11</sup>. Certaines sont à la même place que les taches ovales oblongues visibles au fond d'œil. Elles correspondent à une organisation nodulaire inflammatoire au niveau de la choroïde avec un effet dommageable local sur certaines lignées mélanocytaires choroïdiennes et laissent donc au long cours une plage dépigmentée oblongue choroïdienne.

Environ 20% des BRC vues dans un centre tertiaire, bien typiques avec des taches pâles profondes prédominant en nasal de la papille, des vasculites veineuses à l'étage rétinien, ont un aspect tout à fait normal en angiographie au vert d'indocyanine. Ceci correspond probablement à des plages choroïdiennes de dépigmentation séquellaire d'une organisation nodulaire choroïdienne qui a disparu.

Environ 5% des BRC présentent des lésions rondes hypofluorescentes visibles en angiographie en fluorescéine avec des lésions typiques hypofluorescentes qui s'imprègnent au cours de la séquence en angiographie au vert d'indocyanine. Ceci pourrait correspondre à une altération focale de la perfusion de la choriocapillaire en regard de nodules choroïdiens très inflammatoires. Cet aspect réversible en fluorescéine et au vert d'indocyanine après traitement plaide en faveur d'une inflammation très active.

Donc, contrairement à ce qui est fréquemment rapporté, les infiltrats choroïdiens ne correspondent pas aux taches vues au fond d'œil. Elles peuvent correspondre à des nodules choroïdiens inflammatoires qui entraînent des dommages de certaines lignées mélanocytaires choroïdiennes laissant des plages oblongues dépigmentées à leur niveau. L'organisation sous forme de nodules multiples choroïdiens peut s'estomper au cours du temps ne laissant deviner que les plages profondes dépigmentées choroïdiennes et l'angiographie rétinienne en vert d'indocyanine peut donc être normale au cours d'authentiques BRC.



**FIGURE 3:** cliché d'angiographie à la fluorescéine chez un patient atteint de BRC présentant une vascularite avec hyperfluorescence papillaire et fuites vasculaires

#### 9.4 Champ visuel

La grande majorité des patients présentent des amputations campimétriques, le plus souvent multifocales. Il existe une corrélation modérée entre acuité visuelle et amputations campimétriques évaluées au 30.2<sup>35</sup>. De nombreux patients présentent une acuité visuelle conservée et des amputations campimétriques. Celles-ci ont pu être améliorées sous traitement<sup>30</sup>. L'étude du champ visuel est utile dans le suivi des patients<sup>36</sup>. Les altérations retrouvées sont une diminution diffuse de la sensibilité, un élargissement de la tache aveugle.

#### 9.5 Electrophysiologie rétinienne

En raison de la difficulté d'évaluer l'évolutivité de nombreux cas de Birdshot, des paramètres électrophysiologiques ont été précisément étudiés. L'ERG fullfield peut être atteint dans 71.4% des cas<sup>37</sup>, et plus précocement que l'acuité visuelle<sup>36</sup>.

Plusieurs études en ERG ff ont mis en évidence une anomalie sélective de l'onde b avec diminution du rapport b/a, soit un profil électronégatif. La diminution de l'amplitude de l'onde b est apparue comme le paramètre le mieux corrélé à la sévérité de la maladie<sup>28 38</sup>.

L'altération de l'onde b suggère une atteinte initiale de la couche neuronale de la rétine (cellules bipolaire et cellules de Müller) suivie d'une atteinte de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs.

Plus récemment la plupart des paramètres en électrorétinogramme fullfield ont été retrouvés perturbés après comparaison à un groupe contrôle ajusté sur l'âge<sup>39</sup> : diminution des amplitudes des ondes a et b et allongement des temps implicites. Les paramètres les plus sensibles ont été l'amplitude de l'onde b scotopique des bâtonnets comparée à celle des cônes ou celle combinée des cônes et bâtonnets. Cette particularité pourrait être liée à la nyctalopie décrite par les patients. La dyschromatopsie s'expliquerait par l'altération des cônes. L'allongement du temps implicite de l'onde b des cônes est apparu indépendant de l'acuité visuelle.

Dans d'autres études, l'allongement du temps implicite à l'ERG flicker 30 Hertz, médié par les cônes est apparu comme le paramètre le plus sensible<sup>38 40</sup>. Sous traitement, ces anomalies sont stables alors qu'elles s'aggravent en l'absence de traitement<sup>39</sup>.

L'amplitude de l'onde b mixte, cônes plus batônnets, enregistrée en ambiance scotopique, et le temps implicite du flicker 30Hz sont les deux paramètres, utilisés pour adaptation thérapeutique des immunosuppresseurs. La normalisation de la réponse au flicker 30 Hz sous traitement serait de bon pronostic<sup>40</sup>.

Une diminution du rapport d'Arden est aussi notée<sup>37</sup> en électro-oculogramme.

## 10. Diagnostics différentiels

Les principales étiologies des vascularites rétiniennes peuvent être ainsi réparties (FIGURE 4)<sup>5 41</sup>. Les taches blanches du fond d'œil relèvent classiquement de l'épithéliopathie en plaque, la choroïdite serpiginieuse, la choroïdite multifocale et le MEWDS. En outre, les vascularites peuvent aussi être dues soit à une dysimmunité systémique (sarcoïdose, Behcet..), soit à une dysimmunité oculaire (BDS, ophtalmie sympathique..), soit à des infections virale (Herpes..), bactérienne (syphilis, Lyme, tuberculose, endophtalmie , Rickettsies, Bartonnellose, Whipple, Leptospirose, Brucellose..), ou parasitaire (toxoplasmose) ou encore mycotique, soit à une affection tumorale primitive ou secondaire, ou enfin à une maculopathie toxique.

Dysimmunité systémique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sarcoïdose</li> <li>- maladie de Behcet</li> <li>- sclérose en plaques</li> <li>- collagénoses: lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, polychondrite atrophiante</li> <li>- connectivite avec vascularite nécrosante: granulomatose de Wegener, polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse</li> <li>-maladie de crohn</li> <li>- syndrome de Kawasaki</li> <li>- maladie de Sjögren</li> <li>- maladie de Churg Strauss</li> </ul>
Dysimmunité oculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- choroïdite multifocale</li> <li>- choriorétinopathie de Birdshot</li> <li>- ophtalmie sympathique</li> <li>- Irvine-Gass syndrome</li> </ul>
Origine infectieuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virales : Herpes virus, HIV, HTLV1, West-Nile, Dengue, Rift Valley fever virus</li> <li>- Bactériennes : Syphilis, Lyme, Tuberculose, endophtalmie , Rickettsies Bartonnellose, Whipple, Leptospirose, Brucellose</li> <li>- Parasitaires : toxoplasmose, toxocarose, onchocercose</li> <li>- Mycotiques : Candida, coccidioïdomycose</li> </ul>
Origine tumorale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphome intraoculaire Primitif, Systémique, hodgkinien ou non</li> <li>Métastases</li> <li>Syndrome paranéoplasique</li> <li>Leucémie aigue</li> </ul>
Idiopathique	

**FIGURE 4:** Etiologies de vascularites rétiniennes

## 11. Pronostic

La BRC est une uvéite postérieure potentiellement cécitante. La cécité légale, définie comme une acuité visuelle du meilleur œil, inférieure ou égale à 0.1 a été retrouvée chez 9.8% des patients ou encore chez 14% des patients à 5 ans de suivi et à 20% à 10 ans de suivi<sup>42</sup>. Une acuité visuelle conservée à 1.0 dans les 2 yeux a été constaté sur une cohorte dans 34% des patients avec une durée médiane de la maladie de 3.8 ans<sup>43</sup>.

## 12. Traitement

### 12.1 Familles thérapeutiques

La corticothérapie systémique est le traitement classique de première intention. Le seuil de corticodépendance supérieure à 0.2 mg/kg/j ou à 10 mg/j de prednisone, souvent atteint nécessite l'adjonction de traitements immunosupresseurs ou immunomodulateurs.

Les immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés sont l'azathioprine, le mycophenolate mofetil, le méthotrexate, le cyclophosphamide, et la ciclosporine. Leurs effets secondaires sont à type de risques infectieux, oncogène, hématologique, rénal. En raison de ces effets secondaires, les thérapeutiques immunomodulatrices se sont développées au cours de ces dernières années. Les immunoglobulines polyvalentes en monothérapie ont montré un bénéfice sur l'acuité visuelle à moyen terme et une diminution de la diffusion angiographique maculaire dans la moitié des cas<sup>44</sup>.

Plus récemment l'effet bénéfique de biothérapie telle que les anti-TNF ou les anticorps monoclonaux anti IL2<sup>45</sup> a été montré.

Les traitements n'ont été évalués que de façon rétrospective. Un bénéfice sur l'acuité visuelle au long cours a pu être observé avec différents régimes thérapeutiques immunosuppresseurs associés à la corticothérapie<sup>27</sup>. En revanche, dans d'autres études, le bénéfice du traitement sur le pronostic visuel n'a pas été retrouvé mettant en lumière la nécessité de comparer de façon prospective des groupes de patients similaires<sup>42</sup>. En effet, les traitements immunosuppresseurs les plus agressifs sont le plus souvent instaurés sur les formes graves, et les comparaisons rétrospectives entre les différents régimes thérapeutiques sont ainsi facilement biaisées.

L'œdème maculaire cystoïde présente souvent une corticodépendance supérieure à 15mg/j de prednisone. L'utilisation d'immunosuppresseur (cyclosporine, méthotrexate, mycophenolate mofetil) associée à la corticothérapie a permis de réduire l'apparition d'un œdème maculaire cystoïde dans 83% des cas. L'œdème maculaire a une incidence estimée à 10% par an et par œil et le traitement immunosuppresseur a montré une réduction du risque de le développer (risque relatif=0.17)<sup>30</sup>. L'interféron alpha 2a a pu montrer un puissant effet d'épargne cortisonique<sup>46</sup>.

Les injectons intra-vitréennes ou parabolbaire de triamcinolone ou de dexaméthasone retard n'ont un intérêt que ponctuel devant une forte asymétrie de la maladie, ou un regain d'inflammation en particulier secondaire à une phakoexérèse. Par les effets secondaires cataractogènes et surtout l'hypertonie induite, elles ne représentent pas un traitement de fond.

## 12.2 Les indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques ont longtemps concerné une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 0.5<sup>47 48 49</sup> d'autant plus qu'elle est associée à un œdème maculaire. Aujourd'hui, les indications cherchant à améliorer le pronostic visuel à long terme sont plus larges. L'œdème maculaire reste une indication consensuelle.

Un faible degré d'inflammation rétinienne n'est pas synonyme de non évolution de la maladie<sup>45</sup>. Il peut être associé à la persistance d'une inflammation active choroïdienne. L'aggravation des troubles de la vision des couleurs, des troubles du contraste, des déficits campimétriques ou encore de l'état électrophysiologique pourront aider à poser l'indication thérapeutique sur des formes torpides peu inflammatoires. L'aspect atrophique est inaccessible pour le moment à toute thérapeutique ; dans ces cas une surveillance clinique et paraclinique pourra dépister un regain d'évolutivité et justifier un traitement systémique<sup>50</sup>.

# C L'ELECTRORETINOGRAMME

## 1. Historique

En 1849, Dubois-Reymond met en évidence un potentiel électrique sur une œil de poisson d'environ 6mV en utilisant une électrode placée sur la cornée et derrière la cornée. Il a donc trouvé que la cornée était positive par rapport au pôle postérieur de l'œil<sup>51</sup>.

En 1865, Holmgren découvre en disséquant un œil de grenouille une réponse électrique à la lumière, puis plus tard, en excisant la partie antérieure de l'œil et en plaçant directement l'électrode cornéenne sur la rétine. Il note que la rétine elle-même est la source de la réponse électrique<sup>52</sup>.

Parallèlement et indépendamment, Dewar et McKendrick découvre une relation logarithmique entre l'amplitude du potentiel électrique et l'intensité lumineuse appliquée<sup>53</sup>.

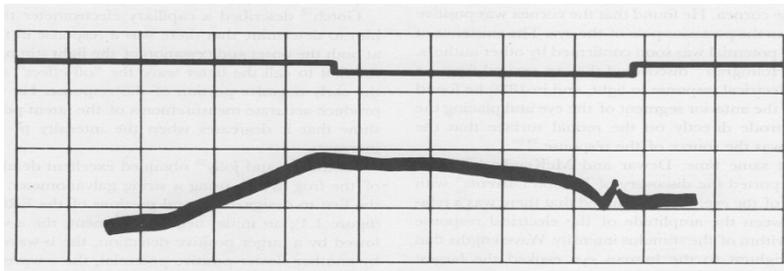
En 1877, Dewar<sup>54</sup> enregistre cette activité électrique sur un œil appartenant à un animal vivant en plaçant la deuxième électrode sur la peau nue. Dewar enregistre ainsi le premier électrorétinogramme chez l'homme.

Gotch décrit une réponse électrique au stimulus lumineux suivi de son arrêt sur un œil de grenouille. Il nomme alors cette dernière onde "the off-effect"<sup>55</sup>.

En 1908, Einthoven et Joly<sup>56</sup> décrivent pour la première fois sur l'œil de grenouille les différentes sections de l'électrorétinogramme par des lettres:

- une onde initiale négative: l'onde a
- une large portion d'onde positive: l'onde b
- et, plus tardivement, une lente onde positive: l'onde c
- à l'arrêt du stimulus lumineux: l'onde d ou effet off.

En 1924, Kahn et Löwenstein<sup>57</sup> publie le premier électrorétinogramme chez l'homme (FIGURE 5). Mais l'application en clinique est rendu difficile par le positionnement et la fiabilité des électrodes.



**FIGURE 5:** Premier électrorétinogramme enregistré chez l'homme par Kahn et Löwenstein<sup>57</sup>

En 1929, Sachs<sup>58</sup> montre que l'ERG dépend du système scotopique de la rétine.

Les expériences de Granit<sup>59</sup> sur l'influences de substances chimiques sur les ondes de l'électrorétinogramme sous la forme de 3 potentiels : PI, PII, et PIII ont permis de mieux comprendre les mécanismes électrophysiologiques. Elles ont été résumées par Riggs<sup>60</sup> (FIGURE 6).

Property	Process		
	PI	PII	PIII
Latency	Long	Medium	Short
Polarity	Positive	Positive	Negative
Electroretinogram wave accounted for	c-Wave	b-Wave	a- and d-Waves
Effect on nerve impulses	"Sensitizes" PII	Excitatory	Inhibitory
Result of light adaptation	Usually abolished	Greatly reduced	Not much change
Probable site of origin	?	Bipolar cells?	Rod and cone cells
Effect of asphyxia	Moderately susceptible	Very susceptible	Highly resistant
Effect of ether	Abolished first (reversible)	Abolished second (reversible)	Abolished last (irreversible)
Intensity of light to stimulate	High	Low	High
Effect of alcohol	?	Enhances	Diminishes
Effect of adrenalin	Enhances and prolongs	Diminishes and prolongs	?
Effect of KCl	None	Abolishes	Enhances, then inhibits

**FIGURE 6:** Effets de différents agents sur les ondes électrophysiologiques selon les expériences de Granit<sup>60</sup>

Le développement en pratique clinique a été permis par la meilleure compréhension des enregistrements, l'amélioration du support technique en particulier des électrodes par Riggs<sup>61</sup> (appui scléral) et Karpe<sup>62</sup> (lentille de contact en plastique).

## 2. Les origines de l'électrorétinogramme

### 2.1 Principes généraux

La réponse électrique<sup>63</sup> de l'œil à un flash lumineux enregistrée au niveau de la cornée est générée par des courants radiateurs. Ces courants proviennent soit directement des neurones rétinien, soit des variations de concentration gliale du potassium extracellulaire générées par les neurones.

Les courants électriques naissent par des changements de conductance des membranes générant des courants entrant et sortant: un gradient de potentiel électrique.

Les cellules orientées radialement comme les neurones (photorécepteurs, cellules bipolaires) et les cellules gliales (cellules de Müller, cellules de l'épithélium pigmentaire) contribuent plus à l'ERG que les cellules orientées irrégulièrement ou tangentiellement (cellules horizontales, cellules amacrines).

La contribution des cellules de Müller et des cellules de l'épithélium pigmentaire est retardée par rapport à la réponse neuronale car les réponses de ces cellules dépendent des changements lents de concentration en potassium.

Les caractéristiques du signal enregistré dépendent:

- l'énergie du stimulus
- la longueur d'onde du stimulus

- l'ambiance lumineuse
- la durée du stimulus
- la localisation du stimulus

Après la mise en place d'une stimulation lumineuse constante, les ondes rapides a et b sont suivies par l'onde c puis par une série de réponses lentes incluant une déflexion négative (« the fast oscillation trough ou FOT ») et une large déflexion positive (« the light peak »). Ces réponses plus lentes sont habituellement mesurées en électro-oculographie.

## 2.2 L'origine des différentes ondes

(FIGURE 7)

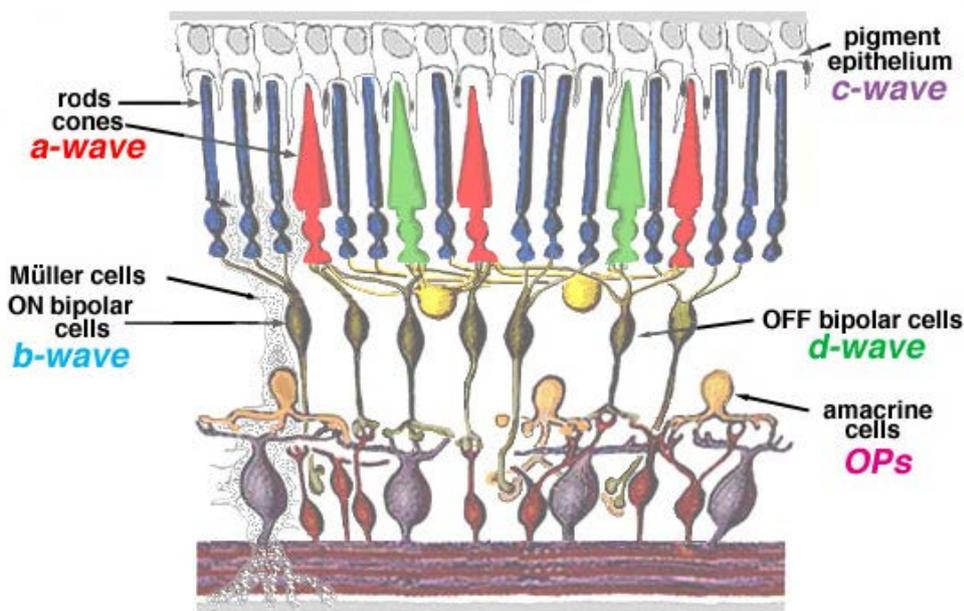


FIGURE 7 : Schéma représentant l'origine des différents potentiels de l'ERG<sup>64</sup>

### 2.2.1 L'origine de l'onde a

L'onde a est une onde cornéenne négative, associée principalement aux photorécepteurs, mais qui a aussi une composante post réceptrice à travers le "off pathway"<sup>65</sup>. Après une ambiance photopique ou scotopique, l'onde a se prolonge dans l'onde b. La réponse conduite par les bâtonnets peut être extraite en soustrayant la réponse conduite par les cônes au même stimulus à la réponse mixte cône-bâtonnet<sup>66</sup>.

### **2.2.2 L'origine de l'onde b**

La composante la plus importante de l'onde b dans l'ERG flash et l'onde b cornéenne positive initialement identifiée en ERG scotopique comme PII par Granit<sup>59</sup>. L'onde b est liée à la dépolarisation des cellules bipolaires on<sup>67</sup>. L'utilisation d'agents bloquant la transmission synaptique comme le magnésium abolit l'onde b mais laisse la réponse de photorécepteurs intacte<sup>68</sup>. La contribution des cellules de Müller est plus faible que prévu<sup>69</sup>. Le profil de l'onde b bâtonnet mesurée en scotopique et l'onde b cône mesuré en photopique est similaire chez le singe et suggère une origine commune. Mais en cas d'ERG photopique, la dépolarisation des cônes est plus précoce que celle des bâtonnets<sup>70</sup>.

### **2.2.3 L'origine des ondes c, FOT et Light Peak**

Les ondes c, FOT et *light peak* correspondent à des changements de concentrations ioniques en potassium dans l'espace sous rétinien particulièrement au voisinage des cellules de Müller et des cellules de l'épithélium pigmentaire. Ces réponses sont lentes et se chevauchent dans le temps.

L'onde c, un potentiel cornéen positif, suivant l'onde b est la somme de 2 potentiels principaux<sup>71,72</sup>:

- une sous composante négative cornéenne générée par la neurorétine
- une sous composante positive cornéenne similaire dans sa latence et sa durée, générée par l'épithélium pigmentaire

Ces deux composantes induites par le stimulus lumineux sont dues à une diminution de la concentration extracellulaire de potassium.

### **2.2.4 L'origine des ondes mesurées lors d'un stimulus lumineux répété ou flicker 30 Hz**

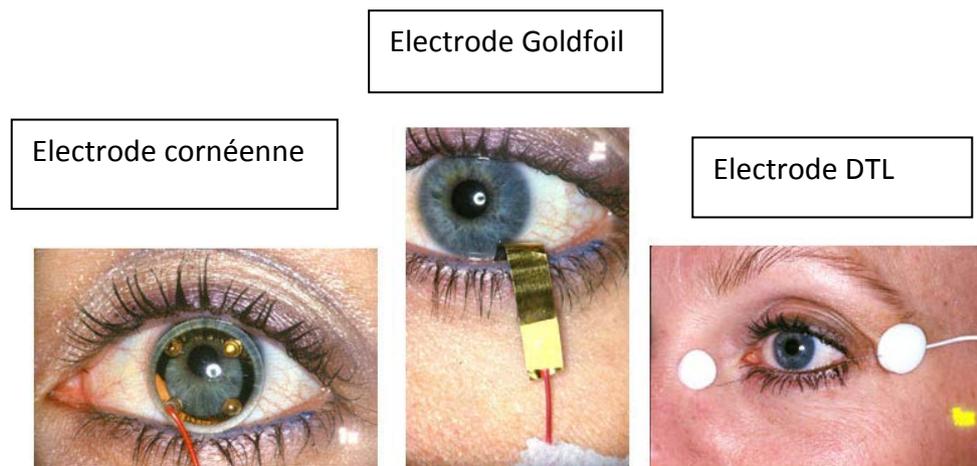
Traditionnellement chez l'humain, la réponse en ERG photopique à un stimulus lumineux répété à la fréquence de 30 Hz correspond à la réponse des photorécepteurs de type cône. Cependant, les études de dissection pharmacologique par Bush et Sieving<sup>66</sup> ont montré une genèse post-réceptoriale.

### 3. Déroulement de l'électrorétinogramme

#### 3.1 Un système

Pour que l'examen se déroule dans des conditions optimales, le système comprend:

- des électrodes (FIGURE 8) : une électrode de référence, une électrode d'enregistrement cornéenne ou conjonctivale après anesthésie topique, une électrode de masse
- un stimulateur lumineux: longueur d'onde donnée, puissance donnée (candela.second.m<sup>-2</sup>)
- une ambiance lumineuse
- un amplificateur pour augmenter le niveau du signal
- des filtres pour diminuer l'importance des données et se limiter aux données intéressantes
- un logiciel de traitement de l'information.



**FIGURE 8** : Exemple d'électrodes utilisées<sup>64 73</sup>

#### 3.2 Un protocole clinique

Les pupilles du patient doivent être dilatées au maximum. La fixation du patient doit être optimale pour éviter tout mouvement oculaire parasite. Si le patient ne peut pas fixer la cible, il doit essayer de regarder droit devant lui sans bouger. Le patient doit être en position confortable et bénéficier d'une période de pré-adaptation d'au moins 20 minutes à l'obscurité avant d'enregistrer la réponse des bâtonnets et au moins 10 minutes à la lumière avant d'enregistrer la réponse des cônes.

### **3.3 Les limites de l'électrorétinogramme**

#### **3.3.1 En Général**

La fixation du patient, le centrage de la lentille sont vérifiés par l'opérateur avant l'enregistrement, mais aussi au cours de ce dernier à l'aide d'un système de caméra-infrarouge.

Lors de l'enregistrement, des séquences peuvent ne pas être enregistrées volontairement en cas de déplacement de la lentille cornéenne. L'enregistrement est repris lorsque les conditions optimales sont à nouveau réunies.

Chaque séquence avec clignement des paupières ou perte de fixation est rejetée soit automatiquement, soit par l'opérateur.

Le bruit de fond enregistré durant tout l'examen doit être inférieur à 5  $\mu$ V. Ce paramètre valide la fiabilité du test.

L'âge, la transparence du cristallin, et la myopie peuvent induire des variations modérées du tracé électrophysiologique<sup>74 75</sup>.

#### **3.4 Une standardisation (ISCEV STANDARDS)**

La première standardisation des conditions d'enregistrement date de 1989. Elle a permis de rendre compréhensible et comparable les différentes études électrophysiologiques. Chaque examen électrophysiologique doit comprendre les enregistrements selon ISCEV, en plus d'éventuels enregistrements réalisés selon l'expérience propre des électrophysiologistes.

## **4. L'électrorétinogramme fullfield**

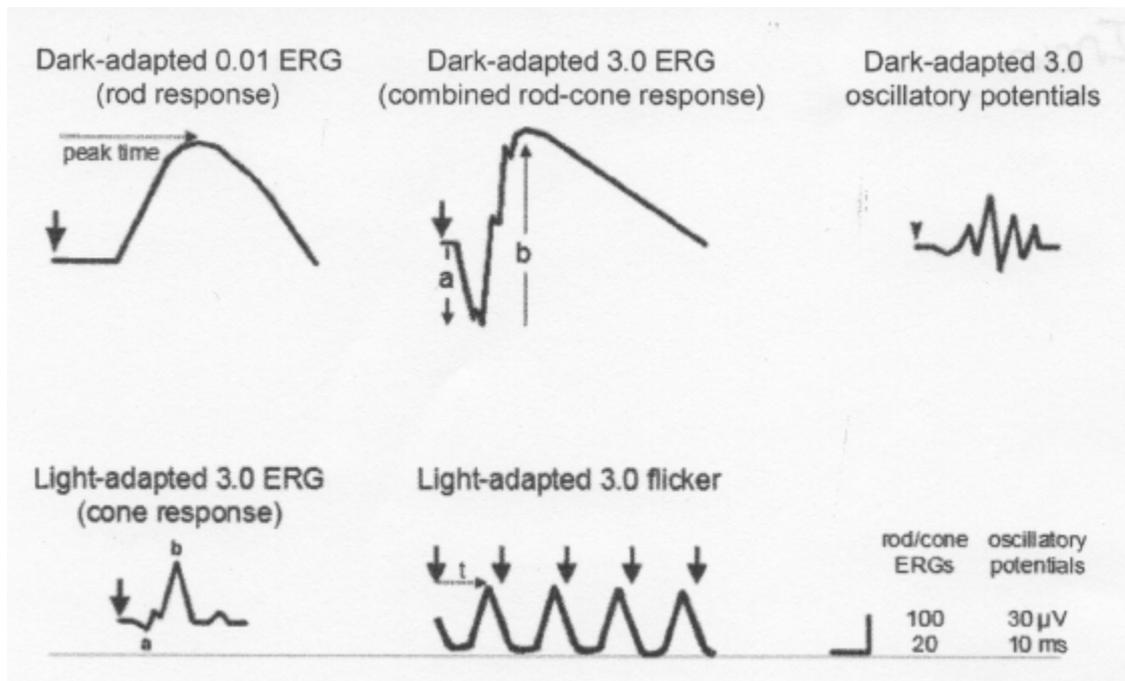
### **4.1 Le Protocole**

L'électrorétinogramme fullfield ou Ganzfeld ou grand champ est un potentiel de masse qui reflète l'activité électrique sommée de la rétine. C'est une technique bien connue pour évaluer le fonctionnement globale de la rétine.

L'électrorétinogramme fullfield standard comprend (FIGURE 9):

- 1) Dark-adapted 0.01 ERG soit rod response
- 2) Dark-adapted 3.0 ERG soit rod-cone response
- 3) Dark-adapted 3.0 oscillatory potentials soit oscillatory potentials
- 4) Light-adapted 3.0 ERG soit single-flash cone response

- 5) Light-adapted 3.0 flicker ERG soit 30Hz flicker



**FIGURE 9:** diagramme des différentes ondes émises lors de chaque protocole ISCEV d'ERG ff<sup>74</sup>

Nous détaillons deux des 5 types d'ERG fullfield, plus précisément étudiés dans notre étude.

- L'ERG ff photopique ("Light-adapted 3.0 ERG" ou "single-flash cone response")

L'ERG grand champ avec une adaptation photopique de 10 minutes pour tester spécifiquement les cônes utilise une stimulation de 3.0 cd.s/m<sup>2</sup> avec un intervalle de 0.5 secondes entre les stimulations lumineuses. Un temps d'adaptation d'au moins 10 minutes à la lumière ambiante est recommandé pour obtenir une réponse reproductible des cônes. L'ambiance lumineuse pendant l'enregistrement doit être de 30 cd/m<sup>2</sup> mesuré à la surface de la sphère Ganzfeld.

- L'ERG flicker (« Light-adapted 3.0 flicker ERG" ou "30 Hz flicker"»)

L'ERG flicker reflète l'activité des cônes. Il est obtenu avec une stimulation lumineuse de 3 cd.s.m<sup>-2</sup> dans les mêmes conditions d'adaptation à la lumière que l'ERG ff photopique ("Light-adapted 3.0 ERG" ou "single-flash cone response"). La fréquence des stimulations lumineuses est de 30 stimulations par seconde, soit 30 Hz. La première réponse électrophysiologique est une simple onde en forme de vague.

## 4.2 Les valeurs normales

Chaque laboratoire établit ses valeurs normales pour chaque onde dans le cadre de chaque protocole en fonction de son équipement dans une population donnée. Les paramètres de l'ERG changent rapidement durant l'enfance et très modestement à l'âge adulte.

Pour le laboratoire Métrovision, le logiciel utilisé dans notre étude, et les deux tests en ERG fullfield particulièrement étudiés, les valeurs normales sont résumées dans la figure 10.

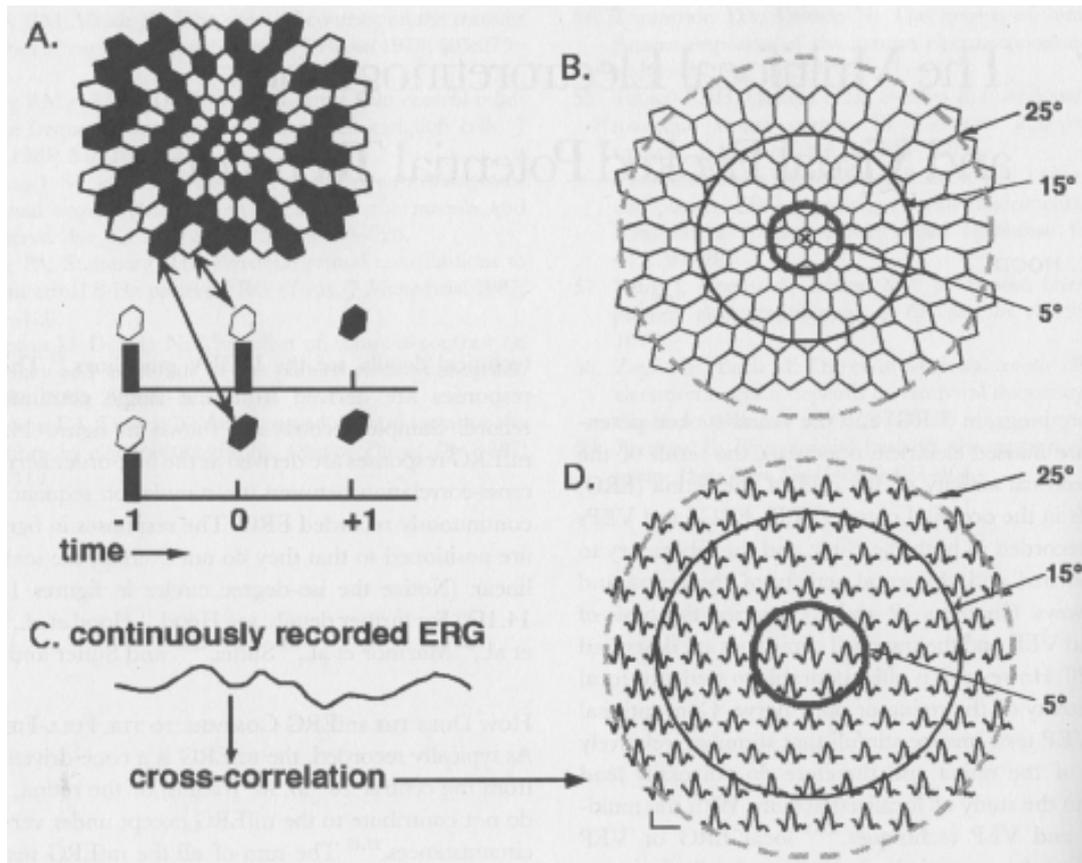
	Amplitude de l'onde a (mV)	Temps implicite de l'onde a (ms)	Amplitude de l'onde b (mV)	Temps implicite de l'onde b (ms)
ERGff light-adapted 3.0 ou single flash cone response	-25 +/- 5	19.1 +/- 2	90 +/- 15	31.6 +/- 1
ERGff light-adapted 3.0 flicker ou 30 Hz flicker			118 +/- 17	34.2 +/- 1

**FIGURE 10:** Valeurs normales pour l'ERGff spécifiques au laboratoire Métrovision

## 5. L'électrorétinogramme multifocal

### 5.1 Principe général

L'ERG mf est un potentiel de masse, qui reflète une sommation de l'activité électrique de la rétine. Cette technique procure une mesure topographique de l'activité électrophysiologique de la rétine<sup>76</sup>. La rétine est stimulée sur des zones représentées par de petits hexagones (FIGURE 11), chacun ayant une probabilité de 50% d'être illuminé à chaque nouvelle stimulation. La surface de chaque hexagone est inversement proportionnelle à la densité des cônes de la zone stimulée et chaque surface hexagonale donne une même amplitude de réponse (signal) en dehors du disque central. De ce fait la surface d'un hexagone est d'autant plus importante que l'hexagone est éloigné du centre, assurant un rapport signal/bruit constant. 61 réponses électriques émises par les cônes sont enregistrées. La durée d'acquisition des données est de 5 minutes divisées en 10 sessions de 30 secondes.

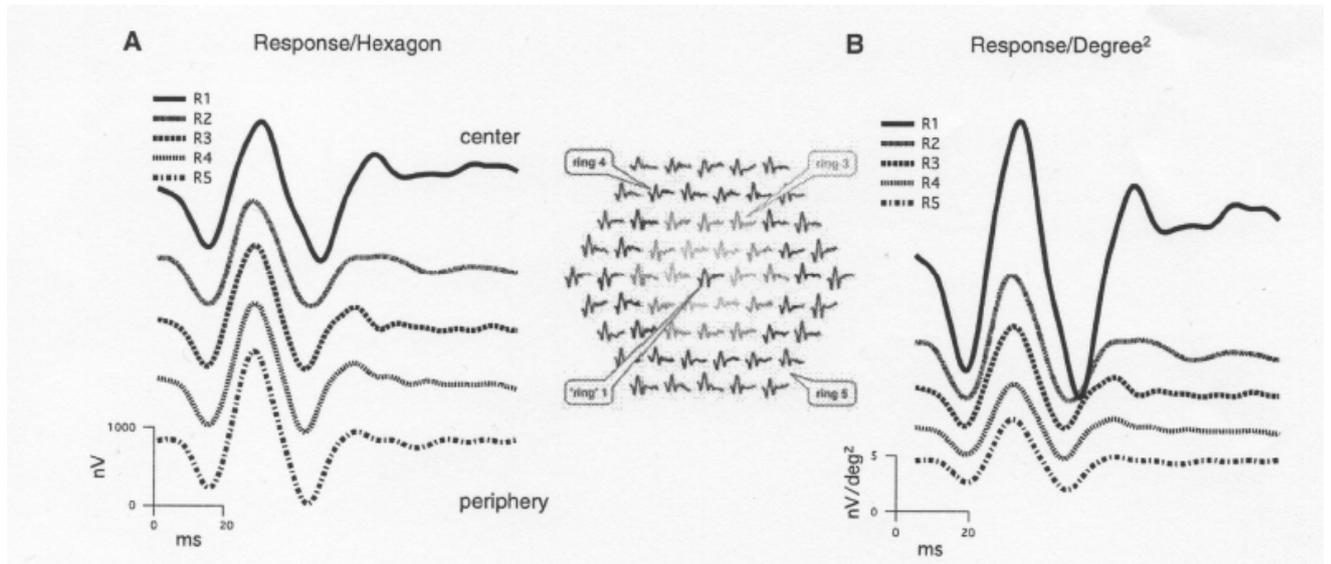


**FIGURE 11<sup>77</sup>** : **A.** Damier de stimulation lumineuse: la taille des hexagones est inversement proportionnelle à la densité des cônes. **B.** Image schématisée d'un électrorétinogramme multifocal. **C.** Image d'un tracé électrophysiologique. **D.** ERG mf après traitement de l'enregistrement électrophysiologique en fonction de la séquence de stimulation lumineuse.

5000 stimulations sont effectuées et le recueil des signaux se fait sous forme d'une sommation des différents signaux sur une surface hexagonale. Le Kernel<sup>78</sup> d'ordre 1 correspond à la réponse moyenne en chaque zone stimulée. Les réponses de premier ordre de Kernel ont été analysées en regroupant les 61 réponses correspondant aux 61 hexagones en 4 anneaux concentriques autour d'un disque central centré sur la fovéa. Ainsi, 5 zones sont individualisables:

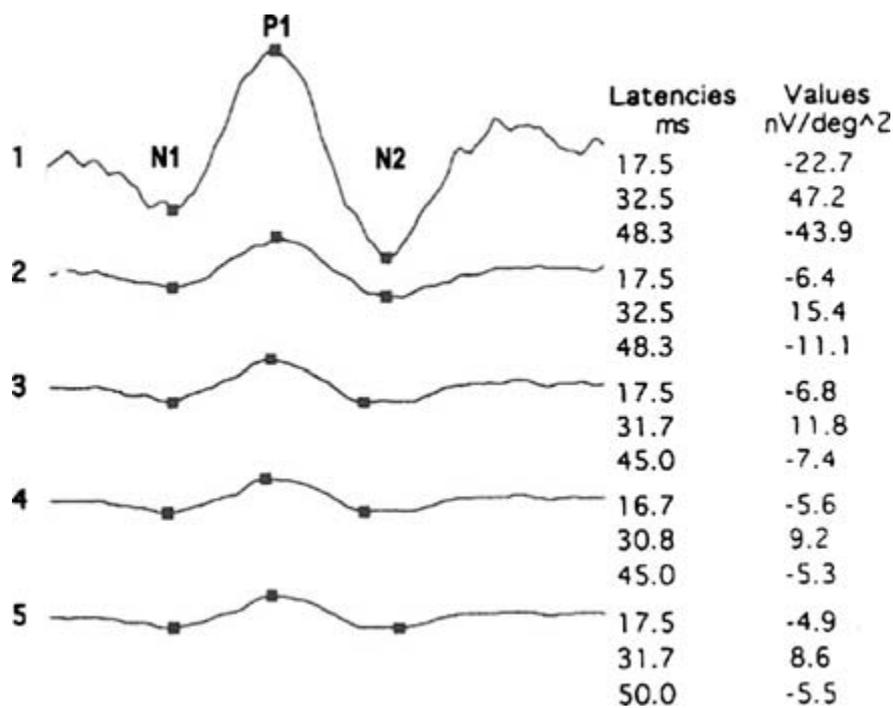
- R1 de 0° à 2°
- R2 de 2° à 5°
- R3 de 5° à 10°
- R4 de 10 à 15°
- R5 au-delà de 15°.

En cas de fixation centrofovéolaire normale, l'enregistrement correspond approximativement anatomiquement dans les 40 degrés centraux à la séquence suivante. Le disque 1 correspond à la fovéa centrée sur la fovéola, l'anneau 2 à la parafovéa, l'anneau 3 à la périfovéa, l'anneau 4 correspond à la proche périphérie, l'anneau 5 à la moyenne périphérie. La réponse pour chaque anneau est moyennée (FIGURE 12).



**FIGURE 12**<sup>75</sup>: **A.** L'ERGmf comprend plusieurs anneaux concentriques, et la moyenne de chaque réponse par hexagone dans chaque anneau est calculée. La somme de toutes les réponses dans un anneau est divisée par le nombre d'hexagones dans un anneau pour obtenir une réponse moyenne par hexagone (nV). **B.** La somme de toutes les réponses dans un anneau est divisée par le nombre d'hexagones dans cet anneau pour obtenir une réponse moyenne (nV/deg<sup>2</sup>).

L'amplitude pour chaque anneau a été mesurée entre le premier pic négatif (N1) et le premier pic positif (P1), donnant la densité de réponse N1- P1 en nV/deg<sup>2</sup> comme sur la figure 13 suivante.



**FIGURE 13** : Amplitudes des ondes N1, P1 et N2 pour chacun des anneaux concentriques en ERG mf

## 5.2 Protocole

Tous les patients ont préalablement une période d'adaptation de 15 minutes à la lumière ambiante dans la pièce de l'examen après dilatation pupillaire. Les enregistrements en ambiance photopique sont réalisés en monoculaire avec une électrode active cornéenne type lentille de contact et deux électrodes cutanées, l'une servant de masse et l'autre de référence.

L'amplitude ainsi que les latences des anneaux concentriques sont stratifiées sur l'âge et automatiquement comparées par le logiciel à une cohorte de référence déterminée par le laboratoire. Les valeurs enregistrées ont été considérées comme anormales à un risque de 2% (FIGURE 14).

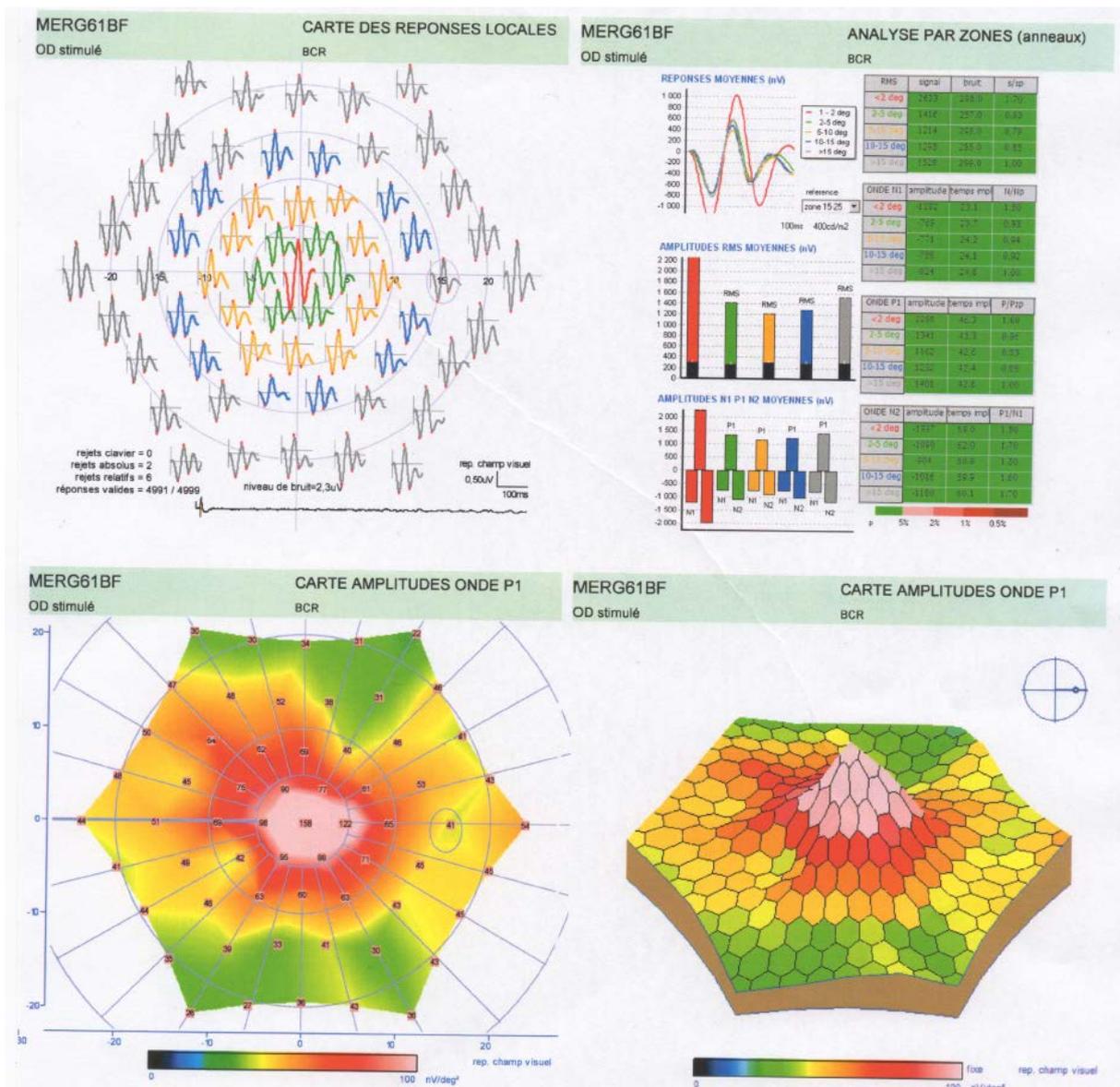


FIGURE 14 : Exemple d'un ERG mf normal (source Dr SIMON)

### 5.3 Les facteurs influençant l'ERG mf

- L'âge

Dans la plupart des études<sup>79 80 81 82 83 84 85 86 87</sup>, une diminution des amplitudes et une augmentation des temps implicites avec l'âge sont retrouvés. Tzekov<sup>88</sup> trouve une diminution de l'onde P1 de 5% par décade et une augmentation du temps implicite de l'onde P1 de 1.2% par décade.

L'effet de l'âge sur l'ERG mf semble plus marqué au centre de la rétine qu'en périphérie<sup>79 80 83 84 86 88</sup>. Ces données démontrent tout l'intérêt d'une base de données normalisée sur l'âge par les laboratoires commercialisant le logiciel de traitement des réponses électrophysiologiques.

Les raisons évoquées pour expliquer ces variations avec l'âge sont:

- le diamètre pupillaire<sup>80</sup>
- le fonctionnement des photorécepteurs devant la persistance d'une différence entre l'adulte jeune au cristallin clair et la personne âgée pseudophaque<sup>81 86 87</sup>
  - La cataracte

Tam et al.<sup>89</sup> montrent une diminution de l'amplitude de N1 et P1 en zone maculaire chez les patients avec une cataracte comparés aux patients sans cataracte. Tam et Palmowski ont mis en évidence une augmentation des réponses à l'ERG mf chez les patients opérés<sup>90</sup>.

- La myopie

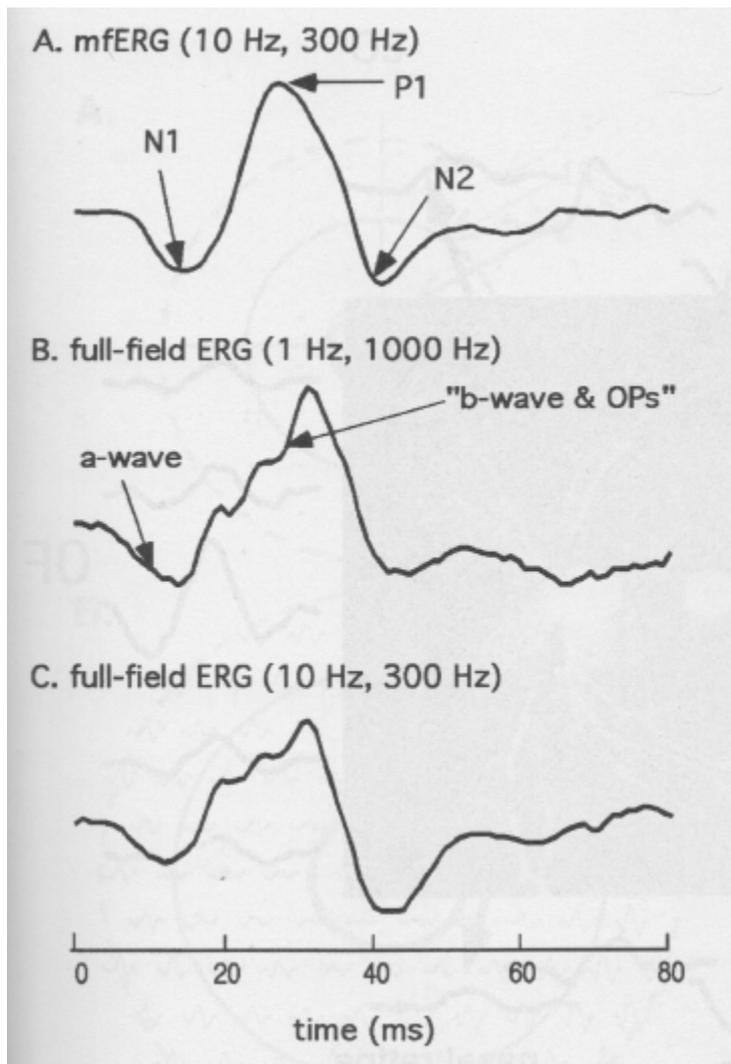
Kawabata et Adachi-Usami ont étudié les effets de la myopie sur l'ERG mf des sujets jeunes. Une diminution de l'amplitude et une augmentation du temps implicite des ondes sont observés<sup>91</sup>.

## **6. L'ERG multifocal par rapport à l'ERG fullfield**

Habituellement, l'ERG mf est une réponse initiée par les cônes dans les 20 à 30 degrés centraux de la rétine. Les bâtonnets ne contribuent pas à l'ERG mf sauf circonstances exceptionnelles<sup>92</sup>.

L'ERG mf standard montre chronologiquement (FIGURE 15) :

- une composante négative N1
- une composante positive P1
- une seconde composante négative N2.



**FIGURE 15**<sup>77</sup>: A. La réponse électrophysiologique en ERG mf. B. La réponse électrophysiologique en ERG ff avec une intensité et une fréquence lumineuse différentes que l'ERG mf, mais avec un traitement du signal enregistré identique à l'ERG mf. C. La réponse électrophysiologique avec la même intensité et la même fréquence lumineuse que l'ERG mf ainsi qu'un traitement du signal enregistré identique à l'ERG mf.

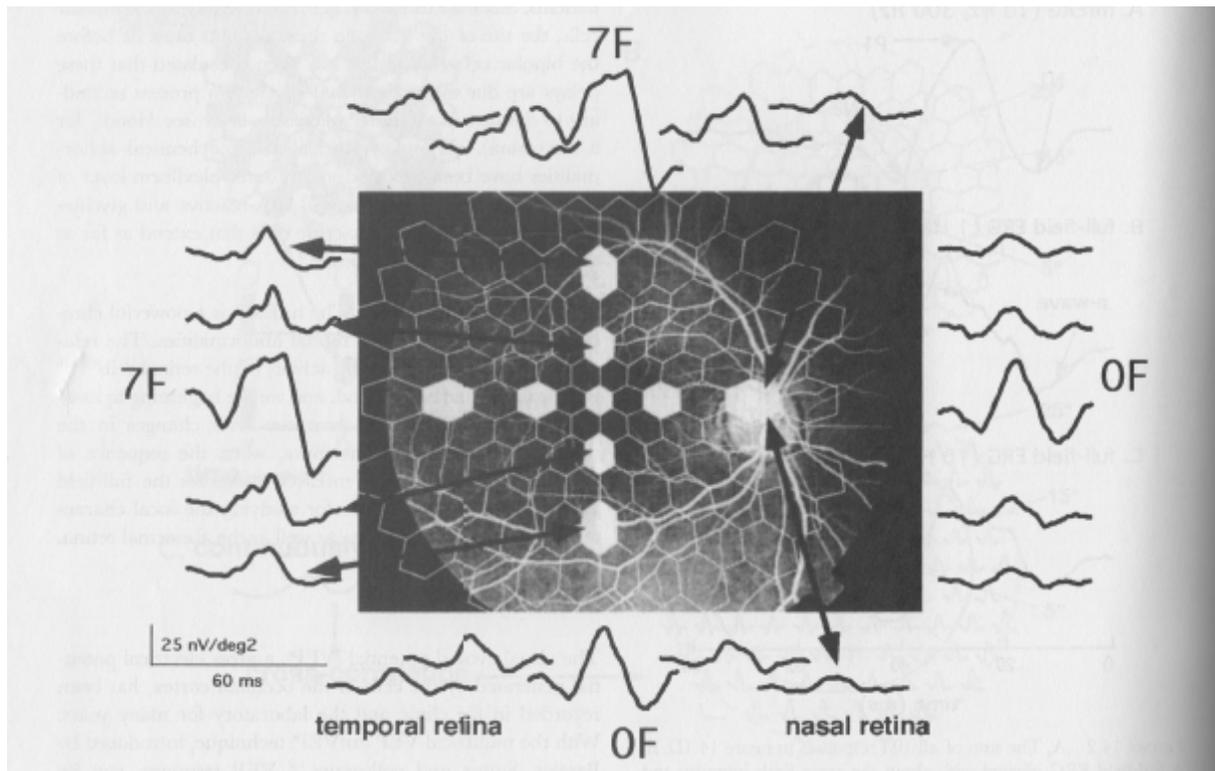
La forme de l'onde décrite dans l'ERG mf diffère de l'onde conventionnelle de l'ERG ff (FIGURE 15). Les différences ne sont pas dues aux variations de limite des amplificateurs, mais plutôt aux différents types de stimulation lumineuse et aux méthodes de dérivation différentes<sup>93</sup>.

Contrairement à l'ERG fullfield, l'ERG mf provient d'une extraction mathématique. En dépit de ces différences, L'onde N1 de l'ERG mf est composée de l'onde a, et l'onde P1 de l'ERG mf est composée de l'onde b et des oscillations positives.

Quand le niveau de stimulation de la séquence multifocale est ralentie, la forme de l'onde de l'ERG mf ressemble de plus en plus à celle de l'ERG fullfield.

En ralentissant la séquence de stimulation, des variations considérables de la forme de l'onde de l'ERG mf apparaissent en fonction de la localisation.

L'ERG mf consiste en une somme de réponses locales dont la forme varie en fonction de la localisation (FIGURE 16)



**FIGURE 16**<sup>77</sup>: L'ERG mf variant d'une localisation rétinienne à une autre pour une stimulation lente (7F) et pour une stimulation standard (OF)

L'ERGmf comme l'ERGff représente l'activité de la rétine externe (photorécepteurs et cellules bipolaires).

## 7. L'électrorétinogramme dans d'autres pathologies rétiniennes

### 7.1 Quelques uvéites postérieures

#### 7.1.1 CRSC

La chorioretinite séreuse centrale est une maladie aiguë ou subaiguë de la rétine correspondant à un décollement séreux rétinien localisé au pôle postérieur. Le diagnostic de CRSC se fait sur des arguments cliniques (mode de survenue...) et paracliniques (OCT, angiographie à la fluorescéine, ICG). A l'ERG ff, une diminution modérée de l'onde a et de l'onde b est observée<sup>94 95 96</sup>. A l'ERG mf, une altération de la réponse électrophysiologique en amplitude et en temps localisée au décollement séreux rétinien ou plus étendue est visible<sup>97 98</sup>. Il n'y aura jamais de normalisation complète de l'ERG mf<sup>99 100</sup>. Souvent, l'œil controlatéral présente aussi des anomalies à l'ERG mf, alors qu'il semble exempt de lésions cliniquement<sup>97 99</sup>. Par ailleurs, l'ERG mf permet une surveillance de la maladie après la disparition complète du liquide<sup>99 100 101</sup>.

#### 7.1.2 MEWDS

Le MEWDS est un trouble aigu touchant la rétine profonde et la choroïde. Pendant la phase aiguë, à l'ERG fullfield, une réduction variable des amplitudes est observée, mais une diminution systématique de l'amplitude de l'onde a avec parfois une normalisation à distance sont notées systématiquement. L'EOG est toujours anormal. Les études électrophysiologiques ont cherché des correspondances entre le champ visuel et l'ERG mf. A l'ERG mf, les altérations localisées de la réponse électrophysiologique<sup>102 103 104 105 106</sup> correspondent aux scotomes objectivés, mais sont souvent plus étendues. En ERG mf, Feigl<sup>104</sup> observe dans les 7 jours une augmentation de l'amplitude des ondes P1 et N1 associée à des temps implicites normaux ; puis une diminution des amplitudes après 15 jours d'évolution, et enfin une normalisation des ondes sur le long terme. Cette évolution est à différencier des choroïdites multifocales<sup>106</sup>, où l'atteinte globale est plus sévère, et où le retour à la normale n'est jamais observé. Par ailleurs, le degré de correspondance entre les atteintes du champ visuel et celles à l'ERG mf est nettement plus faible.

#### 7.1.3 AZOOR

L'Acute Zonal Occult Outer Retinopathy correspond à des troubles visuels souvent monoclulaires à type de scotomes avec un fond d'œil normal<sup>107</sup>. A l'ERG ff, une atteinte généralisée de toutes les ondes en amplitude et en temps est retrouvée<sup>108 109 110</sup>. A l'ERG mf, les anomalies sont superposables aux anomalies localisées du champ visuel<sup>108</sup>. Yasuda<sup>110</sup> montre que la normalisation de l'ERG mf est plus longue que celle du champ visuel et des signes fonctionnels.

#### **7.1.4 SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA**

Le Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada est une maladie auto-immune. Il n'existe pas de données publiées pour l'électrorétinogramme fullfield. Pour l'ERG mf, Chee<sup>111</sup> montre une diminution des amplitudes et une augmentation des temps implicites même en l'absence d'atteinte de l'acuité visuelle ou d'atrophie rétinienne. Lors de la prise d'un traitement immunosuppresseur<sup>112</sup>, l'acuité visuelle se normalise après un mois, mais l'ERG mf ne s'améliore qu'après 3 mois. L'atteinte de l'ERG mf reste significative à 12 mois de traitement.

#### **7.1.5 SARCOIDOSE**

La sarcoïdose étant une maladie très hétérogène, aucune donnée n'est disponible en ERG mf. En ERG ff, des anomalies sont retrouvées. Les potentiels évoqués visuels sont cités pour dépister la neurosarcoïdose<sup>113</sup>.

#### **7.1.4 MALADIE DE BEHCET**

La maladie de Behcet est une vascularite systémique d'étiologie indéterminée. Asai<sup>114</sup> montre en ERG fullfield des potentiels oscillatoires anormaux. En ERG mf, Stübiger<sup>115</sup> a montré l'efficacité de l'IFN- $\alpha$ 2a sur des atteintes à type d'uvéïte postérieure avec œdème maculaire en montrant une augmentation de l'amplitude et une diminution du temps implicite des ondes après traitement. L'ERG mf reste anormal après récupération visuelle et normalisation du fond d'œil<sup>116</sup>.

### **7.2 L'électrorétinogramme multifocal dans des anomalies maculaires**

#### **7.2.1 La membrane épirétinienne**

Chez les patients présentant une membrane épirétinienne, Moschos<sup>117</sup> observe une altération de la réponse électrophysiologique dans la région fovéolaire et périfovéolaire avec une amélioration après la prise en charge chirurgicale. En revanche, aucune corrélation entre les données électrophysiologiques et l'acuité visuelle ainsi que l'épaisseur maculaire n'est observée<sup>118</sup>.

#### **7.2.2 L'œdème maculaire diabétique**

L'épaisseur maculaire centrale est significativement corrélée aux amplitudes et aux temps implicites de l'ERG mf<sup>119 120</sup>. Une diminution des amplitudes et un allongement des temps implicites sont retrouvés. La zone d'allongement des temps implicites est plus étendue que la zone d'augmentation des amplitudes<sup>121</sup>.

## **II. ETUDE: ANALYSE DE L'ELECTRORETINOGRAMME MULTIFOCAL DANS LA CHORIORETINOPATHIE DE BIRDSHOT**

# A. MATERIEL ET METHODES

## 1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective observationnelle monocentrique dans le service d'Ophtalmologie de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (75013 PARIS), dirigé par le Professeur Phuc Le Hoang, en association avec le département de neurophysiologie clinique dirigé par le Professeur Emmanuel Fournier.

La population de patients étudiée présente une uvéite type *birdshot* selon les critères diagnostiques internationaux<sup>29</sup>. Bien que la présence de l'allèle HLA-A 29 ne soit pas indispensable au diagnostic de *birdshot*, tous les patients inclus dans l'étude sont porteurs de l'allèle HLA-A 29.

## 2. Recrutement

Nous avons rétrospectivement revus tous les dossiers de patient examiné dans le service d'ophtalmologie spécialisé en uvéite du CHU de la Pitié-Salpêtrière entre juin 2003 et mars 2013. Les patients présentant une BSRC ont été identifiés. Nous avons inclus 54 patients satisfaisants aux critères internationaux de diagnostic de BSRC et ayant bénéficiés d'au moins un ERG multifocal. Tous les patients ont eu un examen clinique de routine incluant une acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, un fond d'œil dilaté. En plus des examens complémentaires ont été réalisés laser flare, un champ visuel de Humphrey automatisé 24.2 ou 10.2 (Zeiss-Humphrey, Dublin, California, USA), une OCT maculaire, une angiographie à la fluorescéine, une angiographie ICG. Ces patients sont soit pseudophakes, soit sans cataracte cliniquement. Pour 20 patients de l'échantillon, un deuxième ERG mf a été réalisé à 1 an d'intervalle. L'étude a été réalisée en accord avec les critères éthiques de la déclaration d'Helsinki en 1964.

## 3. Données recueillies

Des caractéristiques cliniques correspondant à l'état du patient lors de son ERG multifocal ont été recueillies :

- des caractéristiques générales: âge, sexe

- des caractéristiques liées au diagnostic et au suivi de la maladie
- des caractéristiques liées au traitement du patient
- des caractéristiques cliniques ophtalmologiques
- des caractéristiques paracliniques ophtalmologiques: OCT, campimétrie, angiographie, paramètres électrophysiologiques

La durée de la maladie est définie comme l'intervalle entre la présence des premiers symptômes ophtalmologique de l'uvéite et l'examen que le diagnostic de *birdshot* ait été établi ou non.

Les patients ont été divisés en 4 groupes:

- pas de traitement
- corticoïdes seuls
- immunosuppresseurs associées à des corticoïdes
- immunosuppresseurs seuls.

L'acuité visuelle a été mesurée avec une échelle décimale type Monoyer et convertie dans un deuxième temps en logMAR pour l'analyse statistique<sup>122</sup>.

La quantification de l'inflammation en chambre antérieure a été réalisée avec un laser flare cell photometry<sup>123</sup>.

Un fond d'œil à l'aide d'une lentille de Volk 90 D ou Superfield a été réalisé au biomicroscope BQ 900 sans dilatation puis après dilatation par instillation d'un collyre mydriatique, le tropicamide 0,5% (Mydriaticum®).

L'inflammation du vitré est analysée selon Nussenblatt<sup>124</sup>.

La présence ou non d'une cataracte est évaluée par l'examineur.

L'OCT a été réalisée soit en Time-Domain (OCT 5 scanner, Humphrey Instruments, San Leandro, CA), soit en Spectral-Domain (Spectralis OCT Heidelberg Retina HRA, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

Un œdème maculaire est défini à l'OCT par une épaisseur maculaire supérieure à 250 µm associée à des logettes cystoïdes dans la zone centrale de 1.0mm.

L'angiographie à la fluorescéine et à l'ICG ont été réalisés selon le protocole standard<sup>125</sup>. Typiquement l'angiographie à la fluorescéine et l'ICG ont été réalisés simultanément. Les images ont été acquises sur un appareil Topcon 50 IA camera (Tokyo, Japon). La vascularite rétinienne est définie comme une imprégnation de fluorescéine des

vaisseaux proximaux jusqu'à la 3ème bifurcation pour éviter toute inclusion de fuite vasculaire en relation avec un œdème maculaire.

Les champs visuels ont été réalisés à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière en utilisant l'appareil Humphrey Field Analyzer II perimeter (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California) avec les grilles 10-2 (explorant les 10° centraux en périmétrie statique) et 24.2 et la stratégie Swedish Interactive Threshold Algorithm standard. Chaque examen a été réalisé pour chaque patient avec sa correction optique totale avec l'astigmatisme et addition nécessaire pour 30 cm, légèrement supérieure à la lecture, identique à celle portée par la cohorte de référence du même âge, sans dilatation pupillaire. La stratégie SITA Standard avec stimulus blanc de taille III (4mm<sup>2</sup>) avec une illumination de 31,5 asb dans l'environnement a été le protocole utilisé dans notre étude. Les mesures des valeurs seuils ont été réalisées pour 54 points séparés horizontalement et verticalement de 6 degrés les uns des autres pour le champ visuel 24.2. Les mesures des valeurs seuils ont été réalisées pour 68 points séparés horizontalement et verticalement de 2 degrés les uns des autres pour le champ visuel 10.2.

L'électrophysiologie a été réalisée tenant compte des protocoles recommandés par l'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)<sup>1</sup>. L'ERGmf a été réalisé, suivi de l'ERGff comprenant le Flicker 30Hz. L'EOG n'a pu être réalisé que pour patients. L'enregistrement a été réalisé par un seul et même praticien expérimenté, le Dr Claude. Simon, Praticien Attaché à la Pitié-Salpêtrière, à l'aide du système METROVISION (59840 PERENCHIES, France). L'amplitude ainsi que les latences des anneaux concentriques sont stratifiées sur l'âge et automatiquement comparées par le logiciel Métrovision à une cohorte de référence déterminée par le laboratoire. Les valeurs enregistrées ont été considérées comme anormales à un risque de 2%.

#### **4. Analyse statistique**

L'unité statistique est le patient, le processus physiopathologique tel que l'uvéite de *birdshot* ne permettant pas de postuler l'indépendance entre chaque œil d'un même patient. Nous avons décidé d'étudier systématiquement l'œil droit de chaque patient.

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Excel ainsi que le logiciel GraphPad.

Les variables quantitatives sont présentées avec la médiane et l'intervalle de confiance à 95%, et ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon. Les variables qualitatives sont présentées avec l'effectif et le pourcentage correspondant, et ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher. Une valeur de P inférieure ou égale à 0.05 a été acceptée comme statistiquement significative.

Le seuil de significativité des résultats de l'Electrorétinogramme multifocal (ERG mf) a été généré automatiquement par la machine METROVISION (59840 PERENCHIES, France) Les valeurs enregistrées ont été considérées comme anormales à un risque de 2%.

## B. RESULTATS

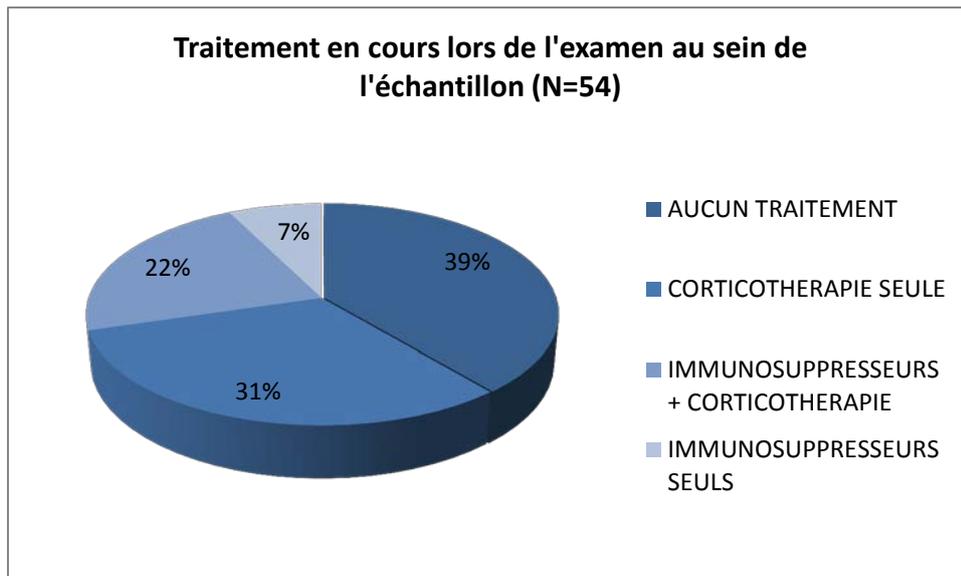
### 1. Analyse descriptive des données épidémiologiques et cliniques de la population

La cohorte regroupe 54 patients dont 33 femmes (61%) et 21 hommes (39%). L'âge moyen au moment des premiers symptômes est de 50.08 ans [47.55 à 52.61]. L'âge moyen au moment de l'examen est de 56.88 ans [54.13-59.62]. Le délai moyen entre les premiers symptômes et l'examen électrorétinographique est de 83.13 mois [66.91-99.32] (FIGURE 17).

VARIABLES	EFFECTIF (%) ou MOYENNE avec intervalle de confiance à 95%
TOTAL	54
SEXE MASCULIN (%)	21 (39%)
SEXE FEMININ (%)	33 (61%)
AGE AU MOMENT DES 1ERS SYMPTOMES (ans)	50.08 [47.55 à 52.61]
AGE AU MOMENT DE L'ERG (ans)	56,88 [54,13-59,62]
DELAI ENTRE TRAITEMENT ET ERG (mois)	47,63 [32,99-62,26]
DELAI ENTRE 1ERS SYMPTOMES ET ERG (mois)	83,12 [66,91-99,32]
TRAITEMENT EN COURS (%)	33 (61%)
- AUCUN	21 (39%)
- CORTICOTHERAPIE SEULE	17 (31%)
- CORTICOTHERAPIE + IMMUNOSUPPRESSEURS	12 (22%)
- IMMUNOSUPPRESSEURS SEULS	4 (7%)

**FIGURE 17:** Caractéristiques générales des patients de l'échantillon

Au moment de l'examen, la majorité des patients sont sous traitement (34 patients, soit 63%). Ces 34 patients bénéficient d'un traitement systémique : immunosuppresseur seul ou associé à une corticothérapie, ou une corticothérapie seule. La répartition des patients en fonction du traitement pris est illustrée en figure 18.



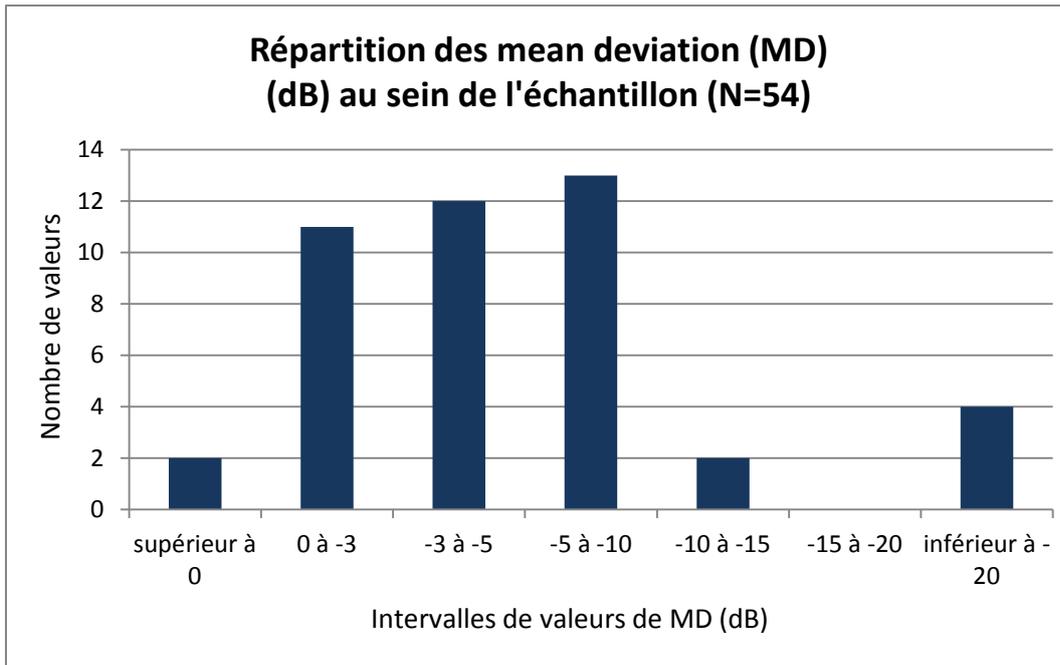
**FIGURE 18:** Traitement en cours lors de l'examen au sein de l'échantillon (N=54)

La moyenne de l'acuité visuelle corrigée de loin de la cohorte est de 0.2 logMAR [0.12 à 0.29], soit 6.3/10 [5/10 à 8/10] en échelle décimale. Le flare de l'œil droit est en moyenne de 5.8 cellules/mm<sup>3</sup> [3.6 à 9.9]. Le degré de hyalite est inférieur à 0.5 cellules [0 à 1].

L'épaisseur maculaire centrale est en moyenne de 245 µm [221.9 à 269.7]. 16 yeux soit 29.62% de l'effectif présentent un œdème maculaire objectivé à l'OCT, 10 yeux soit 18.51% présentent une membrane épirétinienne.

La déviation moyenne au 24.2 est disponible pour patients et est de -6.48 dB [-8.5 à 4.46]. Les valeurs de MD au sein des différents intervalles sont réparties comme suit: 2 des cas supérieurs ou égaux à 0 dB, 11 compris entre 0 et -3 dB, 12 compris entre -3 et -5 dB, 13 compris entre -5 et -10 dB, 2 compris entre -10 et -15 dB, 0 compris entre -15 et -20 dB et 4 inférieurs ou égaux à -20 dB. Cette répartition est représentée sur l'histogramme de la figure 19. Le seuil fovéal moyen est de 32.46 dB [30.67 à 34.25]. La moyenne de la déviation moyenne personnalisée est de 4.81 dB [3.11 à 6.51]. La déviation moyenne personnalisée en CV24.2 de 4.81 dB [3.11 à 6.51] est nettement supérieure à la déviation moyenne personnalisée en CV10.2 s'élevant à 2.39 dB [0.85 à 3.93].

A l'angiographie à la fluorescéine, 43% des yeux droits présentent une vascularite, versus 19% une fuite vasculaire, et 31% une hyperfluorescence papillaire. A l'ICG, 28% des yeux droits ont des nodules choroïdiens versus 13% des plages d'atrophie.



**FIGURE 19:** Répartition des mean deviation au sein de l'échantillon pour l'œil droit

Le tableau de la figure 20 récapitule l'ensemble des données épidémiologiques pour la cohorte.

VARIABLES	EFFECTIF ou MOYENNE	Pourcentage ou IC à 95%
AV (logMAR)	0,2	[0,12 à 0,29]
FLARE	5.8	[3.6 à 9.9]
HYALITE (cellules)	0.5	[0 à 1]
OCT		
- OEDEME MACULAIRE	16	29.62%
- MEMBRANE EPIRETINIENNE	10	18.51%
- EMC (µm)	245	[221,9 à 269,7]
CV24.2		
- SF (dB)	32,46	[30,67 à 34,25]
- MD (dB)	-6,48	[-8,5 à -4,46]
- PSD (dB)	4,815	[3,11 à 6,51]
CV10.2		
- SF (dB)	33,5	[32,63 à 34,37]
- MD (dB)	-4,18	[-6,14 à -2,22]
- PSD (dB)	2,39	[0,85 à 3,93]
ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCINE		
- VASCULARITE	23 (43%)	
- FUITES VASCULAIRES	10 (19%)	
- HYPERFLUORESCENCE PAPILLAIRE	17 (31%)	
ANGIOGRAPHIE A L'ICG		
- NODULES CHOROÏDIENS	15 (28%)	
- PLAGES D'ATROPHIE	7 (13%)	

FIGURE 20: Caractéristiques ophtalmologiques des patients

## 2. Analyse descriptive des données électrophysiologiques en ERG fullfield

En ERG ff photopique ou single flash cone response ou light adapted 3.0 ERG, tous les paramètres électrophysiologiques sont altérés sauf l'amplitude de l'onde a. Nous observons :

- un retard du temps implicite de l'onde a soit une valeur de 22.89 ms [21.38 à 24.40],
- une diminution de l'amplitude de l'onde b, soit une valeur de 74,37 mV [63,62 à 85,12],
- un retard du temps implicite de l'onde b, soit une valeur de 41,11 ms [40,06 à 42,16]

En ERG flicker, une diminution de l'amplitude de l'onde à 78,46 mV [66,35 à 90,57] ainsi qu'une augmentation du temps implicite à 36,37 ms [35,08 à 37,68] sont notés.

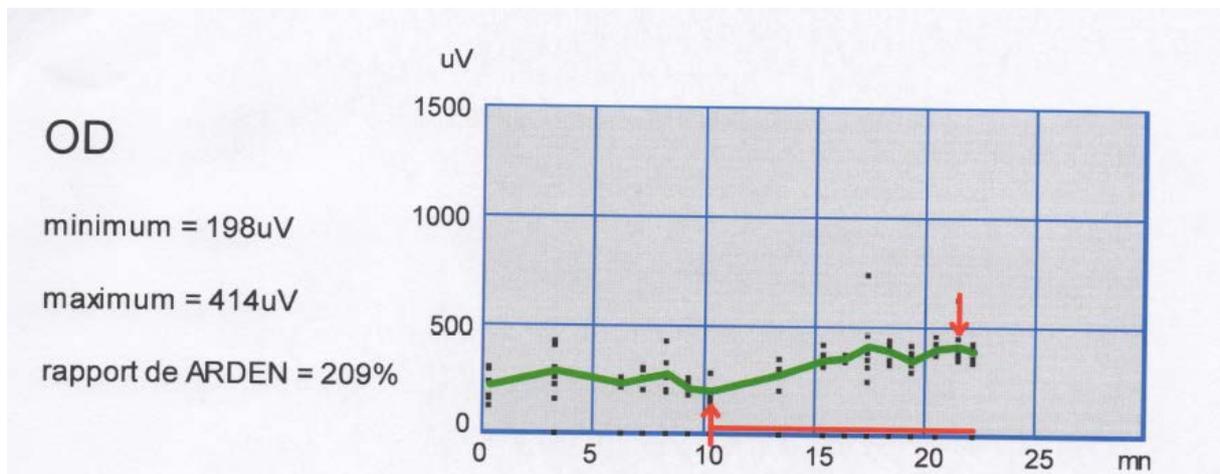
Les résultats en ERG fullfield sont résumés dans la figure 21.

VARIABLES	MOYENNE	Intervalle de confiance à 95%	VALEUR NORMALE
AMPLITUDE DE L'ONDE a (mV)	-23,98	[-28,05 à -19,91]	-25 [-30 à -20]
TEMPS IMPLICITE DE L'ONDE a (ms)	22,89	[21,38 à 24,40]	19.1 [17.1 à 21.1]
AMPLITUDE DE L'ONDE b (mV)	74,37	[63,62 à 85,12]	90 [75 à 105]
TEMPS IMPLICITE DE L'ONDE b (ms)	41,11	[40,06 à 42,16]	31.6 [30.6 à 32.6]
FLICKER AMPLITUDE (mV)	78,46	[66,35 à 90,57]	118 [101 à 135]
FLICKER TEMPS (ms)	36,37	[35,08 à 37,68]	34.2 [33.2 à 32.6]

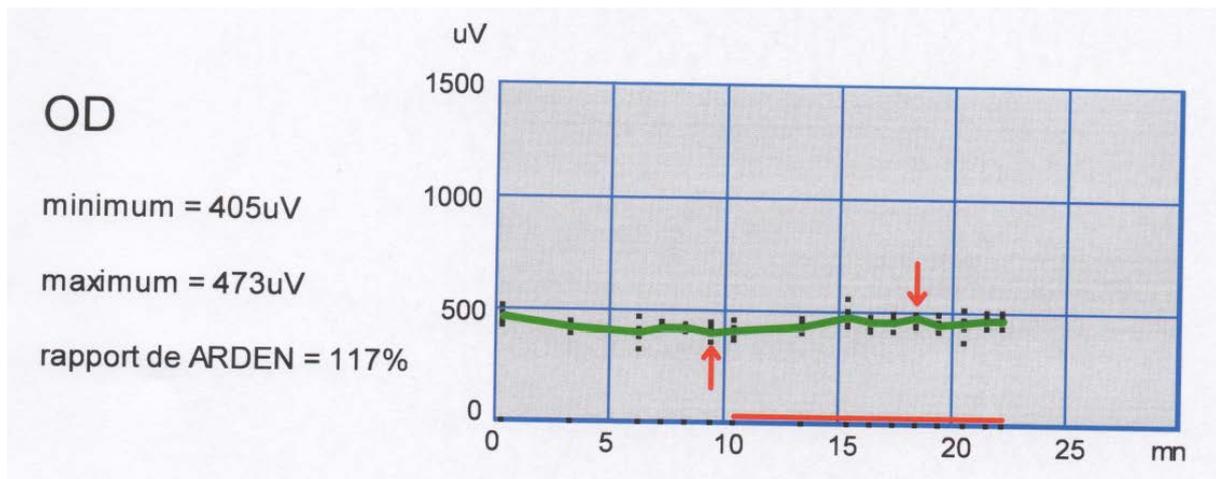
**FIGURE 21:** Résultats de L'ERG fullfield

### 3. Analyse descriptive des données de l'électro-oculogramme

Pour l'électro-oculogramme représentant le fonctionnement de l'épithélium pigmentaire et des haptiques externes des photorécepteurs, les 22 patients testés ont une moyenne de valeur maximale abaissée de 716.6 mV [588.6 à 844.6], et un rapport de Arden diminuée de 164.4 [143.2 à 185.6] (FIGURES 22 et 23).



**FIGURE 22:** Tracé d'électro-oculogramme altéré



**FIGURE 23:** Tracé d'électro-oculogramme très altéré dit "plat"

#### 4. Analyse descriptive des données électrophysiologiques en ERG multifocal

Une description de la fréquence d'altération des critères électrophysiologiques selon 5 zones concentriques de la rétine en amplitude et en temps de l'onde N1, P1 et N2 est réalisée pour chaque patient. Les résultats sont présentés dans la figure 24.

POURCENTAGE DE RAYONS ATTEINTS	N1 AMPLITUDE	N1 TEMPS	P1 AMPLITUDE	P1 TEMPS	N2 AMPLITUDE	N2 TEMPS
RAYON R1	46	17	61	13	57	20
RAYON R2	43	41	57	46	57	44
RAYON R3	39	52	44	65	48	59
RAYON R4	31	69	31	69	41	69
RAYON R5	11	72	13	69	10	67

**FIGURE 24 :** Résultats en ERG mf en % de rayons atteints pour chacune des ondes N1, P1 et N2

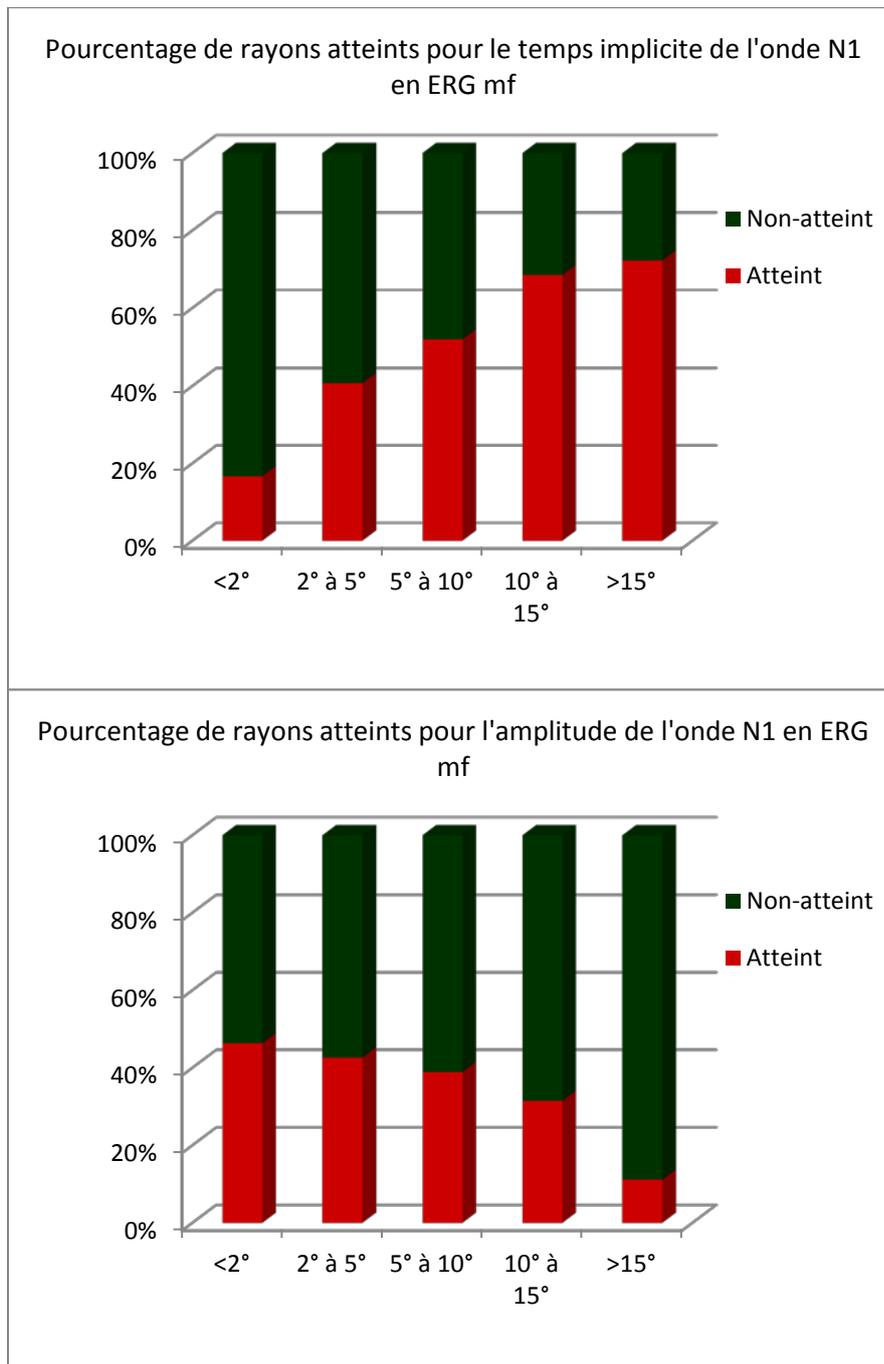
A la suite de ces analyses, l'émergence d'un "pattern" ou motif d'altération électrophysiologique est identifiée (FIGURES 25, 26 et 27)°:

- la distribution centrifuge en temps de l'onde N1, de l'onde P1, et de l'onde N2, c'est-à-dire une atteinte minimale au centre et une atteinte maximale en périphérie.
- la distribution centripète en amplitude de l'onde N1, de l'onde P1, et de l'onde N2, c'est-à-dire une atteinte maximale au centre et minimale en périphérie.

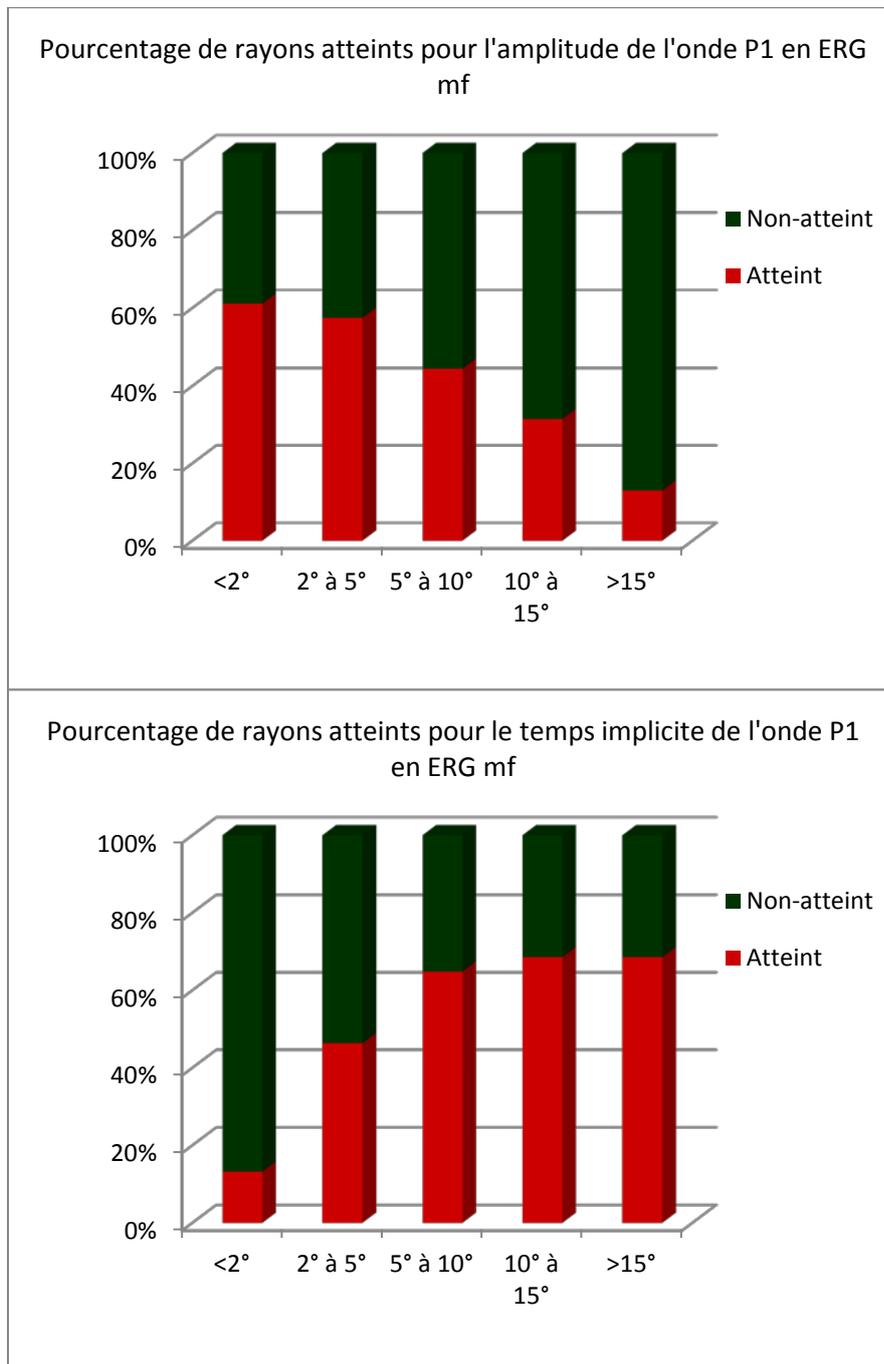
Un test de tendance linéaire confirme ce pattern sur l'ensemble de la population.

Cette même distribution est retrouvée pour les patients présentant une acuité visuelle inférieure ou supérieure à 0.3 logMar ou 8/10 en échelle décimale de Monoyer. En outre, la présence ou non d'une vascularite, la présence ou non d'un œdème maculaire, ou encore la prise ou non d'un traitement immunosuppresseur ne modifient pas cette tendance d'altération centripète de l'amplitude des ondes et centrifuge du temps implicite des ondes.

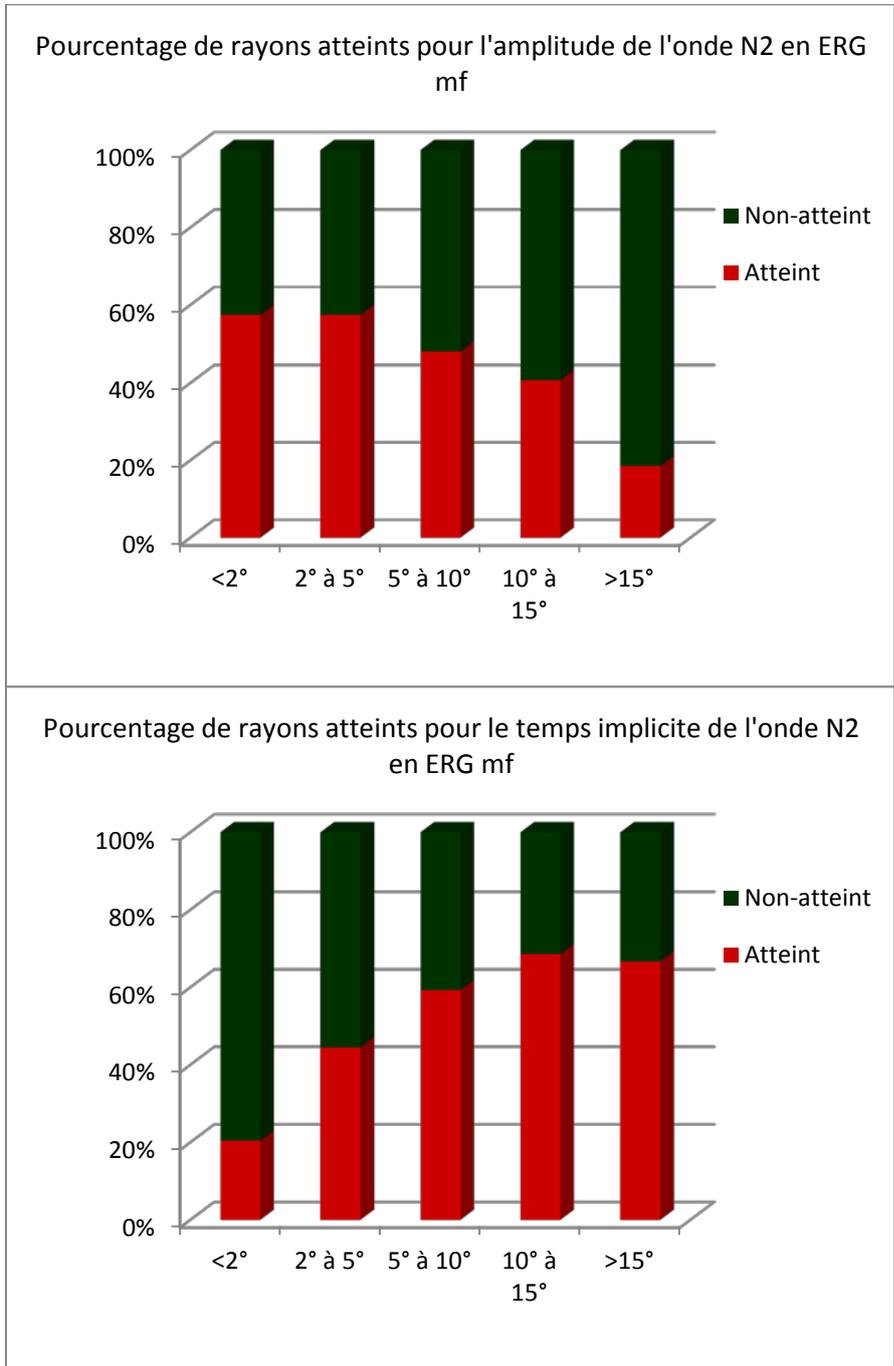
Sachant que 11 patients soit 20.37% ont un ERG mf normal, ce "pattern" est retrouvé pour l'onde N1 en amplitude chez 37.21% des patients, et en temps implicite chez 53.49% des patients. Pour l'onde P1, l'amplitude respecte la distribution centripète dans 50% des cas et le temps implicite respecte la distribution centrifuge dans 52.38% des cas. Ainsi, l'altération en temps des ondes suit plus cette tendance linéaire que l'altération en amplitude des ondes.



**FIGURE 25:** Histogrammes représentant l'atteinte de l'onde N1 en amplitude et en temps en fonction de sa localisation



**FIGURE 26:** Histogrammes représentant l'atteinte de l'onde P1 en amplitude et en temps en fonction de sa localisation



**FIGURE 27:** Histogrammes représentant l'atteinte de l'onde N2 en amplitude et en temps en fonction de sa localisation

## 5. Relation entre le degré d'atteinte de l'ERG multifocal avec les différents paramètres ophtalmologiques

Le degré d'atteinte de l'ERG mf (ou la sévérité de l'atteinte de l'ERG mf) est estimé par le nombre de rayons atteints pour chaque onde en temps et en amplitude.

Ainsi, Le degré d'atteinte de l'ERG mf est corrélé pour toutes les ondes N1, P1 et N2 en amplitude et en temps avec l'acuité visuelle ( $p < 0.05$ ) (FIGURE 28).

Variable	Total	<0.3	≥ 0.3	P
Total	54	39 (70)	15 (30)	
Nb rayons atteints N1A				0.0006
0	24 (44)	23 (59)	1 (7)	
1-3	17 (31)	8 (21)	9 (60)	
4-5	13 (24)	8 (21)	5 (33)	
Nb rayons atteints N1T				0.008
0	15 (28)	15 (38)	0 (0)	
1-3	17 (31)	11 (28)	6 (40)	
4-5	22 (41)	13 (33)	9 (60)	
Nb rayons atteints P1A				0.034
0	17 (31)	16 (41)	1 (7)	
1-3	21 (39)	14 (36)	7 (47)	
4-5	16 (30)	9 (23)	7 (47)	
Nb rayons atteints P1T				0.003
0	16 (30)	16 (41)	0 (0)	
1-3	13 (24)	9 (23)	4 (27)	
4-5	25 (46)	14 (36)	11 (73)	
Nb rayons atteints N2A				0.0004
0	19 (35)	19 (49)	0 (0)	
1-3	16 (30)	11 (28)	5 (33)	
4-5	19 (35)	9 (23)	10 (67)	
Nb rayons atteints N2T				0.0009
0	16 (30)	16 (41)	0 (0)	
1-3	14 (26)	11 (28)	3 (20)	
4-5	24 (44)	12 (31)	12 (80)	

**FIGURE 28:** Atteinte de l'ERG mf en fonction de l'acuité visuelle en logMar

De plus, une corrélation entre le degré d'atteinte de l'ERG mf pour les caractéristiques temporelles des ondes et la présence d'une œdème maculaire est retrouvée ( $p < 0.05$ ). Aucune corrélation n'est trouvée avec les amplitudes des ondes (FIGURE 29).

Variable	Total	Pas d'OM	OM	P
Total	54	38 (70)	16 (30)	
Nb rayons atteints N1A				0.19
0	24 (44)	20 (53)	4 (25)	
1-3	17 (31)	10 (26)	7 (44)	
4-5	13 (24)	8 (21)	5 (31)	
Nb rayons atteints N1T				0.040
0	15 (28)	14 (37)	1 (6)	
1-3	17 (31)	9 (24)	8 (50)	
4-5	22 (41)	15 (39)	7 (44)	
Nb rayons atteints P1A				0.16
0	17 (31)	15 (39)	2 (12)	
1-3	21 (39)	13 (34)	8 (50)	
4-5	16 (30)	10 (26)	6 (38)	
Nb rayons atteints P1T				0.039
0	16 (30)	15 (39)	1 (6)	
1-3	13 (24)	7 (18)	6 (38)	
4-5	25 (46)	16 (42)	9 (56)	
Nb rayons atteints N2A				0.052
0	19 (35)	17 (45)	2 (12)	
1-3	16 (30)	11 (29)	5 (31)	
4-5	19 (35)	10 (26)	9 (56)	
Nb rayons atteints N2T				0.044
0	16 (30)	15 (39)	1 (6)	
1-3	14 (26)	8 (21)	6 (38)	
4-5	24 (44)	15 (39)	9 (56)	

**FIGURE 29:** Atteinte de l'ERG mf en fonction de la présence d'un œdème maculaire

En revanche, aucune corrélation entre les caractéristiques des ondes électrophysiologiques et la présence ou non d'une vascularite à l'angiographie à la fluorescéine n'est retrouvée.

Enfin, une corrélation est notée entre l'amplitude de l'onde N1 et l'onde N2 avec le délai entre les premiers symptômes et l'examen électrophysiologique.

## 6. Relation entre l'anormalité de l'ERG mf et les différents paramètres ophtalmologiques

L'anormalité de l'ERG mf c'est à dire au moins un rayon atteint en amplitude ou en temps pour l'une des ondes N1, P1 ou N2 est corrélée significativement avec plusieurs paramètres ophtalmologiques (FIGURE 30). L'épaisseur maculaire centrale, la présence d'une membrane épitréiniennes sont liées à l'anormalité de l'ERG mf, mais la présence d'un oedème maculaire n'est pas corrélée à l'anormalité de l'ERG mf. Par ailleurs, l'atrophie à l'ICG apparaît liée

significativement à l'anormalité de l'ERG mf, mais pas la présence de nodules choroïdiens. De plus, la valeur de l'acuité visuelle en logMar, ainsi que la présence d'une vascularite à l'angiographie à la fluoresceïne n'apparaissent pas comme liées à l'anormalité de l'ERG mf. Enfin, L'anormalité de l'ERG mf est liée à tous les paramètres de l'ERG fullfield et aussi à l'atteinte de l'électro-oculogramme (rapport de Arden, et valeur maximale).

Poucentage de patients atteints	ERG mf anormal	ERG mf normal	p
AV>8/10	26%	20%	>0.05
AV<8/10	54%	0%	>0.05
CV 24,2 MD>-3	16%	16%	>0.05
CV 24,2 MD<-3	66%	2%	>0.05
OCT SANS OEDEME MACULAIRE	52%	19%	>0.05
OCT AVEC OEDEME MACULAIRE	28%	2%	>0.05
OCT SANS MEMBRANE EPIRETINIENNE	63%	19%	<0.05
OCT AVEC MEMBRANE EPIRETINIENNE	17%	2%	<0.05
ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCINE SANS VASCULARITE	41%	17%	>0.05
ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCINE AVEC VASCULARITE	37%	4%	>0.05
ICG SANS NODULES CHOROÏDIENS	54%	17%	>0.05
ICC AVEC NODULES CHOROÏDIENS	24%	4%	>0.05
ICG SANS ATROPHIE	67%	20%	<0.05
ICG AVEC ATROPHIE	13%	0%	<0.05

**FIGURE 30:** Pourcentage d'anormalité de l'ERG mf en fonction de différents paramètres ophtalmologiques

## 7. Exemples d'ERG multifocaux altérés dans la chorioretinopathie de Birdshot

(Source Docteur Simon)

## 7.1 Exemple d'un ERG mf avec atteinte débutante des temps implicites et normalité des amplitudes (FIGURES 31A et 31B)

RMS	signal	bruit	s/sp
<2 deg	2179	373.0	1.10
2-5 deg	1868	363.0	0.77
5-10 deg	1474	414.0	0.73
10-15 deg	1601	369.0	0.79
>15 deg	2029	341.0	1.00

ONDE N1	amplitude	temps imp	N/No
<2 deg	-1129	25.7	1.10
2-5 deg	-813	26.5	0.83
5-10 deg	-601	26,6	0.82
10-15 deg	-827	26,2	0.85
>15 deg	-976	27,3	1.00

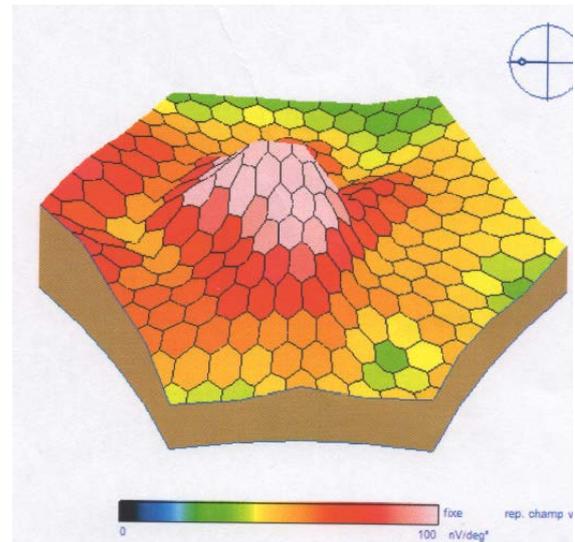
ONDE P1	amplitude	temps imp	P/Pzp
<2 deg	1979	49.5	1.10
2-5 deg	1363	43.7	0.79
5-10 deg	1332	45,6	0.78
10-15 deg	1454	45,2	0.83
>15 deg	1760	45,8	1.00

ONDE N2	amplitude	temps imp	P1/N1
<2 deg	-1343	69.4	1.80
2-5 deg	-1119	64.0	1.70
5-10 deg	-1023	63,1	1.70
10-15 deg	-1125	63,4	1.80
>15 deg	-1454	63,2	1.80

p 5% 2% 1% 0.5%



**FIGURE 31B:** Cartographie de l'amplitude de l'onde P1

**FIGURE 31A:** Tableau d'altération des ondes N1; P2 et N2 en fonction des anneaux

## 7.2 Exemple d'un ERG mf avec atteinte sévère des temps implicites et normalité des amplitudes (FIGURES 32A et 32B)

RMS	signal	bruit	s/ep
<2 deg	796	255,0	0,58
2-5 deg	180	289,0	0,70
5-10 deg	1065	265,0	0,79
10-15 deg	1037	269,0	0,76
>15 deg	1373	317,0	1,00

ONDE N1	amplitude	temps impl	N/Np
<2 deg	610	21,0	0,96
2-5 deg	631	25,5	0,84
5-10 deg	464,0	27,3	0,73
10-15 deg	505	29,6	0,80
>15 deg	634	39,0	1,00

ONDE P1	amplitude	temps impl	P/Pp
<2 deg	573	41,1	0,86
2-5 deg	645	45,7	0,74
5-10 deg	917	47,7	0,81
10-15 deg	874	48,9	0,77
>15 deg	1136	49,2	1,00

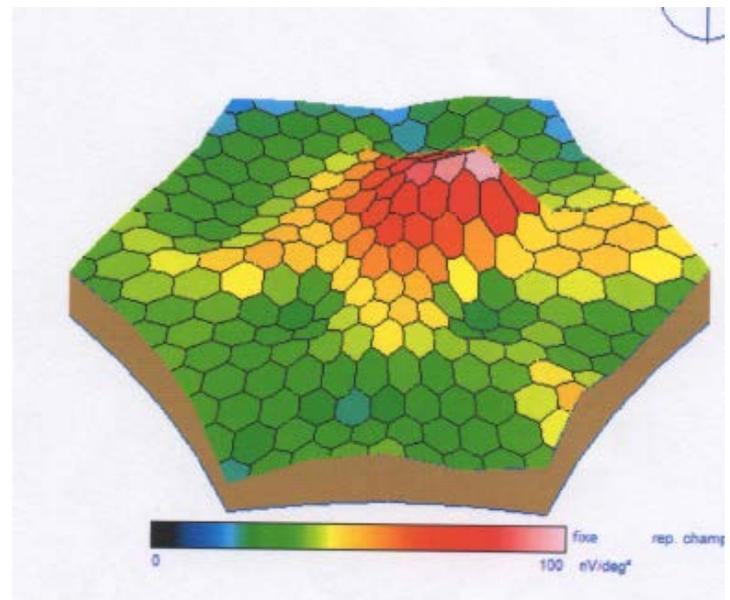
  

ONDE N2	amplitude	temps impl	P1/N1
<2 deg	557	30,7	1,60
2-5 deg	629	57,4	1,60
5-10 deg	629	66,8	2,00
10-15 deg	651	68,0	1,70
>15 deg	930	62,1	1,60

p    5%    2%    1%    0,5%

**FIGURE 32A:** tableau de l'altération des ondes N1, P1 et N2 par anneaux



**FIGURE 32B:** Cartographie de l'atteinte de l'amplitude de l'onde P1

### 7.3 Exemple d'un ERG mf avec atteinte sévère des temps implicites et atteinte débutante des amplitudes (FIGURES 33A et 33B)

RMS	signal	bruit	s/sp
<2 deg	933	321,0	0,87
2-5 deg	884	215,0	0,62
5-10 deg	871	260,0	0,81
10-15 deg	930	207,0	0,87
>15 deg	1072	229,0	1,00

ONDE N1	amplitude	temps impl	N/Np
<2 deg	-552	27,2	0,73
2-5 deg	-513	29,3	0,74
5-10 deg	-549	29,3	0,79
10-15 deg	-549	29,2	0,79
>15 deg	-596	29,0	1,00

ONDE P1	amplitude	temps impl	P/Pp
<2 deg	798	52,9	0,86
2-5 deg	766	50,2	0,83
5-10 deg	753	48,9	0,81
10-15 deg	770	49,7	0,83
>15 deg	924	49,2	1,00

ONDE N2	amplitude	temps impl	P1/N1
<2 deg	606	70,7	1,40
2-5 deg	-421,0	71,4	1,50
5-10 deg	-407,0	68,2	1,40
10-15 deg	-363,0	68,0	1,40
>15 deg			1,30

p	5%	2%	1%	0,5%

FIGURE 33A: tableau de l'altération des ondes N1, P1 et N2 par anneaux

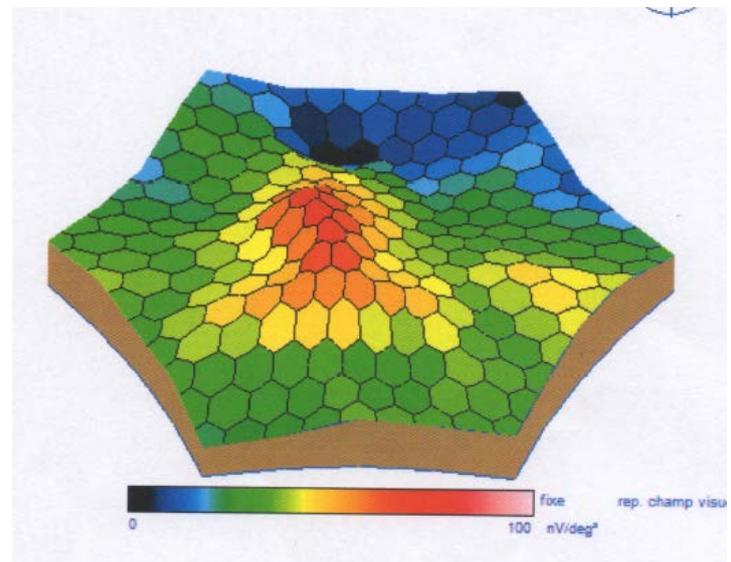


FIGURE 33B: Cartographie de l'atteinte de l'amplitude de l'onde P1

## 7.4 Exemple d'un ERG mf avec atteinte sévère des temps implicites et des amplitudes (FIGURES 34A et 34B)

RMS	signal	bruit	s/ep
<2 deg	812.0	290.0	0.31
2-5 deg	811	375.0	0.41
5-10 deg	839	334.0	0.67
10-15 deg	951	301.0	0.76
>15 deg	1251	297.0	1.00

ONDE N1	amplitude	temps impl	N/Np
<2 deg	-37.8	22.8	0.06
2-5 deg	-362.0	31.0	0.43
5-10 deg	-513	32.4	0.62
10-15 deg	-570	33.2	0.69
>15 deg	-825	32.8	1.00

ONDE P1	amplitude	temps impl	P/Pp
<2 deg	475.0	42.1	0.42
2-5 deg	357.0	52.5	0.34
5-10 deg	640	54.2	0.61
10-15 deg	772	53.7	0.74
>15 deg	1047	53.1	1.00

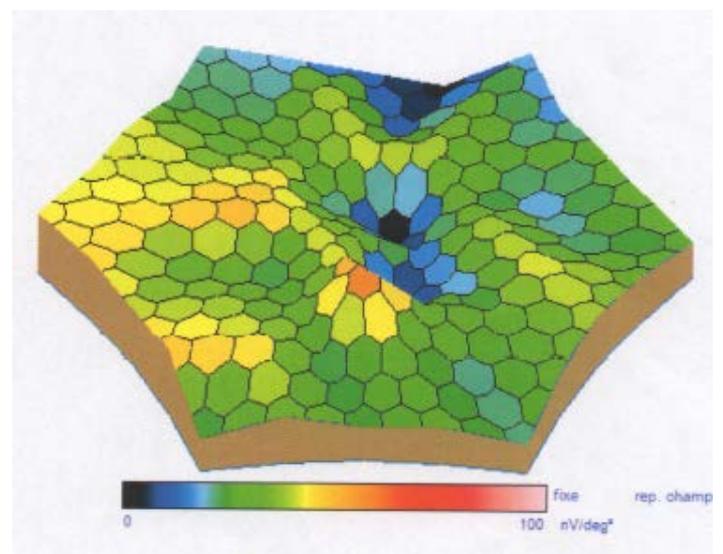
  

ONDE N2	amplitude	temps impl	P1/N1
<2 deg	405.0	66.3	11.00
2-5 deg	-129.0	73.1	1.00
5-10 deg	-384.0	72.7	1.20
10-15 deg	-301.0	70.8	1.40
>15 deg	-508	70.6	1.20

p  
 5%  
 2%  
 1%  
 0.5%

**FIGURE 34A:** tableau de l'altération des ondes N1, P1 et N2 par anneaux



**FIGURE 34B:** Cartographie de l'atteinte de l'amplitude de l'onde P1

## 7.5 Exemple d'un ERG mf avec atteinte très sévère des temps implicites et des amplitudes: limite de la forme atrophique (FIGURES 35A et 35B)

RMS	signal	bruit	s/sp
<2 deg	298.0	181.0	0.40
2-5 deg	475.0	307.0	0.63
5-10 deg	497.0	332.0	0.61
10-15 deg	655.0	307.0	0.87
>15 deg	754.0	311.0	1.00

ONDE N1	amplitude	temps impl	N/Np
<2 deg	35.3	23.0	0.09
2-5 deg	247.0	27.7	0.61
5-10 deg	255.0	28.5	0.66
10-15 deg	270.0	29.0	0.66
>15 deg	408.0	29.7	1.00

ONDE P1	amplitude	temps impl	P/Pp
<2 deg	260.0	36.3	0.44
2-5 deg	330.0	50.3	0.56
5-10 deg	308.0	49.5	0.50
10-15 deg	509.0	49.0	0.87
>15 deg	589.0	50.1	1.00

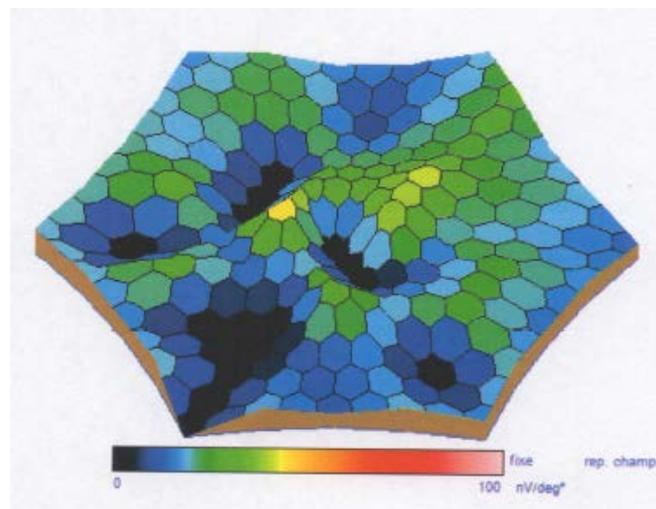
  

ONDE N2	amplitude	temps impl	P1/N1
<2 deg	284.0	56.4	7.40
2-5 deg			1.30
5-10 deg	214.0	69.5	1.30
10-15 deg	340.0	65.0	1.90
>15 deg	377.0	67.4	1.40

p 5% 2% 1% 0.5%

**FIGURE 35A:** tableau de l'altération des ondes N1, P1 et N2 par anneaux



**FIGURE 35B:** Cartographie de l'atteinte de l'amplitude de l'onde P1

## 8. Comparaison des valeurs de 2 ERG multifocaux réalisés à 1 an d'intervalle pour 19 patients

Pour ces 19 patients dont les caractéristiques sont décrites dans la figure 36, on observe une tendance non significative (figure 37) à une augmentation de l'atteinte de l'amplitude de N1 dans le rayon 5 soit au delà de 20°, et une augmentation de l'atteinte du temps implicite de N1 dans le rayon 1 soit dans l'aire des 2° centraux. Cette observation nous fait penser à une altération centrifuge de l'amplitude de N1 et centripète du temps implicite.

VARIABLES	EFFECTIF ou MOYENNE Groupe 1er ERG mf	EFFECTIF OU MOYENNE Groupe 2ème ERG mf à 1 an
Age au moment de l'ERG (ans)	50,83 [41,73 à 59,93]	51,83 [42,73 à 60,93]
Delai entre les 1ers symptômes et l'examen (mois)	81,4 [19,4 à 143,4]	93,4 [31,4 à 155,4]
AV (logMAR)	0,2 [0,02 à 0,43]	0,22[0 à 0,45]
OCT: œdème maculaire	5	3
ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCINE: vascularite	10	3
ANGIOGRAPHIE A L'ICG: nodules choroïdiens	7	3
ANGIOGRAPHIE 0 L'ICG: atrophie rétinienne	3	4

FIGURE 36: Caractéristiques descriptives de l'échantillon de 19 patients ayant bénéficiés de 2 ERG mf à 1 an d'intervalle

Atteinte de l'onde N1	ERGMf initial			ERG mf à 1 an		
	moyenne	limite basse de l'IC 95%	limite haute de l'IC 95%	moyenne	limite basse de l'IC 95%	limite haute de l'IC 95%
Amplitude R1	0,26	0,05	0,48	0,26	0,05	0,48
Amplitude R2	0,37	0,13	0,61	0,21	0,01	0,41
Amplitude R3	0,32	0,09	0,55	0,16	-0,02	0,34
Amplitude R4	0,21	0,01	0,41	0,21	0,01	0,41
Amplitude R5	0,05	-0,06	0,16	0,11	-0,05	0,26
Temps implicite R1	0,11	-0,05	0,26	0,26	0,05	0,48
Temps implicite R2	0,16	-0,02	0,34	0,26	0,05	0,48
Temps implicite R3	0,37	0,13	0,61	0,32	0,09	0,55
Temps implicite R4	0,47	0,23	0,72	0,37	0,13	0,61
Temps implicite R5	0,53	0,28	0,77	0,37	0,13	0,61

FIGURE 37: PROFIL d'altération de l'onde N1 en ERG mf à 1 an d'intervalle

## **9. Relations entre l'atteinte de l'électro-oculogramme et les différents paramètres ophtalmologiques**

Le rapport d'Arden ainsi que la valeur maximale de l'électro-oculogramme sont liés à de très nombreux paramètres: l'acuité visuelle en logMar, la vascularite et l'hyperfluorescence papillaire en angiographie à la fluorescéine, les nodules choroïdiens et l'atrophie en ICG, l'œdème maculaire et la membrane épirétinienne à l'OCT, toutes les ondes N1, P1 et N2 pris séparément en amplitude et en temps en ERG mf.

## C. DISCUSSION

Cette étude est la première à décrire les différents aspects de l'ERG mf dans la chorioretinopathie de *birdshot* à notre connaissance.

L'échantillon présente des caractéristiques épidémiologiques concordantes avec les données de la littérature<sup>8 42 126</sup>. Tous les stades de la maladie sont présents dans notre étude du fait d'une durée moyenne entre les premiers symptômes et la date de l'examen électrophysiologique de 83,12 mois [66,91-99,32]. Ainsi, plusieurs situations électrophysiologiques sont illustrées dans notre étude.

L'altération électrophysiologique n'a pas un profil à l'emporte pièce comme une volée de grenaille sur une cible, mais une distribution régulière centripète pour l'amplitude des ondes N1, P1 et N2 (c'est-à-dire avec une atteinte maximale dans les 2 degrés centraux et minimale après 15 degrés) et une distribution régulière centrifuge (c'est-à-dire avec une atteinte minimale dans les 2 degrés centraux et maximale après 15 degrés) pour le temps implicite de ces mêmes ondes. Ainsi, une correspondance anatomique entre les altérations de l'électrorétinogramme multifocal, examen topographique avec les taches oblongues du fond d'œil, ou les zones scotomateuses du champ visuel ou encore les nodules choroïdiens ou les zones d'atrophie de l'ICG reste peu vraisemblable contrairement au AZOOR<sup>108</sup>, ou MEWDS<sup>102</sup>.

La distribution des dégradations centripète des amplitudes et centrifuge des temps implicites des trois ondes valable pour environ 50% des patients dans notre échantillon semble caractéristique des patients présentant une chorioretinopathie de *birdshot*. En effet, ni Lai<sup>132</sup> dans sa revue sur les applications de l'ERG mf, ni Moschos<sup>127</sup> dans sa revue sur l'examen électrophysiologique ne mentionnent un tel "pattern". Il pourrait aider à un diagnostic plus précoce de la chorioretinopathie de *birdshot*. Par ailleurs, pour 19 patients de notre échantillon, ayant bénéficié de deux ERG multifocaux à 1 an d'intervalle, on retrouve une tendance évolutive d'altération du temps implicite progressivement vers le centre et de l'amplitude progressivement vers la périphérie pour l'onde N1. Cette tendance est malheureusement non significative du fait du faible échantillon et son hétérogénéité.

Il n'existe pas de consensus pour la surveillance de la chorioretinopathie de type *birdshot*. Plusieurs méthodes cliniques et paracliniques ont été proposées, mais aucune n'a été validée par une étude prospective. Les critères cliniques de surveillance retenus sont les signes fonctionnels, l'échelle de qualité de vie, l'acuité visuelle, l'inflammation vitréenne, l'œdème maculaire, et les tâches du fond d'œil, et la vascularite. Ces critères varient indépendamment les uns des autres, composant un faisceau d'arguments et ne doivent pas être pris en compte de manière isolée. L'ERG fullfield a fait ses preuves dans plusieurs études comme indicateur de l'activité de la maladie. Le temps implicite du flicker à 30 Hz apparaît

comme le plus sensible et même pronostique<sup>40</sup>. Il faudrait organiser une étude prospective pour déterminer quels paramètres en ERG multifocal seraient à surveiller.

L'indice issu du questionnaire de qualité de vie<sup>129</sup> absente dans cette étude serait particulièrement intéressant à corrélérer à l'électrorétinogramme multifocal. En effet, les symptômes fonctionnels tels que les myodésopsies, les métamorphopsies, la nyctalopie, et la vision vibrante particulièrement précoces<sup>43</sup> sont souvent ignorés, du fait de leur subjectivité, et pourraient trouver dans l'électrorétinogramme multifocal un support objectif avant l'apparition de lésions rétinienne irréversibles.

L'acuité visuelle ne reflète pas totalement la sévérité de la maladie<sup>43</sup>. En effet, 14 des 25 patients avec une acuité visuelle conservée dans notre étude présentent un électrorétinogramme multifocal anormal. Mais, l'électrorétinogramme multifocal reste fortement corrélé dans notre étude à l'acuité visuelle.

L'œdème maculaire cause la plus fréquente de baisse d'acuité visuelle dans la BRC<sup>42</sup> est corrélé avec l'électrorétinogramme multifocal dans notre étude. Le diagnostic d'œdème maculaire semble facile à l'OCT. Mais deux études opposent le diagnostic angiographique versus le diagnostic tomographique de l'œdème maculaire. Antcliff<sup>130</sup> montre un bon accord, mais une étude en 2007<sup>33</sup> remet en cause cet accord dans les uvéites. En effet dans les uvéites de minimes ruptures de la barrière hémato-rétinienne sont présentes n'entraînant pas la formation de logettes visibles à l'OCT, mais des mini fuites visibles à l'angiographie à la fluoresceine aboutissant progressivement à l'atrophie maculaire. Par ailleurs, la recherche de corrélation avec l'épaisseur maculaire centrale reste toujours sujette à discussion du fait de l'évolution de la BRC vers l'atrophie rétinienne, bien qu'étant une variable quantitative.

L'électro-oculogramme déjà suivi par Priem<sup>37</sup> apparaît comme un paramètre très intéressant. En effet, il est aussi bien corrélé aux paramètres cliniques fondamentaux qu'à l'ERG mf. Par sa simplicité de réalisation<sup>131</sup>, il a toute sa place dans le suivi de la BRC.

# **III. CONCLUSION**

La chorioretinopathie de *birdshot* est une uvéite postérieure bilatérale d'évolution torpide qui pose problème lors de son diagnostic, et lors de son suivi pour l'ajustement des thérapeutiques. L'électrorétinogramme fullfield bien que non spécifique a déjà montré son intérêt dans plusieurs études. Utilisé dans d'autres uvéites postérieures, l'électrorétinogramme multifocal est un moyen d'exploration<sup>132</sup> non invasif de la rétine externe. Il donne une représentation topographique de la fonction rétinienne dans les 40 degrés centraux. La force de l'électrorétinogramme est de donner une vue objective de la fonction rétinienne en différentes localisations après une courte période d'enregistrement<sup>133</sup>. Notre étude est la première à décrire l'électrorétinogramme multifocal dans la chorioretinopathie de *birdshot*. Elle montre l'émergence d'un "*pattern*" ou motif caractéristique d'altération électrophysiologique. L'altération de l'amplitude des trois ondes N1, P1 et N2 a une distribution centripète, en opposition à l'altération du temps implicite de ces mêmes trois ondes qui a une distribution centrifuge. Ce motif pourrait aider au diagnostic précoce de la chorioretinopathie de *birdshot*. Une étude prospective permettrait d'établir plus précisément sa place dans le suivi de la maladie.

# **IV. BIBLIOGRAPHIE**



- 
- [1] R. B. Nussenblatt, K. K. Mittal, S. Ryan, W. R. Green, et A. E. Maumenee, « Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 94, n° 2, p. 147<sup>8</sup>158, août 1982.
- [2] D. C. Hood, L. J. Frishman, S. Saszik, et S. Viswanathan, « Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 43, n° 5, p. 1673<sup>8</sup>1685, mai 2002.
- [3] D. A. Jabs, R. B. Nussenblatt, J. T. Rosenbaum, et Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, « Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 140, n° 3, p. 509<sup>8</sup>516, sept. 2005.
- [4] E. Jakob, M. S. Reuland, F. Mackensen, N. Harsch, M. Fleckenstein, H.-M. Lorenz, R. Max, et M. D. Becker, « Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center--analysis of 1916 patients », *J. Rheumatol.*, vol. 36, n° 1, p. 127<sup>8</sup>136, janv. 2009.
- [5] D. C. Gritz et I. G. Wong, « Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study », *Ophthalmology*, vol. 111, n° 3, p. 491<sup>8</sup>500; discussion 500, mars 2004.
- [6] S. J. Ryan et A. E. Maumenee, « Birdshot retinochoroidopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 89, n° 1, p. 31<sup>8</sup>45, janv. 1980.
- [7] K. H. Shah, R. D. Levinson, F. Yu, R. Goldhardt, L. K. Gordon, C. R. Gonzales, J. R. Heckenlively, P. J. Kappel, et G. N. Holland, « Birdshot chorioretinopathy », *Surv. Ophthalmol.*, vol. 50, n° 6, p. 519<sup>8</sup>541, déc. 2005.
- [8] J. E. Thorne, D. A. Jabs, G. B. Peters, D. Hair, J. P. Dunn, et J. H. Kempen, « Birdshot retinochoroidopathy: ocular complications and visual impairment », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 140, n° 1, p. 45<sup>8</sup>51, juill. 2005.
- [9] P. A. Gaudio, D. B. Kaye, et J. B. Crawford, « Histopathology of birdshot retinochoroidopathy », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 86, n° 12, p. 1439<sup>8</sup>1441, déc. 2002.
- [10] C. Fardeau, C. P. Herbort, N. Kullmann, G. Quentel, et P. LeHoang, « Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy », *Ophthalmology*, vol. 106, n° 10, p. 1928<sup>8</sup>1934, oct. 1999.
- [11] P. Amalric et G. Cuq, « [A very unusual form of chorioretinopathy, like grains of rice] », *Bull. Sociétés Ophtalmol. Fr.*, vol. 81, n° 1, p. 131<sup>8</sup>134, janv. 1981.
- [12] J. D. Gass, « Vitiliginous chorioretinitis », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 99, n° 10, p. 1778<sup>8</sup>1787, oct. 1981.
- [13] A. Franceschetti et J. Babel, « [Not Available] », *Ophthalmol. J. Int. Ophtalmol. Int. J. Ophthalmol. Z. Für Augenheilkd.*, vol. 118, n° 4<sup>8</sup>5, p. 701<sup>8</sup>710, nov. 1949.
- [14] L. Trinh, B. Bodaghi, C. Fardeau, C. Monin, M. Labetoulle, G. Soubrane, et P. Lehoang, « Clinical features, treatment methods, and evolution of birdshot chorioretinopathy in 5 different families », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 147, n° 6, p. 1042<sup>8</sup>1047, 1047.e1, juin 2009.
- [15] H. Koizumi, M. C. Pozzoni, et R. F. Spaide, « Fundus autofluorescence in birdshot chorioretinopathy », *Ophthalmology*, vol. 115, n° 5, p. e15<sup>8</sup>20, mai 2008.

- 
- [16] P. LeHoang, N. Ozdemir, A. Benhamou, T. Tabary, C. Edelson, H. Betuel, R. Semiglia, et J. H. Cohen, « HLA-A29.2 subtype associated with birdshot retinochoroidopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 113, n° 1, p. 33<sup>°</sup>35, janv. 1992.
- [17] R. D. Levinson, R. Rajalingam, M. S. Park, E. F. Reed, D. W. Gjertson, P. J. Kappel, R. F. See, N. A. Rao, et G. N. Holland, « Human leukocyte antigen A29 subtypes associated with birdshot retinochoroidopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 138, n° 4, p. 631<sup>°</sup>634, oct. 2004.
- [18] B. Donvito, D. Monnet, T. Tabary, E. Delair, M. Vittier, B. Réveil, C. Chiquet, A. P. Brézin, et J. H. M. Cohen, « A new HLA extended haplotype containing the A\*2910 allele in birdshot retinochoroidopathy: susceptibility narrowed to the HLA molecule itself », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 51, n° 5, p. 2525<sup>°</sup>2528, mai 2010.
- [19] A. P. Brézin, D. Monnet, J. H. M. Cohen, et R. D. Levinson, « HLA-A29 and birdshot chorioretinopathy », *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 19, n° 6, p. 397<sup>°</sup>400, déc. 2011.
- [20] R. D. Levinson, Z. Du, L. Luo, D. Monnet, T. Tabary, A. P. Brezin, L. Zhao, D. W. Gjertson, G. N. Holland, E. F. Reed, J. H. M. Cohen, et R. Rajalingam, « Combination of KIR and HLA gene variants augments the risk of developing birdshot chorioretinopathy in HLA-A\*29-positive individuals », *Genes Immun.*, vol. 9, n° 3, p. 249<sup>°</sup>258, avr. 2008.
- [21] Y. Szpak, J. C. Vieville, T. Tabary, M. C. Naud, M. Chopin, C. Edelson, J. H. Cohen, J. Dausset, Y. de Kozak, et M. Pla, « Spontaneous retinopathy in HLA-A29 transgenic mice », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, n° 5, p. 2572<sup>°</sup>2576, févr. 2001.
- [22] P. Yang et C. S. Foster, « Interleukin 21, interleukin 23, and transforming growth factor  $\beta$ 1 in HLA-A29-associated birdshot retinochoroidopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 156, n° 2, p. 400<sup>°</sup>406.e2, août 2013.
- [23] P. K. Dagur, A. Biancotto, E. Stansky, H. N. Sen, R. B. Nussenblatt, et J. P. McCoy, « Secretion of interleukin-17 by CD8+ T cells expressing CD146 (MCAM) », *Clin. Immunol. Orlando Fla*, vol. 152, n° 1<sup>°</sup>2, p. 36<sup>°</sup>47, juin 2014.
- [24] C. de Courten et C. P. Herbort, « Potential role of computerized visual field testing for the appraisal and follow-up of birdshot chorioretinopathy », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 116, n° 10, p. 1389<sup>°</sup>1391, oct. 1998.
- [25] J. Ossewaarde-van Norel, L. P. Camfferman, et A. Rothova, « Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in uveitis », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 154, n° 2, p. 233<sup>°</sup>239, août 2012.
- [26] L. Sobrin, J. J. Huang, W. Christen, C. Kafkala, P. Choopong, et C. S. Foster, « Daclizumab for treatment of birdshot chorioretinopathy », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 126, n° 2, p. 186<sup>°</sup>191, févr. 2008.
- [27] G. E. Holder, A. G. Robson, C. Pavesio, et E. M. Graham, « Electrophysiological characterisation and monitoring in the management of birdshot chorioretinopathy », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 89, n° 6, p. 709<sup>°</sup>718, juin 2005.
- [28] R. D. Levinson, A. Brezin, A. Rothova, M. Accorinti, et G. N. Holland, « Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy: results of an international consensus conference », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 141, n° 1, p. 185<sup>°</sup>187, janv. 2006.
- [29] J. E. Thorne, D. A. Jabs, S. R. Kedhar, G. B. Peters, et J. P. Dunn, « Loss of visual field among patients with birdshot chorioretinopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 145, n° 1, p. 23<sup>°</sup>28, janv. 2008.

- 
- [30] G. N. Holland, K. H. Shah, D. Monnet, A. P. Brezin, F. Yu, S. Nusinowitz, et R. D. Levinson, « Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy II: color vision at baseline », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 142, n° 6, p. 1013<sup>8</sup> 1018, déc. 2006.
- [31] P. J. Kappel, D. Monnet, F. Yu, A. P. Brezin, R. D. Levinson, et G. N. Holland, « Contrast sensitivity among patients with birdshot chorioretinopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 147, n° 2, p. 351<sup>8</sup> 356.e2, févr. 2009.
- [32] D. Monnet, R. D. Levinson, G. N. Holland, L. Haddad, F. Yu, et A. P. Brézin, « Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 144, n° 6, p. 818<sup>8</sup> 828, déc. 2007.
- [33] Y. Guex-Crosier et C. P. Herbort, « Prolonged retinal arterio-venous circulation time by fluorescein but not by indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy », *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 5, n° 3, p. 203<sup>8</sup> 206, sept. 1997.
- [34] L. K. Gordon, D. Monnet, G. N. Holland, A. P. Brézin, F. Yu, et R. D. Levinson, « Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. IV. Visual field results at baseline », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 144, n° 6, p. 829<sup>8</sup> 837, déc. 2007.
- [35] K. T. Oh, N. J. Christmas, et J. C. Folk, « Birdshot retinochoroiditis: long term follow-up of a chronically progressive disease », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 133, n° 5, p. 622<sup>8</sup> 629, mai 2002.
- [36] H. A. Priem, A. De Rouck, J. J. De Laey, et A. C. Bird, « Electrophysiologic studies in birdshot chorioretinopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 106, n° 4, p. 430<sup>8</sup> 436, oct. 1988.
- [37] A. G. Robson, E. C. Richardson, A. H. C. Koh, C. E. Pavesio, P. G. Hykin, A. Calcagni, E. M. Graham, et G. E. Holder, « Unilateral electronegative ERG of non-vascular aetiology », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 89, n° 12, p. 1620<sup>8</sup> 1626, déc. 2005.
- [38] L. Sobrin, B. L. Lam, M. Liu, W. J. Feuer, et J. L. Davis, « Electroretinographic monitoring in birdshot chorioretinopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 140, n° 1, p. 52<sup>8</sup> 64, juill. 2005.
- [39] D. N. Zacks, C. M. Samson, J. Loewenstein, et C. S. Foster, « Electroretinograms as an indicator of disease activity in birdshot retinochoroidopathy », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 240, n° 8, p. 601<sup>8</sup> 607, août 2002.
- [40] Fardeau Ch., « Chorioretinopathie type Birdshot », in *Inflammation Retine*, Médecine Sciences Pub., paris: Salomon Yves Cohen, Gaudric Alain, 2012, p. 121<sup>8</sup> 129.
- [41] A. Rothova, T. T. J. M. Berendschot, K. Probst, B. van Kooij, et G. S. Baarsma, « Birdshot chorioretinopathy: long-term manifestations and visual prognosis », *Ophthalmology*, vol. 111, n° 5, p. 954<sup>8</sup> 959, mai 2004.
- [42] D. Monnet, A. P. Brézin, G. N. Holland, F. Yu, A. Mahr, L. K. Gordon, et R. D. Levinson, « Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. I. Baseline clinical characteristics », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 141, n° 1, p. 135<sup>8</sup> 142, janv. 2006.
- [43] P. LeHoang, N. Cassoux, F. George, N. Kullmann, et M. D. Kazatchkine, « Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy », *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 8, n° 1, p. 49<sup>8</sup> 57, mars 2000.
- [44] S. Kiss, M. Ahmed, E. Letko, et C. S. Foster, « Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with corticosteroid-sparing systemic

- 
- immunomodulatory therapy », *Ophthalmology*, vol. 112, n° 6, p. 1066<sup>8</sup> 1071, juin 2005.
- [45] D. Saadoun, B. Bodaghi, B. Bienvenu, B. Wechsler, D. Sene, S. Trad, S. Abad, P. Cacoub, L. Kodjikian, et P. Sève, « Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies », *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, n° 7, p. 774<sup>8</sup> 783, mai 2013.
- [46] A. Adán, M. Mesquida, V. Llorenç, G. Espinosa, B. Molins, M. V. Hernández, et L. Pelegrín, « Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 251, n° 11, p. 2627<sup>8</sup> 2632, nov. 2013.
- [47] P. Artornsombudh, O. Gevorgyan, A. Payal, S. S. Siddique, et C. S. Foster, « Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy », *Ophthalmology*, vol. 120, n° 3, p. 588<sup>8</sup> 592, mars 2013.
- [48] R. A. Cervantes-Castañeda, L. A. Gonzalez-Gonzalez, M. Cordero-Coma, T. Yilmaz, et C. S. Foster, « Combined therapy of cyclosporine A and mycophenolate mofetil for the treatment of birdshot retinochoroidopathy: a 12-month follow-up », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 97, n° 5, p. 637<sup>8</sup> 643, mai 2013.
- [49] D. G. Birch, P. D. Williams, D. Callanan, R. Wang, K. G. Locke, et D. C. Hood, « Macular atrophy in birdshot retinochoroidopathy: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography analysis », *Retina Phila. Pa*, vol. 30, n° 6, p. 930<sup>8</sup> 937, juin 2010.
- [50] Dubois-Reymond E, « untersuchungen über die tierische Elektrizität », In Reumer G., vol. 2, berlin, 1849, p. 256.
- [51] Holmgren F., « En method att objektivera effekten av zjusintryck på retina », *Lakareforenings Forh*, n° 1, p. 177<sup>8</sup> 191, 1865.
- [52] M. J. Dewar J, « On the physiological action of light », *Trans R Soc Edinb*, n° 27, p. 141<sup>8</sup> 166, 1873.
- [53] Dewar J, « the physiological action of light », *Nature*, n° 15, p. 433<sup>8</sup> 435, 1877.
- [54] Gotch F, « the time relations of the photo-electric changes in the eye ball of the frog », *J Physiol Lond*, n° 29, p. 388<sup>8</sup> 410, 1903.
- [55] J. W. Einthoven W, « the form and magnitude of the electrical response of the eye to stimulation at various intensities », *QJ Exp Physiol*, n° 1, p. 373<sup>8</sup> 416, 1908.
- [56] L. A. Kahn R, « Das Electroretinogramm », *Graefes Arch Ophtalmol*, n° 114, p. 304<sup>8</sup> 325, 1924.
- [57] Sachs E, « Die Aktionsströme des menschlichen Auges, ihre Beziehung zu Reiz und Empfindung », *Klin Wochenschr*, n° 8, p. 136<sup>8</sup> 137, 1929.
- [58] Granit R., *Sensory Mechanisms of the retina with an appendix on electroretinography*, Oxford University press. london, 1947.
- [59] Riggs LA, « Electrical phenomenon in vision », in *In Hollaender A, Radiation biology*, McGraw-Hill international Book Co., vol. 3, New York, 1956, p. 581<sup>8</sup> 619.
- [60] Riggs LA., « continuous and reproducible records of the electrical activity of the human retina », *Proc Soc Exp Biol Med*, n° 48, p. 204<sup>8</sup> 207, 1941.
- [61] Karpe G, « basis of clinical electroretinography », *Acta Ophtalmol*, n° 24(suppl), p. 1<sup>8</sup> 118, 1945.

- 
- [62] Frishman Laura J., « Origins of the Electroretinogram, principles and practice of clinical electrophysiology of vision, 2nd edition, 12:139-183 », in *principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, 2nd éd., MIT, 2006, p. 139<sup>8</sup>183.
- [63] Donnel. J., « FIGURE », <http://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/the-electroretinogram-clinical-applications>, 2014. .
- [64] A. A. Paupoo, O. A. Mahroo, C. Friedburg, et T. D. Lamb, « Human cone photoreceptor responses measured by the electroretinogram [correction of electroretinogram] a-wave during and after exposure to intense illumination », *J. Physiol.*, vol. 529 Pt 2, p. 469<sup>8</sup>482, déc. 2000.
- [65] R. A. Bush et P. A. Sieving, « Inner retinal contributions to the primate photopic fast flicker electroretinogram », *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.*, vol. 13, n° 3, p. 557<sup>8</sup>565, mars 1996.
- [66] R. A. Stockton et M. M. Slaughter, « B-wave of the electroretinogram. A reflection of ON bipolar cell activity », *J. Gen. Physiol.*, vol. 93, n° 1, p. 101<sup>8</sup>122, janv. 1989.
- [67] T. Furukawa et I. Hanawa, « Effects of some common cations on electroretinogram of the toad », *Jpn. J. Physiol.*, vol. 5, n° 4, p. 289<sup>8</sup>300, déc. 1955.
- [68] X. Xu et C. J. Karwoski, « Current source density analysis of retinal field potentials. II. Pharmacological analysis of the b-wave and M-wave », *J. Neurophysiol.*, vol. 72, n° 1, p. 96<sup>8</sup>105, juill. 1994.
- [69] H. Heynen et D. van Norren, « Origin of the electroretinogram in the intact macaque eye--I. Principal component analysis », *Vision Res.*, vol. 25, n° 5, p. 697<sup>8</sup>707, 1985.
- [70] Noell WK, *studies on the electrophysiology and the metabolism of the retina*. Texas: Randolph Field, 1953.
- [71] A. J. Sillman, H. Ito, et T. Tomita, « Studies on the mass receptor potential of the isolated frog retina. I. General properties of the response », *Vision Res.*, vol. 9, n° 12, p. 1435<sup>8</sup>1442, déc. 1969.
- [72] M. Brigell, M. Bach, C. Barber, K. Kawasaki, et A. Kooijman, « Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. Calibration Standard Committee of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 95, n° 1, p. 1<sup>8</sup>14, 1998.
- [73] M. F. Marmor, A. B. Fulton, G. E. Holder, Y. Miyake, M. Brigell, M. Bach, et International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, « ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update) », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 118, n° 1, p. 69<sup>8</sup>77, févr. 2009.
- [74] D. C. Hood, M. Bach, M. Brigell, D. Keating, M. Kondo, J. S. Lyons, M. F. Marmor, D. L. McCulloch, A. M. Palmowski-Wolfe, et International Society For Clinical Electrophysiology of Vision, « ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition) », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 124, n° 1, p. 1<sup>8</sup>13, févr. 2012.
- [75] D. C. Hood, J. G. Odel, C. S. Chen, et B. J. Winn, « The multifocal electroretinogram », *J. Neuro-Ophthalmol. Off. J. North Am. Neuro-Ophthalmol. Soc.*, vol. 23, n° 3, p. 225<sup>8</sup>235, sept. 2003.
- [76] D. C. Hood, « Assessing retinal function with the multifocal technique », *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 19, n° 5, p. 607<sup>8</sup>646, sept. 2000.

- 
- [77] E. Sutter, « The interpretation of multifocal binary kernels », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 100, n° 2<sup>8</sup>3, p. 49<sup>8</sup>75, 2000.
- [78] K. Anzai, K. Mori, M. Ota, K. Murayama, et S. Yoneya, « [Aging of macular function as seen in multifocal electroretinograms] », *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, vol. 102, n° 1, p. 49<sup>8</sup>53, janv. 1998.
- [79] B. Fortune, C. F. Burgoyne, G. A. Cull, J. Reynaud, et L. Wang, « Structural and functional abnormalities of retinal ganglion cells measured in vivo at the onset of optic nerve head surface change in experimental glaucoma », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, n° 7, p. 3939<sup>8</sup>3950, juin 2012.
- [80] C. Gerth, S. M. Garcia, L. Ma, J. L. Keltner, et J. S. Werner, « Multifocal electroretinogram: age-related changes for different luminance levels », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 240, n° 3, p. 202<sup>8</sup>208, mars 2002.
- [81] C. Gerth, E. E. Sutter, et J. S. Werner, « mfERG response dynamics of the aging retina », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 44, n° 10, p. 4443<sup>8</sup>4450, oct. 2003.
- [82] G. R. Jackson, J. Ortega, C. Girkin, C. E. Rosenstiel, et C. Owsley, « Aging-related changes in the multifocal electroretinogram », *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.*, vol. 19, n° 1, p. 185<sup>8</sup>189, janv. 2002.
- [83] N. Mohidin, M. K. Yap, et R. J. Jacobs, « Influence of age on the multifocal electroretinography », *Ophthalmic Physiol. Opt. J. Br. Coll. Ophthalmic Opt. Optom.*, vol. 19, n° 6, p. 481<sup>8</sup>488, nov. 1999.
- [84] T. Nabeshima, « The Effects of Aging on the Multifocal Electroretinogram », *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 45, n° 1, p. 114<sup>8</sup>115, janv. 2001.
- [85] W. Seiple, T. S. Vajaranant, J. P. Szlyk, C. Clemens, K. Holopigian, J. Paliga, D. Badawi, et R. E. Carr, « Multifocal electroretinography as a function of age: the importance of normative values for older adults », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 44, n° 4, p. 1783<sup>8</sup>1792, avr. 2003.
- [86] W.-K. Tam, H. Chan, B. Brown, K.-W. Leung, V. Woo, et M. Yap, « Aging and mfERG topography », *Eye Lond. Engl.*, vol. 20, n° 1, p. 18<sup>8</sup>24, janv. 2006.
- [87] R. T. Tzekov, C. Gerth, et J. S. Werner, « Senescence of human multifocal electroretinogram components: a localized approach », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 242, n° 7, p. 549<sup>8</sup>560, juill. 2004.
- [88] W.-K. Tam, H. Chan, B. Brown, et M. Yap, « Effects of different degrees of cataract on the multifocal electroretinogram », *Eye Lond. Engl.*, vol. 18, n° 7, p. 691<sup>8</sup>696, juill. 2004.
- [89] U. V. Wördehoff, A. M. Palmowski, B. Heinemann-Vernaleken, R. Allgayer, et K. W. Ruprecht, « Influence of cataract on the multifocal ERG recording--a pre- and postoperative comparison », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 108, n° 1, p. 67<sup>8</sup>75, janv. 2004.
- [90] H. Kawabata et E. Adachi-Usami, « Multifocal electroretinogram in myopia », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 38, n° 13, p. 2844<sup>8</sup>2851, déc. 1997.
- [91] D. C. Hood, E. J. Wladis, S. Shady, K. Holopigian, J. Li, et W. Seiple, « Multifocal rod electroretinograms », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 39, n° 7, p. 1152<sup>8</sup>1162, juin 1998.

- 
- [92] D. C. Hood, W. Seiple, K. Holopigian, et V. Greenstein, « A comparison of the components of the multifocal and full-field ERGs », *Vis. Neurosci.*, vol. 14, n° 3, p. 533<sup>8</sup>544, juin 1997.
- [93] Y. Miyake, « Macular oscillatory potentials in humans. Macular OPs », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 75, n° 2, p. 111<sup>8</sup>124, sept. 1990.
- [94] Y. Miyake, N. Shiroyama, I. Ota, et M. Horiguchi, « Local macular electroretinographic responses in idiopathic central serous chorioretinopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 106, n° 5, p. 546<sup>8</sup>550, nov. 1988.
- [95] S. Huang, D. Wu, F. Jiang, L. Wu, J. Liang, G. Luo, F. Wen, et J. Ma, « The multifocal electroretinogram in central serous chorioretinopathy », *Ophthalmic Physiol. Opt. J. Br. Coll. Ophthalmic Opt. Optom.*, vol. 22, n° 3, p. 244<sup>8</sup>247, mai 2002.
- [96] M. F. Marmor et F. Tan, « Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 117, n° 2, p. 184<sup>8</sup>188, févr. 1999.
- [97] T. S. Vajaranant, J. P. Szlyk, G. A. Fishman, J. P. Gieser, et W. Seiple, « Localized retinal dysfunction in central serous chorioretinopathy as measured using the multifocal electroretinogram », *Ophthalmology*, vol. 109, n° 7, p. 1243<sup>8</sup>1250, juill. 2002.
- [98] A. V. Chappelow et M. F. Marmor, « Multifocal electroretinogram abnormalities persist following resolution of central serous chorioretinopathy », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 118, n° 9, p. 1211<sup>8</sup>1215, sept. 2000.
- [99] K. Suzuki, S. Hasegawa, T. Usui, M. Ichibe, R. Takada, M. Takagi, et H. Abe, « Multifocal electroretinogram in patients with central serous chorioretinopathy », *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 46, n° 3, p. 308<sup>8</sup>314, juin 2002.
- [100] J. Dohrmann, A. Lommatzsch, G. Spital, et D. Pauleikhoff, « [Pathogenesis of central serous chorioretinopathy: angiographic and electrophysiological studies] », *Ophthalmol. Z. Dtsch. Ophthalmol. Ges.*, vol. 98, n° 11, p. 1069<sup>8</sup>1073, nov. 2001.
- [101] S. Bültmann, M. Martin, et K. Rohrschneider, « [Follow-up on MEWDS by fundus perimetry and multifocal ERG with the SLO] », *Ophthalmol. Z. Dtsch. Ophthalmol. Ges.*, vol. 99, n° 9, p. 719<sup>8</sup>723, sept. 2002.
- [102] D. Chen, A. Martidis, et C. R. Baumal, « Transient multifocal electroretinogram dysfunction in multiple evanescent white dot syndrome », *Ophthalmic Surg. Lasers*, vol. 33, n° 3, p. 246<sup>8</sup>249, juin 2002.
- [103] B. Feigl, A. Haas, et Y. El-Shabrawi, « Multifocal ERG in multiple evanescent white dot syndrome », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 240, n° 8, p. 615<sup>8</sup>621, août 2002.
- [104] H. J. Huang, H. Yamazaki, H. Kawabata, T. Ninomiya, et E. Adachi-Usami, « Multifocal electroretinogram in multiple evanescent white dot syndrome », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 92, n° 4, p. 301<sup>8</sup>309, 1997 1996.
- [105] K. T. Oh, J. C. Folk, R. K. Maturi, P. Moore, et R. H. Kardon, « Multifocal electroretinography in multifocal choroiditis and the multiple evanescent white dot syndrome », *Retina Phila. Pa*, vol. 21, n° 6, p. 581<sup>8</sup>589, 2001.
- [106] S. G. Jacobson, D. S. Morales, X. K. Sun, W. J. Feuer, A. V. Cideciyan, J. D. Gass, et A. H. Milam, « Pattern of retinal dysfunction in acute zonal occult outer retinopathy », *Ophthalmology*, vol. 102, n° 8, p. 1187<sup>8</sup>1198, août 1995.

- 
- [107] M. Arai, N. Nao-i, A. Sawada, et T. Hayashida, « Multifocal electroretinogram indicates visual field loss in acute zonal occult outer retinopathy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 126, n° 3, p. 466<sup>8</sup> 469, sept. 1998.
- [108] M. C. Cheung, G. C. Nune, D. G. Hwang, E. E. Sutter, et J. L. Duncan, « Acute zonal occult outer retinopathy in a patient with graft-versus-host disease », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 138, n° 6, p. 1058<sup>8</sup> 1060, déc. 2004.
- [109] K. Yasuda, M. Shimura, M. Noro, M. Nakazawa, et M. Tamai, « Clinical course of acute retinal zonal occult outer retinopathy in visual field and multifocal electroretinogram », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 83, n° 9, p. 1089<sup>8</sup> 1090, sept. 1999.
- [110] S.-P. Chee, C. D. Luu, C.-L. Cheng, W.-K. Lim, et A. Jap, « Visual function in Vogt-Koyanagi-Harada patients », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 243, n° 8, p. 785<sup>8</sup> 790, août 2005.
- [111] P. Yang, W. Fang, L. Wang, F. Wen, W. Wu, et A. Kijlstra, « Study of macular function by multifocal electroretinography in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 146, n° 5, p. 767<sup>8</sup> 771, nov. 2008.
- [112] A. Koestinger, Y. Guex-Crosier, et F.-X. Borruat, « Autoimmune retinal dysfunction in sarcoid chorioretinopathy », *Klin. Monatsblätter Für Augenheilkd.*, vol. 223, n° 5, p. 428<sup>8</sup> 430, mai 2006.
- [113] H. Asai, K. Wakabayashi, Y. Segawa, et K. Kawasaki, « [Electro-ophthalmological analysis of Behçet's disease] », *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, vol. 93, n° 11, p. 1038<sup>8</sup> 1043, nov. 1989.
- [114] N. Stübiger, D. Besch, C. M. E. Deuter, M. Zierhut, et I. Kötter, « Multifocal ERG changes in patients with ocular Behçet's disease during therapy with interferon alpha 2a », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 528, p. 529<sup>8</sup> 532, 2003.
- [115] I. Kötter, M. Zierhut, A. Eckstein, R. Vonthein, T. Ness, I. Günaydin, B. Grimbacher, S. Blaschke, H.-H. Peter, L. Kanz, et N. Stübiger, « Human recombinant interferon-alpha2a (rhIFN alpha2a) for the treatment of Behçet's disease with sight-threatening retinal vasculitis », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 528, p. 521<sup>8</sup> 523, 2003.
- [116] M. Moschos, M. Apostolopoulos, J. Ladas, P. Theodossiadis, J. Malias, M. Moschos, A. Papaspirou, et G. Theodossiadis, « Assessment of macular function by multifocal electroretinogram before and after epimacular membrane surgery », *Retina Phila. Pa*, vol. 21, n° 6, p. 590<sup>8</sup> 595, 2001.
- [117] D. Li, M. Horiguchi, et S. Kishi, « Tomographic and multifocal electroretinographic features of idiopathic epimacular membranes », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 122, n° 10, p. 1462<sup>8</sup> 1467, oct. 2004.
- [118] J. Ma, K. Yao, J. Jiang, D. Wu, R. Gao, J. Yin, et X. Fang, « Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in diabetic macular edema before and after vitrectomy », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 109, n° 2, p. 131<sup>8</sup> 137, sept. 2004.
- [119] S. Yamamoto, T. Yamamoto, M. Hayashi, et S. Takeuchi, « Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 239, n° 2, p. 96<sup>8</sup> 101, févr. 2001.

- 
- [120] V. C. Greenstein, K. Holopigian, D. C. Hood, W. Seiple, et R. E. Carr, « The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 41, n° 11, p. 3643<sup>8</sup>3654, oct. 2000.
- [121] J. T. Holladay, « Proper method for calculating average visual acuity », *J. Refract. Surg. Thorofare NJ 1995*, vol. 13, n° 4, p. 388<sup>8</sup>391, août 1997.
- [122] J. G. Ladas, N. C. Wheeler, P. J. Morhun, S. O. Rimmer, et G. N. Holland, « Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications », *Surv. Ophthalmol.*, vol. 50, n° 1, p. 27<sup>8</sup>47, févr. 2005.
- [123] R. B. Nussenblatt, A. G. Palestine, C. C. Chan, et F. Roberge, « Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis », *Ophthalmology*, vol. 92, n° 4, p. 467<sup>8</sup>471, avr. 1985.
- [124] C. P. Herbort, P. LeHoang, et Y. Guex-Crosier, « Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol », *Ophthalmology*, vol. 105, n° 3, p. 432<sup>8</sup>440, mars 1998.
- [125] R. D. Levinson et C. R. Gonzales, « Birdshot retinochoroidopathy: immunopathogenesis, evaluation, and treatment », *Ophthalmol. Clin. N. Am.*, vol. 15, n° 3, p. 343<sup>8</sup>350, vii, sept. 2002.
- [126] T. Y. Y. Lai, W.-M. Chan, R. Y. K. Lai, J. W. S. Ngai, H. Li, et D. S. C. Lam, « The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review », *Surv. Ophthalmol.*, vol. 52, n° 1, p. 61<sup>8</sup>96, févr. 2007.
- [127] M. M. Moschos, N. S. Gouliopoulos, et C. Kalogeropoulos, « Electrophysiological examination in uveitis: a review of the literature », *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ*, vol. 8, p. 199<sup>8</sup>214, 2014.
- [128] J. A. Barry, A. Folkard, A. K. Denniston, E. Moran, et W. Ayliffe, « Development and validation of quality-of-life questionnaires for birdshot chorioretinopathy », *Ophthalmology*, vol. 121, n° 7, p. 1488<sup>8</sup>1489.e2, juill. 2014.
- [129] R. J. Antcliff, M. R. Stanford, D. S. Chauhan, E. M. Graham, D. J. Spalton, J. S. Shilling, T. J. Ffytche, et J. Marshall, « Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis », *Ophthalmology*, vol. 107, n° 3, p. 593<sup>8</sup>599, mars 2000.
- [130] M. F. Marmor, M. G. Brigell, D. L. McCulloch, C. A. Westall, M. Bach, et International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, « ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update) », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 122, n° 1, p. 1<sup>8</sup>7, févr. 2011.
- [131] E. E. Sutter et D. Tran, « The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response », *Vision Res.*, vol. 32, n° 3, p. 433<sup>8</sup>446, mars 1992.
- [132] T. Y. Y. Lai, J. W. S. Ngai, R. Y. K. Lai, et D. S. C. Lam, « Multifocal electroretinography changes in patients on ethambutol therapy », *Eye Lond. Engl.*, vol. 23, n° 8, p. 1707<sup>8</sup>1713, août 2009.