



HAL
open science

Résultats anatomiques de l'implantation de la prothèse épi rétinienne Argus II : étude prospective multicentrique chez dix huit patients français dans le cadre du forfait innovation

Marc Govare

► **To cite this version:**

Marc Govare. Résultats anatomiques de l'implantation de la prothèse épi rétinienne Argus II : étude prospective multicentrique chez dix huit patients français dans le cadre du forfait innovation. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01391446

HAL Id: dumas-01391446

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01391446>

Submitted on 3 Nov 2016

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse n° 3160

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : OPHTALMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement
Le jeudi 27 octobre 2016
Par Marc Govare
Né le 05 octobre 1987 à Suresnes

**Résultats anatomiques de l'implantation de la prothèse
épi rétinienne Argus II : étude prospective multicentrique
chez dix huit patients français
dans le cadre du forfait innovation**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier

Membres du jury

Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik	Président
Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer	Juge
Monsieur le Professeur David Touboul	Juge
Madame le Docteur Emilie Tournaire-Markes	Juge
Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier	Juge

Rapporteur

Monsieur Le Professeur David Gaucher

A notre Président de thèse et Maître,

Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik,

Vous me faites un très grand honneur de présider cette thèse.

Je souhaite vous remercier vivement pour votre apprentissage dans le domaine de la pathologie rétinienne médico-chirurgicale.

Je vous remercie également de me permettre de poursuivre une activité dans votre service, de votre aide et de votre disponibilité dans la mise en place de ce projet ; j'en suis très honoré et heureux.

Soyez assuré de mon respect sincère.

A notre Directeur de thèse et membre du Jury,

Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger ce travail.

Je souhaite vous remercier sincèrement pour votre enseignement et votre disponibilité dans le domaine de la rétine médicale, de la neuro ophtalmologie et des uvéites.

Je suis très heureux de poursuivre une activité dans le service.

Soyez assurée de mon profond respect.

Au rapporteur de ce travail,

Monsieur le Professeur David Gaucher,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

Soyez assuré de ma gratitude.

Aux membres du Jury,

Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer,

Je souhaite tout d'abord vous remercier très sincèrement de m'avoir permis de travailler sur un sujet aussi passionnant et novateur que celui des prothèses rétiniennes, de m'avoir encadré et guidé pendant toute la durée de ce travail.

Je tiens également à vous faire part de toute ma reconnaissance, tant pour votre apprentissage médico-chirurgical que pour l'écoute, la disponibilité et bienveillance dont vous avez fait part à mon égard pendant ces années.

Je vous remercie de me permettre de poursuivre une activité dans le service, j'en suis très honoré et très heureux. Merci également pour les différents projets que vous m'avez proposés.

Soyez assurée de ma reconnaissance totale.

Monsieur Le Professeur David Touboul,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, pour votre disponibilité et votre apprentissage dans le domaine de la cornée pathologique.

Veillez recevoir l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Madame le Docteur Emilie Tournaire-Marques

Je te remercie très sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Ta rigueur, ta disponibilité, ta gentillesse et ton envie de partager tes connaissances sont un modèle pour mon exercice futur.

Sois assurée de mon respect sincère.

A l'ensemble de l'équipe européenne de la société SecondSight pour leur disponibilité, leur efficacité et la gentillesse avec laquelle ils m'ont accueilli à Lausanne. Je remercie tout particulièrement Francesco Merlini et Alexia Grande.

A l'ensemble de l'équipe du service d'ophtalmologie du CHU de Pellegrin qui a travaillé sur ce projet, plus particulièrement Brigitte Gontier, Sandrine Buisson et Arnaud Garrigues, pour leur aide, leur efficacité et leur gentillesse.

Aux ophtalmologistes qui ont participé à ma formation, plus particulièrement le Dr San, le Dr Williamson, le Dr Aïlem, le Dr Schweitzer, le Dr Paya.

Au Docteur Hervé Robin : je te remercie infiniment de m'avoir accueilli à ta consultation et au bloc opératoire cet été de l'année 2011 ; tu m'a donné goût pour l'ophtalmologie, et je t'en suis extrêmement reconnaissant. Merci pour ton écoute, ton accompagnement et tes conseils pendant ces cinq années d'internat.

A mes co-internes de promotion : Quentin, Audrey, Marie Victoire et Hélène, avec qui j'ai partagé de grands moments.

Aux élèves orthoptistes pour leur aide au quotidien.

Aux équipes de cadres, d'infirmières, d'aides soignantes et de secrétaires avec qui j'ai travaillé pendant mon internat.

A l'ensemble de ma belle famille,

A l'ensemble de ma famille,

A mes grands-parents,

A ma Steph, ma Lili et mon Tatou,

A mes parents, pour leur amour et leur soutien indéfectible.

A Camille et Gabrielle, les amours de ma vie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION	12
LES RETINOPATHIES PIGMENTAIRES.....	12
<i>Hétérogénéité clinique.....</i>	<i>13</i>
<i>Hétérogénéité génétique.....</i>	<i>22</i>
<i>Hétérogénéité moléculaire.....</i>	<i>24</i>
<i>Thérapeutiques actuelles.....</i>	<i>27</i>
<i>Thérapeutiques d'avenir.....</i>	<i>29</i>
<i>Remodelage rétinien dans les rétinopathies pigmentaires.....</i>	<i>31</i>
LES PROTHESES RETINIENNES.....	33
<i>Généralités sur les voies visuelles, la phototransduction et la neurotransmission rétinienne.....</i>	<i>33</i>
<i>Notions d'électrostimulation rétinienne.....</i>	<i>36</i>
<i>Les implants rétiniens.....</i>	<i>41</i>
OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE	50
PATIENTS ET METHODES.....	51
<i>Contexte.....</i>	<i>51</i>
<i>Design de l'étude.....</i>	<i>51</i>
<i>Critères d'inclusion et d'exclusion.....</i>	<i>51</i>
<i>Le dispositif Argus II.....</i>	<i>52</i>
<i>Technique chirurgicale.....</i>	<i>53</i>
<i>Visites de suivi postopératoire.....</i>	<i>58</i>
<i>Effets indésirables.....</i>	<i>58</i>
<i>Mesure des seuils électriques de stimulation par électrodes.....</i>	<i>58</i>
<i>Evaluation de la position anatomique post opératoire de l'implant Argus II et des électrodes.....</i>	<i>61</i>
<i>Evaluation de la stabilité positionnelle de l'implant dans le temps.....</i>	<i>64</i>
<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>68</i>
RESULTATS.....	69
<i>Patients.....</i>	<i>69</i>
<i>Chirurgie.....</i>	<i>70</i>
<i>Variation de PIO.....</i>	<i>71</i>
<i>Effets secondaires.....</i>	<i>72</i>
<i>Mode de stimulation des implants.....</i>	<i>73</i>
<i>Données de seuil électrique, de distance électrode rétine et d'excentricité.....</i>	<i>73</i>
<i>Comparaison des implants fonctionnant en single et en quad.....</i>	<i>73</i>
<i>Relation seuil électrique et distance OCT électrode rétine.....</i>	<i>76</i>
<i>Relation seuil électrique et excentricité.....</i>	<i>79</i>
<i>Modèles multivariés linéaires mixtes.....</i>	<i>82</i>
<i>Données de rotation dans le temps.....</i>	<i>83</i>
DISCUSSION.....	85
CONCLUSION	99
REFERENCES	101

LISTE DES ABREVIATIONS

DMLA = dégénérescence maculaire liée à l'âge

ERG = électrorétinogramme

FO = fond d'œil

mC = milliCoulomb (le coulomb est l'unité internationale de charge électrique ; un coulomb correspond à la quantité d'électricité traversant la section d'un conducteur parcouru par un courant de 1 ampère pendant 1 seconde)

OCT = optical coherence tomography / tomographie à cohérence optique

PIO = pression intra oculaire

RP = rétinopathies pigmentaires

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation des cinq réponses physiologiques de la rétine à l'ERG. ...	16
Figure 2 : Réponses ERG scotopiques, mixtes et flicker dans les rétinopathies pigmentaires.....	17
Figure 3 : Dégénérescence neuronale rétinienne dans les rétinopathies pigmentaires.	32
Figure 4: Profil de stimulation bi phasique par série d'impulsions. Implant Argus II...	40
Figure 5 : Liste des principales prothèses visuelles en 2013.	42
Figure 6 : Description générale de l'implant ARGUS II. A. Partie implantable. B. Dispositif externe.	43
Figure 7 : Imagerie postopératoire grand champ d'un implant Argus II.	44
Figure 8 : Représentation schématique de l'implant ARGUS II et du mode de repérage des électrodes	45
Figure 9 : Mode de détermination de l'angle de résolution minimal théorique	46
Figure 10 : Description de l'implant Alpha-IMS	49
Figure 11 : Temps chirurgicaux, œil gauche, planche n°1.....	56
Figure 12 : Temps chirurgicaux, œil gauche, planche n°2.....	57
Figure 13 : Détermination de l'excentricité des électrodes.	61
Figure 14 : Mode de détermination OCT de la distance électrode-rétine.	63
Figure 15 : Illustration de l'inexactitude du choix de la tête du clou comme repère pour estimer le centre de l'orifice de passage du clou dans l'implant.	65
Figure 16 : Représentation schématique du mode de calcul de l'angle d'inclinaison théorique à partir de l'angle d'inclinaison mesuré.....	67
Figure 17 : Histogramme représentant la variation de PIO au cours du suivi, œil implanté vs œil controlatéral.....	71
Figure 18 : Représentation de la distance moyenne électrode rétine par implant, en groupant les implants par mode de stimulation (single vs quad).....	75
Figure 19 : Histogramme représentant les seuils moyens des électrodes collées, par intervalles d'excentricité.....	80
Figure 20 : Exemple d'une rotation de l'implant vers le bas au cours du temps.	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de gènes identifiés dans les rétinopathies pigmentaires	22
Tableau 2 : Comparaison des implants single vs quad en terme de seuil électrique, de distance OCT implant rétine, de centrage maculaire.	74
Tableau 3 : Comparaison du seuil électrique moyen des électrodes en fonction de la distance électrode rétine et du mode de stimulation.	76
Tableau 4 : Comparaison du seuil électrique moyen des électrodes maculaires collées et non collées pour les électrodes issues d'implants fonctionnant en single.....	77
Tableau 5 : Association entre seuil électrique et distance OCT électrode rétine, par modèles linéaires mixtes.	78
Tableau 6 : Comparaison du seuil électrique moyen des électrodes maculaires et extra maculaires, en fonction du type de stimulation.	79
Tableau 7 : Association entre seuil électrique et excentricité des électrodes, par modèles linéaires mixtes :.....	81
Tableau 8 : Modèles multivariés linéaires mixtes.	82

INTRODUCTION

LES RETINOPATHIES PIGMENTAIRES

Décrites pour la première fois par le Néerlandais Frantz Donders en 1855, les rétinoopathies pigmentaires (RP) sont un groupes d'affections dégénératives héréditaires de la rétine externe, résultant d'une atteinte primitive du couple cellulaire « épithélium pigmentaire – photorécepteurs » avec perte progressive de la fonction visuelle.

Dans la plupart des cas, la dégénérescence concerne primitivement les bâtonnets puis secondairement les cônes : on parle de *rod-cone dystrophy*. Certaines formes cliniques entraînent primitivement une atteinte des cônes suivie d'une atteinte des bâtonnets : on parle alors de *cone-rod dystrophy*.

Elles représentent la première cause de cécité d'origine héréditaire dans les pays industrialisés, avec une prévalence dans le monde estimée à 1/4000 (1–4).

Les rétinoopathies pigmentaires peuvent être isolées (RP non syndromiques) ou s'intégrer dans un tableau systémique plus large impliquant des anomalies sur d'autres organes (RP syndromiques, comprenant une trentaine de syndromes différents).

Les RP se caractérisent par une grande hétérogénéité à la fois dans le mode de présentation clinique, dans les mécanismes génétiques et les bases moléculaires impliqués.

Hétérogénéité clinique

Les rétinopathies pigmentaires présentent une grande variabilité dans l'âge de début de la maladie, la présentation clinique au fond d'œil, la cinétique évolutive.

La notion d'aggravation progressive des symptômes et des examens de suivi est un critère indispensable, signant le caractère évolutif de l'affection dégénérative.

SIGNES FONCTIONNELS

L'âge de début est variable : les premiers symptômes (héméralopie et rétrécissement concentrique du champ visuel) apparaissent dans la première ou seconde décennie. On distingue cependant des formes à début précoce, entre 2 et 5 ans, qui sont à rapprocher des amauroses congénitales de Leber, ainsi que des formes à début tardif, après 40-50 ans.

L'héméralopie (cécité nocturne) est l'un des premiers symptômes à apparaître dans l'évolution de la maladie, traduisant l'atteinte des bâtonnets responsables de la fonction scotopique. L'héméralopie n'est pas pathognomonique de la rétinopathie pigmentaire, car présente dans d'autres cas de malvoyance d'origine congénitale (*Congenital stationary night blindness*, albinisme oculo-cutané) ou acquise (inflammatoire avec notamment la *Birdshot chorio retinopathy*).

La réduction concentrique du champ visuel est d'installation insidieuse et évolue progressivement sur plusieurs années. L'atteinte scotomateuse est généralement plus précoce en moyenne périphérie, prédomine dans le champ visuel supérieur, est bilatérale et symétrique. Les patients peuvent ne pas ressentir de handicap dans leurs activités quotidiennes jusqu'à un rétrécissement des 50° centraux (5).

L'acuité visuelle est habituellement préservée dans les stades débutants. Les patients peuvent perdre jusqu'à 90% des cônes fovéaux avant d'avoir une baisse d'acuité visuelle (6). L'atteinte de la vision centrale survient généralement dans les stades avancés de la maladie, mais peut survenir plus tôt en cas d'œdème maculaire

cystoïde, de membrane épi maculaire, d'atrophie maculaire dans les formes *cone-rod dystrophy*.

La vision des couleurs peut être normale ou présenter dans les cas avancés une dyschromatopsie acquise d'axe bleu jaune (déficit des cônes S / tritanopie acquise). La présence d'une dyschromatopsie acquise d'axe rouge vert traduit l'atteinte maculaire dégénérative. L'œdème maculaire cystoïde ne semble pas avoir d'influence sur la vision des couleurs (7).

La photophobie et les photopsies sont fréquemment rapportées par les patients.

SIGNES CLINIQUES

L'acuité visuelle varie de 10/10 à absence de perception lumineuse, fonction de l'âge de début de la maladie, de la durée d'évolution, du mode de transmission et du type de mutation. Elle est habituellement conservée jusqu'aux stades avancés de la maladie, parfois majorée par la présence d'une cataracte, d'une membrane épi maculaire ou d'un œdème maculaire cystoïde.

Les données réfractives rapportent une incidence plus grande de myopie et/ou astigmatisme que dans la population générale. Sur 268 yeux atteints de RP, *Sieving et al.* ont retrouvé 75% de cas de myopie, avec une erreur sphérique significativement plus forte que dans la population générale. Les patients dont le mode de transmission est lié à l'X sont significativement plus myopes que les autres patients RP. Un astigmatisme de plus de 0,5 dioptrie est retrouvé dans 47% des yeux (8).

L'examen du segment antérieur retrouve classiquement une cataracte sous capsulaire postérieure chez près de 40 à 50% des patients atteints de RP isolée ou syndromique (9–11).

L'examen du segment postérieur retrouve dans les cas avancés les signes cardinaux de la RP : un rétrécissement diffus du calibre artériolaire rétinien, une décoloration grisâtre de la moyenne périphérie rétinienne avec migration pigmentaires en ostéoblastes, une papille d'allure cireuse, une atrophie maculaire.

Les cas débutants peuvent présenter un fond d'œil normal ou de discrètes modifications telles qu'un discret rétrécissement artériolaire, une décoloration grisâtre de l'épithélium pigmentaire en moyenne périphérie rétinienne sans migration pigmentaire, de fins dépôts blanchâtres punctiformes intra rétiens.

L'atténuation du calibre vasculaire est significativement corrélée à la fonction visuelle (12).

En histologie, les migrations pigmentaires correspondent à des cellules de l'épithélium pigmentaire qui migrent dans la rétine interne en réponse à la dégénérescence des photorécepteurs, formant des couches épithéliales autour des vaisseaux rétinien et près de la membrane limitante interne (13).

L'aspect cireux de la papille est lié à une fibrose gliale ; peuvent être également observé des drusen papillaires (14,15) et des hamartomes astrocytaires (16,17).

DONNEES PARA CLINIQUES

L'électrorétinogramme (ERG) full field est un examen objectif permettant de tester de manière isolée le fonctionnement des bâtonnets (réponse scotopique) et des cônes (réponse photopique), utile au diagnostic positif dans les formes débutantes.

Deux ondes sont identifiées pour les réponses photopiques et scotopiques : l'onde a correspondant à une hyperpolarisation des photorécepteurs, et l'onde b, correspondant à une dépolarisation des couches internes de la rétine. Les amplitudes et temps de culmination sont mesurés.

Il est possible de distinguer 3 stades ERG :

- *stade débutant* : l'ERG met en évidence une atteinte de l'onde a et de l'onde b prédominant dans les conditions scotopiques avec une fonction photopique préservée.

- *stade moyen* : la réponse scotopique est plate, la réponse photopique altérée.
- *stade avancé* : les réponses scotopique et photopique sont éteintes.

L'ERG permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte (l'amplitude de l'onde b est corrélée avec l'acuité visuelle (18)), de suivre l'évolution de la maladie (19), de donner un pronostic visuel, et d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques (20–22).

Dans le cadre du dépistage familial, *Berson et al.* précisent que les enfants de 6 ans ou plus sans anomalie ERG ne développeront pas de rétinopathie pigmentaire dans le temps (23).

L'ERG multifocal teste les 30° centraux et est significativement corrélé à la fonction maculaire (24).

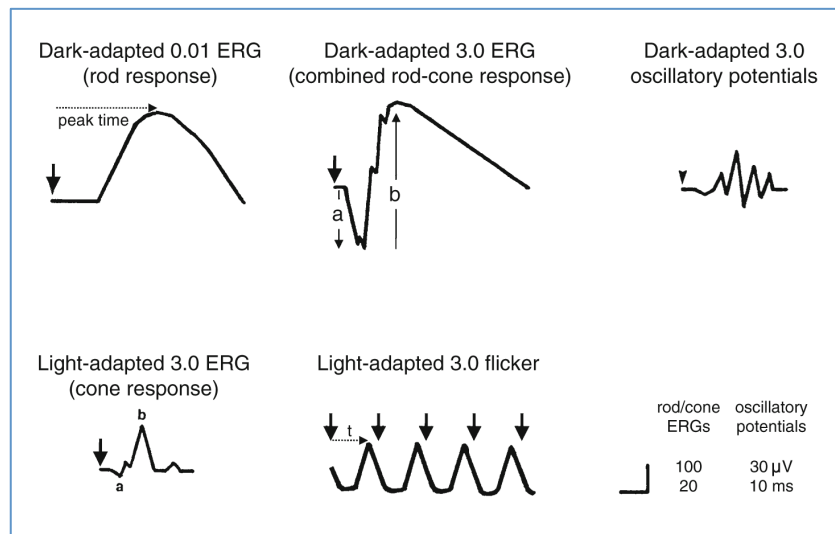


Figure 1 : Représentation des cinq réponses physiologiques de la rétine à l'ERG.

D'après Mamor et al. (25)

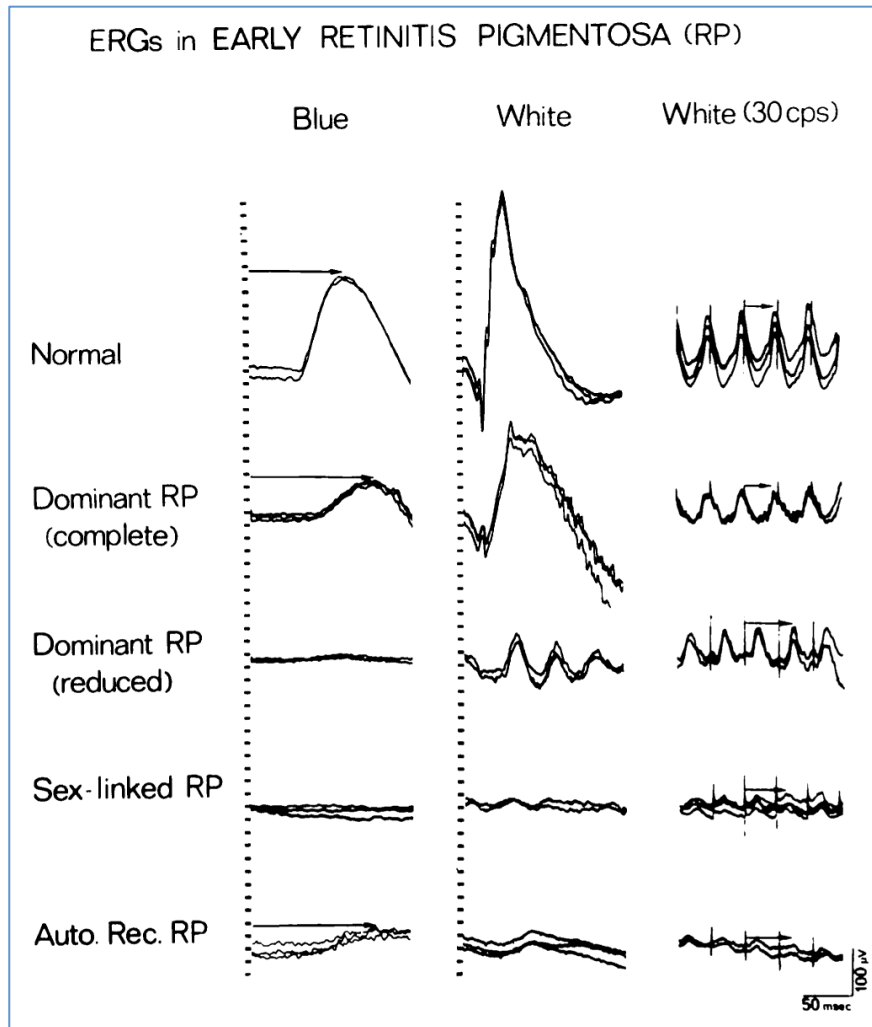


Figure 2 : Réponses ERG scotopiques, mixtes et fliker dans les rétinoopathies pigmentaires.

D'après Berson et al. (19)

Le champ visuel (statique ou cinétique) permet d'apporter des arguments pour le diagnostic positif en mettant en évidence une atteinte scotomateuse périphérique annulaire. Il est un élément important dans le suivi de la maladie et dans l'évaluation de l'efficacité de thérapeutique.

Il permet, associé aux chiffres d'acuité visuelle, de définir le stade OMS de déficience visuelle (<http://www.snof.org/public/conseiller/malvoyance-et-handicaps-visuels>).

L'OCT maculaire est un examen non invasif particulièrement utile dans le diagnostic et le suivi. De multiples paramètres OCT sont corrélés à la fonction maculaire : l'épaisseur rétinienne des 1000 µm centraux (26), l'intégrité de l'ellipsoïde (27), l'intégrité de la membrane limitante externe (28), intégrité de la zone interpapillomaculaire (29). Il permet de dépister les cas d'œdème maculaire cystoïde et de suivre l'efficacité des thérapeutiques anti œdémateuses (30).

L'angiographie rétinienne à la fluorescéine est d'un intérêt limité dans les cas de RP depuis l'avènement de l'OCT.

L'auto-fluorescence rétinienne permet de mettre en évidence l'accumulation de lipofuschine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire et de suivre l'évolution de l'atrophie rétinienne externe.

FORMES CLINIQUES

SELON L'ASPECT DU FOND D'ŒIL

La RP sectorielle a été décrite par *Bietti* en 1937. L'atteinte est bilatérale et ne touche qu'un ou deux quadrants rétiniens. L'atteinte est très lentement évolutive, l'ERG sub-normal et les déficits campimétriques limités aux zones impliquées (31,32).

La RP unilatérale : l'atteinte ne concerne qu'un seul des deux yeux : l'un présente tous les signes de RP ; l'autre est totalement sain et cela pendant une période d'au moins 5 ans. Un aspect de RP unilatéral doit faire éliminer en premier lieu une cause infectieuse, inflammatoire, vasculaire.

La RP sans pigment ou pauci-pigmentaire : l'absence de pigment au fond d'œil doit faire éliminer les diagnostics différentiels (sus cités) et une cécité congénitale nocturne stationnaire.

La rétinopathie ponctuée albescente : les signes fonctionnels sont les mêmes que la RP, sauf que le fond d'œil ne retrouve pas de migration pigmentaire mais de nombreux petits points blancs disséminés sur l'ensemble de la rétine, excepté la macula. Cette dystrophie a transmission autosomique récessive présente les mêmes caractéristiques à l'ERG que la RP. Elle est à différentier du *fundus albipunctatus cum hemeralopia*, caractérisée par une cécité nocturne stationnaire, non évolutive, avec le même aspect de points blancs disséminés.

CONE ROD DYSTROPHY :

La dégénérescence touche primitivement les cônes, suivie de l'atteinte des bâtonnets. Les signes fonctionnels sont donc initialement une atteinte de la vision centrale avec baisse d'acuité visuelle, trouble de la vision des couleurs, une photophobie, puis secondairement une réduction concentrique du champ visuel et une héméralopie. Elles sont généralement isolées mais peuvent être syndromiques, notamment dans le cas du syndrome de Bardet-Biedl et l'ataxie spinocérébelleuse de type 7. L'ERG retrouve une atteinte préférentielle de la réponse photopique.

FORMES SYNDROMIQUES

Le syndrome de Usher associe rétinopathie pigmentaire et surdité neurosensorielle, et est la plus fréquente des formes syndromiques, représentant 12% des cas de RP toutes formes confondues (4). La transmission se fait sur le mode autosomique récessif. Trois formes cliniques sont décrites. Dans le type I, les patients sont atteints d'une surdité congénitale profonde, d'une aréflexie vestibulaire et un début de la RP dans la première décennie de vie. Les patients porteurs du type II ont une surdité congénitale modérée à sévère, une fonction vestibulaire normale et un début de la RP dans la deuxième décennie de vie. Le type III se caractérise par une apparition progressive et variable de la surdité, l'atteinte vestibulaire et oculaire (33).

Le syndrome de Bardet-Biedl, retrouvé dans 5% des cas de RP (4,34). Il comprend l'association variable de six caractéristiques principales : une RP, une obésité, un retard mental, un hypogonadisme, une polydactylie et une atteinte rénale. Peuvent s'y associer un retard de croissance, un trouble du langage, des anomalies

dentaires, une ataxie, des troubles olfactifs, un diabète, une cardiopathie congénitale (35).

D'autres syndromes sont décrits, associant l'atteinte oculaire à d'autres atteintes d'organes : citons le syndrome de Senior Loken, de Joubert, de Meckel Gubler, d'Alström...

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

CHOROIDEREMIE :

Dystrophie chorioretinienne liée à l'X (gène CMH) elle touche primitivement la choroïde et l'épithélium pigmentaire rétinien. Les hommes sont atteints, les femmes sont conductrices. Les symptômes comprennent une nyctalopie, une réduction concentrique du champ visuel et une baisse d'acuité visuelle aux stades terminaux. L'aspect au fond d'œil retrouve des patches d'atrophie chorioretinienne focaux dans la région équatoriale, patches qui s'étendent vers le pôle postérieur et deviennent confluent. Aux stades terminaux, la sclérotique devient visible à travers les zones d'atrophies de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire. La probabilité d'une femme conductrice de transmettre la mutation est de 50% (36).

AMAUROSE CONGENITALE DE LEBER

Dystrophie rétinienne très sévère, survenant avant la première année de vie, diagnostiquée devant des signes de malvoyance (nystagmus, photophobie, signe digito-oculaire, absence de fixation ou de poursuite oculaire). Le fond d'œil est souvent peu altéré lors du diagnostic, se modifiant dans les premières années de vie. L'ERG confirme le diagnostic en montrant une extinction des réponses photopiques et scotopiques.

ATROPHIE GIREE DE LA CHOROIDE ET DE LA RETINE

Dystrophie autosomique récessive, se caractérisant au fond d'œil par des zones d'atrophie de la rétine et de la choroïde en moyenne périphérie, devenant coalescents, et s'étendant vers le pôle postérieur. Une élévation du taux plasmatique d'ornithine est associée (37)

Il faut également citer les cas de rétinopathie partageant certaines manifestations fonctionnelles et cliniques de la RP mais d'origine non génétique : rétinopathies iatrogènes (38), inflammatoire (uvéïtes/vascularites), auto immune (non paranéoplasiques et les *cancer associated retinopathy (CAR)* et *melanoma associated retinopathy (MAR)*).

Hétérogénéité génétique

La plupart des cas de RP sont monogéniques, transmises sur le mode mendélien, mais il existe une grande variabilité génétique. Les gènes impliqués sont liés à un seul mode de transmission (AD, AR, LX), excepté pour de rares gènes qui sont impliqués dans des formes autosomiques dominantes et récessives (*NRL*, *RP1*, *RHO*).

Environ 45% des cas sont sporadiques (absence d'antécédent familial) et 55% ont une histoire familiale de RP. Les modes de transmission se répartissent de la manière suivante : le mode autosomique dominant est retrouvé dans 30 à 40 % des cas, le mode autosomique récessif dans 50 à 60 % des cas, et le mode lié à l'X dans 5 à 15 % des cas (1–3). Des modes de transmission non mendéliens tels que des mutations de l'ADN mitochondrial (39) et des formes digéniques (40) ont également été décrites.

En 2016, le nombre de gènes identifiés se répartit de la manière suivante :

ROD CONE DYSTROPHY	Nb de gènes identifiés
<i>autosomique dominant</i>	22
<i>autosomique récessif</i>	36
<i>lié à l'X</i>	2
CONE ROD DYSTROPHY	
<i>autosomique dominant</i>	5
<i>autosomique récessif</i>	14
<i>lié à l'X</i>	0
Syndrome de BARDET BIEDL	
<i>(autosomique récessif)</i>	17
Syndrome de USHER	
<i>(autosomique récessif)</i>	13
Amaurose Congénitale de LEBER	
<i>autosomique dominant</i>	1
<i>autosomique récessif</i>	12

Tableau 1 : Nombre de gènes identifiés dans les rétinoopathies pigmentaires

(D'après RETNET, <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#B-diseases>)

La complexité génétique des RP s'explique notamment par:

- ***l'hétérogénéité des loci*** : plusieurs mutations sur des gènes différents entraînent le même phénotype (cf. figure X) (41).
- ***l'hétérogénéité allélique*** : plusieurs mutations sur le même gène induisent le même phénotype. Par exemple, plus de 100 mutations du gène de la rhodopsine (RHO) ont été identifiées (41).
- ***l'hétérogénéité phénotypique*** : la sévérité clinique et le phénotype sont variables entre deux patients porteurs de la même mutation (41)
- ***les désordres alléliques*** : différentes mutations du même gène peuvent induire des pathologies différentes. Par exemple, différentes mutations du gène de la rhodopsine (RHO) peuvent entraîner une RP autosomique dominante, une RP autosomique récessive, ou une cécité nocturne congénitale stationnaire (41).

Hétérogénéité moléculaire

La biologie moléculaire adaptée au RP a pour but de découvrir les gènes dans lesquels surviennent les mutations causales, et de comprendre le rôle des protéines traduites à partir de ces gènes dans le métabolisme rétinien.

Les principaux gènes mutés et leurs protéines peuvent être classés en fonction de leur rôle dans le métabolisme des bâtonnets (34) :

- **Cascade de la photo transduction :**
 - *RHO*, rhodopsin (photo-pigment des bâtonnets)
 - *PDE6A* & *PDE6B*, sous unités α et β de la phosphodiésterase des bâtonnets GMPc dépendante
 - *CNGA1* & *CNGB1*, sous unités α et β du canal cathionique bâtonnets GMPc dépendant
 - *SAG*, arrestin (désactivation de la rhodopsine)
- **Métabolisme de la vitamine A :**
 - *ABCA4*, ATP binding cassette protein A4 (enzyme membranaire)
 - *RLBP1*, retinaldehyde binding protein
 - *REP65* (enzyme de la vitamine A)
 - *LRAT*, lecithin retinol acetyltransferase (synthèse d'ester de la vitA)
 - *RGR*, RPE-vitA G-protein coupled receptor
- **Cytosquelette des bâtonnets :**
 - *RDS*, pèripherine (membrane des segments externes des bâtonnets)
 - *ROM1* (protéine des segments externes des bâtonnets)
 - *FSCN2*, fascine (protéine liant l'actine)
 - *TULP1*, tubby-like protein 1
 - *CRB1*, crumbs homologue (protéine transmembranaire de jonction)
 - *RP1*, microtubule-associated protein (formation et stabilisation)

- **Signalisation, interaction entre cellules et interaction synaptique :**
 - *SEMA4A*, semaphorin B (protéine transmembranaire immunitaire)
 - *CDH23*, cadhérine 23 (protéine d'adhésion)
 - *PCDH15*, protocadhérine 15 (récepteur d'adhésion)
 - *USH1C*, Usher's syndrome type 1C
 - *USH2A*, Usher's syndrome type 2A
 - *MASS1*, monogenic adigenic seizure susceptibility
 - *USH3A*, Usher's syndrome type 3A
 - *RP2*, plasma membrane associated protein

- **Epissage :**
 - *PRPF31*, precursor mRNA processing factor 3
 - *PRPF8*, precursor mRNA processing factor 3
 - *PRPF3*, precursor mRNA processing factor 3
 - *RP9*, PIM1-associated protein

- **Transport de protéines intra cellulaires :**
 - *MYO7A*, myosin 7A (protéine de mobilité du mélanosome)
 - *USH1G*, Usher's syndrome type 1G

- **Maintient de la fonction cellulaire ciliaire :**
 - *BBSA*, Bardet-Biedl syndrome 1
 - *BBS2*, Bardet-Biedl syndrome 2
 - *ARL6*, APD-ribosylation factor like 6
 - *BBS4*, Bardet-Biedl syndrome 4
 - *BBS5*, Bardet-Biedl syndrome 5
 - *MKKS*, McKusick-Kaufman syndrome
 - *BBS7*, Bardet-Biedl syndrome 7
 - *TTC8*, tetratricopeptide repeat domain 8
 - *PTHB1*, parathyroid hormone-responsive B1 gene
 - *RPGR*, (transport de protéines dans le cil)

- **Régulation du pH :**
 - *CA4*, carbonic anhydrase 4 (équilibre dioxyde de carbone/bicarbonates)

- **Phagocytose :**
 - *MERTK*, mer tyrosine kinase proto-oncogene (récepteur épithélial pigmentaire impliqué dans la phagocytose des segments externes)

- **Autres :**
 - *CERKL*, ceramide kinase like (enzyme de conversion du ceramide)
 - *IMPDH1*, inosine-5' monophosphate dehydrogenase type I (synthèse de nucléotide guanine)
 - *BBS10* Bardet-Biedl syndrome 10

Thérapeutiques actuelles

PROTECTION SOLAIRE

L'intérêt d'une limitation de l'exposition à la lumière a été étudié chez un modèle de souris transgéniques exprimant une rhodopsine mutée. Les rétines des souris exposée à une stimulation lumineuse cyclique avaient une perte en photorécepteurs majorée par rapport aux souris non exposée à la lumière (42). Il semble qu'aucune étude sérieuse chez l'homme n'ait tenté de confirmer ces résultats. Le port de filtres oranges jaunes diminue la photophobie (43).

SUPPLEMENTATIONS MEDICAMENTEUSES

Supplémentation en vitamine A (vitamine A palmitate) : Berson et al. en 1993 ont mis en évidence l'intérêt d'une supplémentation vitaminique A dans la prise en charge des rétinopathies pigmentaires (22). Une dose journalière de 15000 UI de vitamine A diminuait de façon significative le déclin des amplitudes à l'ERG ($p=0,01$), alors qu'une supplémentation journalière en vitamine E de 400 UI semblait accélérer la dégradation de l'ERG ($p=0,04$). Le béta carotène n'est pas un substitut correct de la vitamine A.

Supplémentation en DHA (acide docosahexaénoïque) : le DHA est un oméga 3 présent en grande quantité dans les membranes cellulaires des segments externes des photorécepteurs (44). Deux essais en 2004 ont testé l'intérêt d'une supplémentation journalière de 400 mg de DHA (45) et de 1200 mg de DHA associée à une supplémentation de journalière de 15000 UI de vitamine A (46) dans le ralentissement de la dégradation de l'ERG. Aucune efficacité n'a été mise en évidence. Cependant, une analyse de sous groupe concernant les patients naïfs de toute supplémentation a retrouvé un ralentissement significatif de la dégradation du champ visuel et de l'ERG pendant les 2 premières années chez les patients supplémentés en DHA + vitamine A versus ceux supplémentés en vitamine A seule (47). En 2015, Hoffman et al ont testé l'efficacité d'une supplémentation journalière de 30 mg/kg de DHA chez des sujets atteints de RP liée à l'X : ils ont mis en évidence un ralentissement significatif de la dégradation des seuils d'adaptation à l'obscurité et de la sensibilité campimétrique (48).

PRISE EN CHARGE DES COMORBIDITES OCULAIRES

Chirurgie de la cataracte : l'extraction du cristallin avec mise en place d'un implant de chambre postérieure est indiquée chez les patients présentant une baisse de vision en lien avec une opacité cristallinienne. L'acuité visuelle s'améliore de manière significative chez les patients présentant une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/200 ; le bénéfice est moindre pour les patients avec acuité inférieure ou égale à 20/400 du fait de l'atrophie maculaire évoluée. L'acuité visuelle finale est significativement corrélée à la valeur du déficit moyen campimétrique et à la présence d'une ligne ellipsoïde d'allure normale à l'OCT. L'opacification capsulaire postérieure survient dans plus de 80% des cas en post opératoire, avec 40 à 50 % de nécessité de recourir à une capsulotomie postérieure au laser Nd :YAG (49,50). Il semblerait que les implants acryliques entraînent moins d'opacification capsulaire postérieure à 12 mois que les implants en PMMA ou en silicone (53% versus 90% respectivement) (51). Il ne semble pas exister de données justifiant le choix d'un implant jaune plutôt que blanc dans ces yeux.

Œdème maculaire cystoïde : facilement mis en évidence grâce à l'OCT, sa chronicité accélère l'évolution vers l'atrophie maculaire et nécessite une prise en charge efficace. Le traitement de référence est l'acétazolamide per os (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) qui a prouvé son efficacité dans la réduction de l'œdème et l'amélioration de l'acuité visuelle. Une posologie journalière entre 250 et 500 mg est suffisante (30,52).

Le dorzolamide par voie topique ne permet pas d'améliorer l'acuité visuelle dans les cas d'OMC (53). La corticothérapie intra vitréenne paraît être efficace dans certains cas réfractaires à l'acétazolamide (54) tout comme les anti-VEFG intra vitréens (55).

Thérapeutiques d'avenir

TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

La thérapie génique a pour objectif de remplacer un allèle muté dans un tissu cible, en introduisant dans la cellule la version non mutée du gène, via un vecteur viral. Dans les cas de transmission autosomique récessive, les mutations génétiques impliquées entraînent généralement une perte de fonction de la protéine. L'introduction de la copie normale du gène au sein du tissu malade a pour but d'induire la production de la protéine normale par ce dernier. Dans les cas de transmission autosomique dominante, les mutations entraînent la production de protéines toxiques pour la cellule (mutation gain de fonction). L'une des voies de thérapie génique est de rendre le gène muté silencieux par l'utilisation de ribosyme ou d'ARNsi, permettant à la protéine de l'allèle sain de prendre le relais. Ce type de traitement est à l'étude chez l'animal.

Certains traitements pharmacologiques peuvent jouer sur une voie biochimique d'intérêt, limitant les conséquences de la mutation princeps. Les inhibiteurs des canaux calciques ont été étudiés sur plusieurs modèles animaux avec des résultats contradictoires (56,57).

RALENTIR LA DEGENERESCENCE DES PHOTORÉCEPTEURS

Dans le cadre des RP, la mort cellulaire des bâtonnets est le plus souvent liée à une activation de l'apoptose ; elle peut être également liée à un déficit en facteurs cellulaires normalement produits et permettant sa survie comme c'est le cas pour les cônes qui dégènèrent suite à la disparition d'un facteur de croissance produit par les bâtonnets (58,59).

Une voie thérapeutique possible consiste à apporter des facteurs de croissance pour ralentir la dégénérescence des photorécepteurs. Plusieurs facteurs de croissance ont montré un intérêt sur des modèles animaux : le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) (60), le *glial-derived neurotrophic factor* (GDNF) (61), la *cardiotrophin-1*, le *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) (60) et le *fibroblast growth factor* (bFGF) (62). Le CNTF a été étudié chez l'homme chez 36 patients pendant 4 ans (dispositif intra vitréen relargant du CNTF) et a montré un effet délétère sur la sensibilité campimétrique avec une dégradation plus rapide du champ visuel que

dans le groupe placebo, et aucune amélioration en termes d'acuité visuelle, de champs visuel ou de modification structurelle rétinienne à l'OCT (63).

Le blocage des voies de l'apoptose a été étudié chez l'animal (64,65).

RESTAURATION DE LA FONCTION VISUELLE

La perte des neurones des voies visuelles étant irréversible, les voies de restauration consistent soit en l'apport de cellules/tissu pour remplacer les cellules détruites, soit en la stimulation électrique des voies visuelles via des prothèses implantables.

De nombreux travaux ont étudié l'intérêt des greffes de rétine fœtale (66), d'épithélium pigmentaire chez l'animal (67–69) et chez l'homme (70), de photorécepteurs ou de cellules souches rétinienne (71,72).

Les prothèses rétinienne font l'objet d'un chapitre spécifique.

Remodelage rétinien dans les rétinopathies pigmentaires

La RP conduit à une dégénérescence de la rétine externe, avec disparition progressive de l'épithélium pigmentaire et de la couche des photorécepteurs. La rétine interne se retrouve alors dans un état de déafférentation, privée de toute stimulation synaptique par les bâtonnets et les cônes.

Cette déafférentation de la neurorétine est à l'origine d'un remodelage tant au niveau cellulaire que moléculaire, avec dégénérescence progressive des neurones de la rétine interne (73).

Marc, Jones et al. (73,74) décrivent trois phases dans ce remodelage rétinien (Figure 3):

- **phase I** : stade pré-dégénératif, marqué par la présence de marqueurs de stress des photorécepteurs : modification de leur terminaisons synaptiques avec création d'extensions au niveau de la couche des cellules ganglionnaires ; rétraction secondaire de ces extensions avant la mort cellulaire ; migration de bâtonnets dans les couches nucléaires internes permettant leur survie.
- **phase II** : la perte progressive des photorécepteurs est accompagnée par un remodelage glial de la couche nucléaire externe, via les cellules de Müller, comblant les espaces morts, et responsables d'un « joint glial » (non cicatriciel) séparant la neurorétine de la couche résiduelle épithéliale pigmentaire.
- **phase III** : phase prolongée de remodelage neural, glial et vasculaire au sein de la neurorétine, faisant intervenir une trentaine de processus différents. Les cellules de Müller s'hypertrophient et migrent, modifiant l'architecture laminaire de la rétine. Les cellules de l'épithélium pigmentaire envahissent la rétine, parfois accompagnées de vaisseaux choroïdiens. Les cellules amacrines migrent dans la couche des cellules ganglionnaires et participent à la formation de *microneuromas* (= enchevêtrements de dendrites de cellules amacrines, bipolaires et ganglionnaires, d'un diamètre de 20 à 100

µm) . Les connexions synaptiques sont totalement désorganisées, avec parfois contact synaptique entre cellules de même type (cellules amacrines, cellules ganglionnaires). De nouvelles extensions neuronales anarchiques se forment, issues des cellules amacrines et ganglionnaires, parcourant de grandes distances au sein du tissu rétinien, préférentiellement sous le joint glial, et correspondant selon *Marc et al.* à un véritable re-câblage (*rewiring*) de la rétine (73). L'organisation cellulaire neuronale en réseau de la rétine interne est complètement modifiée ; la mort neuronale se poursuit.

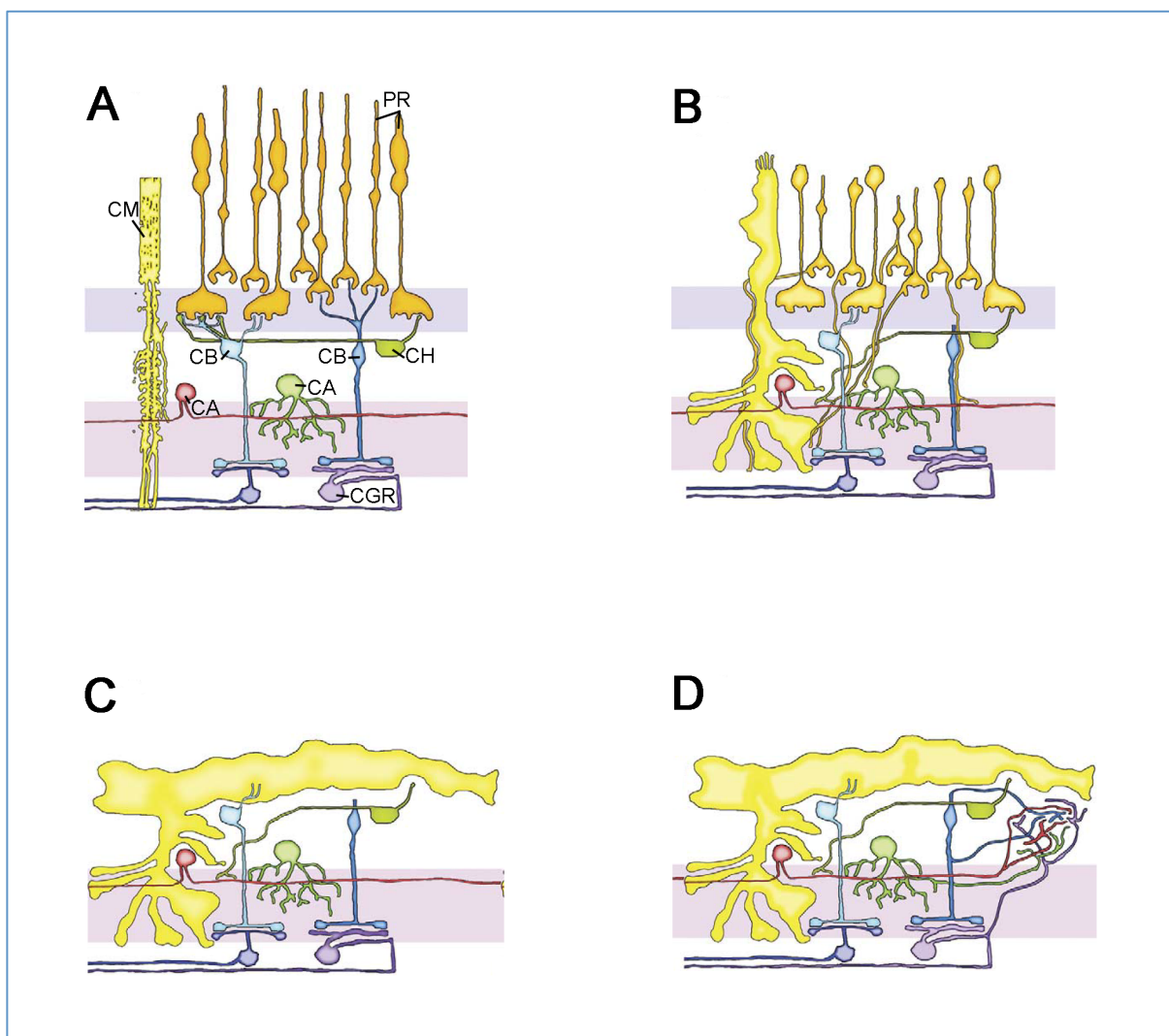


Figure 3 : Dégénérescence neuronale rétinienne dans les rétinoopathies pigmentaires.

A. Rétine saine (CA = cellule amacrine, CB = cellule bipolaire, CGR = cellule ganglionnaire, CH = cellule horizontale, CM = cellule de Müller, PR = photorécepteurs). **B.** Dégénérescence stade I. **C.** Dégénérescence stade II. **D.** Dégénérescence stade III.

D'après Jones et al. (73)

LES PROTHESES RETINIENNES

Généralités sur les voies visuelles, la phototransduction et la neurotransmission rétinienne

Les voies visuelles peuvent être simplifiées en une chaîne de trois neurones transportant l'information visuelle des photorécepteurs (siège de la phototransduction) au cortex visuel (siège de l'intégration). Le premier neurone en relais du photorécepteur est la cellule bipolaire, en connexion synaptique avec la cellule ganglionnaire (2^{ème} neurone) dont l'axone forme la fibre visuelle qui via le nerf optique et le tractus optique rejoint le ganglion géniculé latéral dans le tronc cérébral. Le 3^{ème} neurone prend le relais du ganglion géniculé latéral au cortex visuel via les radiations optiques pour transmettre l'information visuelle.

La phototransduction est la réaction rétinienne biochimique qui converti l'information lumineuse physique (photons) en une information électrique, transmise par les voies visuelles afférentes au cortex visuel pour y être intégrée.

Les segments externes des cônes et bâtonnets sont le site de cette phototransduction ; d'une taille d'environ 40 µm, ils comprennent de nombreux disques membranaires espacés de 28 nm, indépendants de la membrane cellulaire pour les bâtonnets, extensions de cette dernière pour les cônes.

C'est à la surface de ces disques que l'on retrouve les photo-pigments visuels, d'une densité de 25 000 molécules de pigments par micron. Ces photo-pigments, dénommés *rhodopsine* pour les bâtonnets et *iodopsine* pour les cônes sont composés de 2 parties : une protéine membranaire, l'*opsine*, et un chromophore, le *11-cis rétinol*, contenu au centre de l'opsine.

Lorsqu'un photon vient percuter le photo-pigment, l'énergie absorbée fait passer le 11-cis rétinol dans sa forme *tout trans*, hydrolysant la liaison entre l'opsine et le tout-trans rétinol. La rhodopsine activée interagit avec une autre protéine membranaire, la *transducine*, à son tour activée (via le GTP), permettant la levée d'inhibition de la phosphodiesterase GMPc dépendante, protéine effectrice de la phototransduction. Le taux de GMPc diminue, limitant ainsi l'ouverture des canaux cationiques GMPc dépendants, responsables du courant d'obscurité, au niveau de la

membrane cellulaire. Les 3 molécules de la photo-transduction (rhodopsine, transducine et phosphodiesterase) sont recyclées par des voies métaboliques non abordées ici.

Le courant d'obscurité correspond à un flux ionique entrant (90% d'ions Na^+ et 10% d'ions Ca^{2+}) permanent en l'absence de toute stimulation lumineuse, sous dépendance de canaux ioniques GMPc dépendants. Ce flux entrant est contre balancé par des canaux modulant l'entrée de quatre Na^+ et la sortie d'un Ca^{2+} et d'un K^+ .

La fermeture de ce courant d'obscurité est responsable d'une chute de la concentration cellulaire en Ca^{2+} et d'un passage de l'état dépolarisé à l'état hyperpolarisé du photorécepteur. Cette hyperpolarisation a comme conséquence directe l'arrêt de la libération de glutamate au niveau de la synapse photorécepteur.

Dans le cas des RP, la dégénérescence du couple photorécepteur-épithélium pigmentaire ne permet pas d'initier la phototransduction.

La neurotransmission rétinienne fait directement suite à la phototransduction.

Le circuit des cônes : certaines cellules bipolaires ne sont en lien qu'avec des cônes : on parle alors de *cellules bipolaires à cônes*, qui peuvent être regroupées en deux classes en fonction de leur récepteurs membranaires : les cellules bipolaires à cônes *ON* qui possèdent des récepteurs mGluR6 et se dépolarisent à la lumière, et les cellules bipolaires à cônes *OFF*, qui possèdent des récepteurs kainate et s'hyperpolarisent à la lumière. Chaque cône est en relation avec un couple de cellules bipolaires ON et OFF, lui-même en relation avec d'autres cônes via les *cellules horizontales*, créant ainsi un champ récepteur de cônes connectés directement ou indirectement à chaque couple de cellules bipolaires. Cette dualité ON/OFF permet de moduler l'information issue des cônes en fonction de la zone illuminée du champ récepteur du couple de cellules bipolaires. La connexion cellules bipolaires-cellules ganglionnaires est uniquement excitatrice, avec la dualité ON/OFF conservée à ce niveau : les cellules bipolaires ON vont être en synapse avec des cellules ganglionnaires ON, qui vont augmenter la fréquence de leur potentiels d'action lorsque leur champ récepteur est illuminé, et les cellules bipolaires OFF en lien avec des cellules ganglionnaires OFF qui vont ralentir la fréquence de leurs potentiels d'action lorsque leur champ récepteur est dans l'obscurité.

Le circuit des bâtonnets : chaque bâtonnet est connecté à un seul type de cellule bipolaire : les cellules bipolaires à bâtonnets, avec comme médiateur le glutamate, libérée dans les conditions scotopiques. La phototransduction entraîne une hyperpolarisation responsable d'une diminution de la libération de glutamate avec dépolarisation de la cellule bipolaire à bâtonnet impliquée (inversion des réponses membranaires entre bâtonnets activés et cellules bipolaires à bâtonnets activées). Les cellules bipolaires des bâtonnets sont en relation indirecte avec les cellules ganglionnaires par l'intermédiaire des cellules amacrines qui jouent le rôle d'interneurones. Les cellules amacrines vont se connecter soit directement à des cellules ganglionnaires OFF, soit indirectement à des cellules ganglionnaires ON par l'intermédiaire d'une cellule bipolaire à cônes ON, permettant d'introduire la dualité ON/OFF dans le circuit des bâtonnets.

Cette organisation de la neurotransmission rétinienne permet de comprendre la notion *convergence de l'information visuelle* du photorécepteur à la cellule ganglionnaire : une cellule ganglionnaire est en lien avec plusieurs cellules bipolaires, elles mêmes en lien avec plusieurs photorécepteurs. Ainsi la rétine comprend 125 millions de photorécepteurs (120 millions de bâtonnets et 5 millions de cônes), et seulement un million de cellules ganglionnaires.

La notion de *champ récepteur* d'une cellule ganglionnaire correspond à une population de photorécepteurs sous sa dépendance via l'interconnexion des cellules bipolaires et amacrines. Les cellules bipolaires ont également un champ récepteur, d'une surface plus petite que les cellules ganglionnaires car situées à un degré moindre de convergence de l'information visuelle.

Notions d'électrostimulation rétinienne

Electrostimulation neuronale

En 1929 par *Foerster* découvre la capacité de créer des percepts par la stimulation électrique externe du cortex cérébral ; (un percept correspond à la forme perçue d'un stimulus externe). En 1952, *Hodgking et Huxley*, démontrent que la transmission de l'information neuronale se fait par la propagation de potentiels d'actions le long de l'axone (75). Ces découvertes seront suivies en 1968 par la première implantation d'une électrode corticale occipitale par *Brindley et Lewin* (76).

En dehors de la stimulation corticale, une stimulation électrique le long des voies visuelles afférentes (rétine, nerf optique) est capable de créer des percepts visuels (77).

Les avantages de la stimulation rétinienne sont une accessibilité plus aisée du tissu rétinien comparé aux risques d'une intervention intracrânienne, une visualisation directe de l'implant, facilitant sa surveillance dans le temps, et une rétinitopie (organisation spatiale de la réponse neuronale rétinienne à des stimuli électriques) prédictible et reproductible pour l'élaboration de l'image finale (78).

La stimulation neuronale fait intervenir une stimulation électrique extracellulaire. Les électrodes de stimulation ne pénètrent pas à l'intérieur de la rétine mais envoient une charge électrique au compartiment extracellulaire du tissu cible. Cette stimulation électrique peut être toxique pour le tissu cible via des réactions électrochimiques de type électrolyse de l'eau, électrolyse du sel, dissolution du métal de l'électrode, et réaction d'oxydoréduction des molécules organiques (79).

Brummer et Tuner (79) rappellent les deux principes de sécurité en électrostimulation du système nerveux :

- L'utilisation d'une onde de stimulation bi phasique, composée d'une phase négative cathodique suivie d'une phase positive anodique (ou inversement), parfaitement symétriques, résultant en un transfert de charges électriques net nul dans le tissu cible.
- L'utilisation d'un matériau noble et stable pour l'électrode, afin de ne pas altérer le tissu cible.

Ces impulsions électriques bi phasiques sont caractérisées par leur amplitude (intensité A), leur durée (ms), et le temps de pause entre les phases cathodiques et anodiques (interphase en ms). La stimulation électrique fait intervenir le plus souvent des séries d'impulsions cathodiques puis anodiques, avec différentes valeurs de fréquence et de durée pour la série.

Le platine (Pt) est un métal largement utilisé dans l'électrostimulation neuronale, avec une grande sécurité d'emploi et une grande stabilité dans le temps.

La notion de densité de charge renvoie à la quantité d'électricité qui traverse le tissu cible par unité de surface (mC/cm^2). Elle est fonction de la taille des électrodes (inversement proportionnelle), de l'intensité de la stimulation (seuil électrique) et la durée de stimulation (79) et est notamment limitée par les réactions d'oxydoréduction du matériau de l'électrode lors de la stimulation. Les seuils de sécurité de densité de charge d'électrode de $200 \mu\text{m}$ en platine gris pour une durée de stimulation de $0,45 \text{ ms}$ sont $0,35 \text{ mC}/\text{cm}^2$ en stimulation chronique et $1 \text{ mC}/\text{cm}^2$ en stimulation aigue (80).

Bases du fonctionnement des implants rétiniens

Luo et Da Cruz (78) rappellent les 5 fondements de l'électrostimulation rétinienne par implants rétiniens :

1. La capacité de la rétine interne (cellules bipolaires et ganglionnaires) des patients atteints de RP au stade terminal de transmettre une information électrique le long des voies visuelles.
2. La capacité de la rétine interne à être activée localement par des stimulations électriques localisées, pour permettre l'élaboration de phosphènes, mais sans endommager le tissu rétinien.
3. La conservation d'une rétino-topie dans le tissu rétinien et le long des voies visuelles, permettant l'élaboration de pattern de phosphènes par la stimulation de zones rétiniennes prédéterminées.
4. Les patterns de phosphènes peuvent être reconnus et intégrés par le cortex visuel primaire, dans une dimension spatiale et temporelle.
5. Un nombre limité de pixel peut permettre une vision utile.

Cibles cellulaires des implants rétiniens

Les prothèses rétiniennes adaptées à la RP se substituent à la phototransduction. Les implants épi-rétiniens (électrodes placées entre la cavité vitréenne et la couche des fibres nerveuses) ont pour cible les cellules ganglionnaires, alors que les implants sous rétiniens (électrodes placées entre la neurorétine et la couche résiduelle d'épithélium pigmentaire) ont pour cible les cellules bipolaires. Cellules ganglionnaires et bipolaires ont des propriétés électrophysiologiques différentes induisant des paramètres de stimulation différents : les cellules ganglionnaires ont des canaux sodiques voltage-dépendants, sensibles aux stimulations de courte durée (< 1 ms), alors que les cellules bipolaires portent des canaux calciques, nécessitant des stimulations plus longues (> 20 ms) (81).

De plus, la stimulation des cellules ganglionnaires pose le problème de la co-stimulation involontaire des axones au voisinage du corps cellulaire ganglionnaire. Ces stimulations involontaires dégradent la qualité du percept, et donc la qualité de l'image finale, en impliquant des axones issues de zones rétiniennes à distance de la zone de stimulation choisie (81). Pour diminuer le recrutement d'axones de voisinage, la stimulation électrique épi-rétinienne bi phasique fait intervenir une première phase cathodique suivie de la phase anodique (l'inverse favorisant l'activation axonale) (82).

Résolution spatiale des implants rétiniens

Les notions de convergence et de champ récepteur ont été introduites précédemment. La convergence rétinienne des photorécepteurs est minimale au niveau maculaire (ratio photorécepteur-cellule bipolaire-cellule ganglionnaire proche de 1:1:1 (78)) avec par conséquent des champs récepteurs des cellules ganglionnaires et bipolaires de petite taille. A titre d'exemple, le champ récepteur d'une cellule bipolaire est de quelques dizaines de microns en para fovéolaire, peut atteindre 100 μm à 3000 μm de la fovéola et 1000 μm en extrême périphérie (82). Ainsi, la stimulation d'une cellule bipolaire maculaire induira un percept de petite taille alors que la stimulation d'une cellule bipolaire en périphérie rétinienne induira un percept de grande taille. Les percepts sont les pixels qui permettent l'élaboration de l'image finale.

A champ récepteur restreint, la stimulation de la neurorétine maculaire doit permettre l'élaboration d'une image avec une meilleure résolution spatiale. Cependant, la taille actuelle des électrodes de stimulation (200 μm dans le cas d'Argus II) ne permet pas d'activer qu'une seule cellule ganglionnaire ou bipolaire à la fois, mais un groupe de neurones rétiniens fonctionnellement interconnectés, dégradant la résolution spatiale.

Le nombre de pixels idéals pour une autonomie en lecture et en déplacement a été évalué à environ 600 pixels (25×25) couvrant un champ de rétine maculaire de 30°. Une vision permettant la reconnaissance des visages dans 75% des cas nécessiterai une résolution spatiale identique, mais avec 6 niveaux de gris. En fonction des paramètres de stimulation (amplitude et fréquence), la luminance des phosphènes varie et se traduit par des niveaux de gris (78).

Cependant, il est estimé qu'une plaque d'électrodes de 16×16, avec 4 niveaux de gris, pourrait permettre une fonction visuelle satisfaisante dans le déplacement, la lecture, la reconnaissance des visages et des objets (78).

Résolution temporelle des implants rétiniens

La résolution temporelle des bâtonnets est de 20 Hz, celles des cônes de 50 Hz ; cela est notamment liée au mode de transmission synaptique de l'information, permettant un retour de la cellule à l'état antérieur très rapidement et donc une nouvelle stimulation.

Les implants rétiniens activent les cellules de la neurorétine par une stimulation électrique externe qui altère leur polarisation membranaire et nécessite un délai plus long pour que la cellule retourne à son état antérieur. Ainsi les implants actuels permettent une résolution temporelle de l'ordre de 5 à 20 Hz, mais qui peut tomber à 3 Hz lors de l'utilisation de seuils électriques hauts (83).

Ces seuils de stimulation sont plus hauts en cas de pathologie dégénérative de la rétine que dans le cas d'une rétine saine. Ceci s'explique d'une part du fait du remodelage neuro-rétinien secondaire à la dégénérescence des photorécepteurs (80) et d'autre part, les modèles *in vitro* permettent un contact électrode rétine, alors qu'*in vivo*, la distance électrode rétine n'est pas nulle et majore le seuil électrique.

Dans notre étude, les paramètres de stimulations de la prothèse Argus II sont : une durée d'impulsion électrique de 0,45 ms, bi phasique, d'abord cathodique puis anodique, avec une interphase de 1 ms, délivrés par série d'impulsion d'une durée de 250 ms à la fréquence de 20 Hz (5 impulsions par série). Avec ces paramètres de stimulation, les seuils de sécurité de stimulation aigue (utilisés pour le fitting) et chronique (pour la stimulation au long cours) sont de 1 mC/cm² et 0,35 mC/cm² respectivement (80).

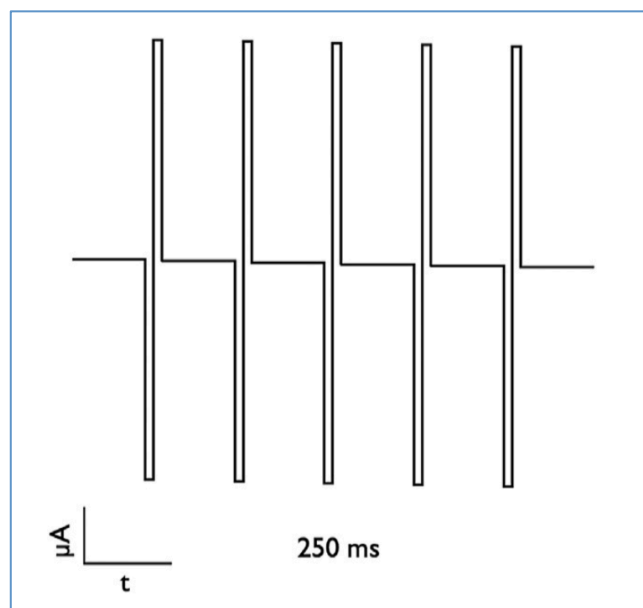


Figure 4: Profil de stimulation bi phasique par série d'impulsions. Implément Argus II

D'après Ahuja et al. (80)

Champ de vision des implants

Les implants actuels ne couvrent qu'une petite partie du champ de vision : un petit peu moins de 20° pour l'implant Argus II, 11° pour l'Alpha IMS. Cela nécessite donc pour le patient un mouvement de la tête (Argus II) ou des yeux (Alpha IMS) afin de scanner la cible à voir.

Un champ horizontal de 5° et vertical de 3° permettrait la lecture (83), alors qu'un champ d'au moins 30° associé à une résolution spatiale maculaire d'au moins 500 pixels permettrait au patient de se déplacer à vitesse normale et de reconnaître facilement les obstacles (78).

Les implants rétiniens

Le principe des systèmes implantables rétiniens adaptés à la RP est de se substituer au rôle des photorécepteurs, en captant l'information photonique et en stimulant en retour électriquement la neurorétine résiduelle.

Deux grands types d'implants rétiniens sont individualisables à ce jour : les implants avec une stimulation directe, pour lesquels les électrodes sont placées au plus près de la rétine (implants épi rétiniens et sous rétiniens), et les implants avec stimulation indirecte, placés plus à distance de la neurorétine (implants supra choroïdiens).

Plus d'une dizaine de groupes développent actuellement des implants rétiniens (Figure 5) (84,85).

Ne sont détaillés ici que les deux implants bénéficiant du marquage CE : l'implant ARGUS II® et l'implant ALPHA IMS®.

Organization	Principle investigator	Location	Type of implant	Status
Second sight	Mark Humayun	University Southern California, USA	Epi-retinal	FDA approval pending, Conformité Européenne Mark
IMI GmbH	IMI Devices	Bonn, Germany	Epi-retinal	Human trials started
Epi-Ret3	Peter Walter	Aachen University, Germany	Epi-retinal with IOL type receiver	Human trials started
Australian Vision Prosthesis Group	Nigel Lovell and Gregg Suaning	University of New South Wales, Australia	Epi-retinal with sensor in anterior segment	Preclinical
NanoRetina	Yossi Gross and Jim Von Her	BioRetina, Israel	Epi-retinal	Preclinical
Retina Implant AG	Eberhart Zrenner	University of Tübingen, Germany	Subretinal	Human trials ongoing
Optobionics	Alan and Vincent Chow	Chicago, USA	Subretinal	Human trials performed, further study on hold
Boston Subretinal Implant Project	Joseph Rizzo and John Wyatt	Harvard and MIT, USA	Subretinal	Preclinical
Stanford University	Daniel Palanker	Stanford University, USA	Subretinal	Preclinical
Seoul National University	J.-M. Seo	Seoul, Korea	Subretinal	Preclinical
Bionic Vision Australia	Anthony Burkitt	University of Melbourne, Australia	Suprachoroidal	Human trials just started
The Visual Prosthesis Project	Nidek, Japan	Nidek, Japan	Suprachoroidal	Human trials ongoing
Japan Visual Prosthesis Project	Tohru Yagi	Tokyo Institute of Technology, Japan	Biohybrid using regenerated neurons	Preclinical
Tohoku University	Hiroyuki Kurino and Hiroshi Tomita	Japan		Preclinical
Implantable Multicontact Active Nerve Electrode	Jean Delbecq	University Catholique de Louvain, Belgium	Optic nerve	Preclinical
Cortivus	Eduardo Fernandez	Universidad Miguel Hernandez, Spain	Cortical	Preclinical
Utah Visual Prosthesis	Richard Norman	University of Utah, USA	Cortical	Preclinical
Intracortical Visual Prosthesis	Philip Troyk	Illinois Institute of Technology, USA	Cortical	Preclinical
Polystim Neurotechnologies	Mohamed Sawan	Ecole Polytechnique de Montreal	Cortical	Preclinical
BrainPort Technologies	Wicab, Inc	Wicab, Inc., USA	Epilingual	Human trials ongoing

Figure 5 : Liste des principales prothèses visuelles en 2013.

D'après Garg et al. (84).

L'implant ARGUS II® (SecondSight Medical Products Inc., Sylmar, California, USA) est la seule prothèse épi rétinienne à avoir reçu à la fois le marquage CE en 2011 et l'approbation par la FDA en 2013. C'est à ce jour la prothèse qui a le plus grand recul d'utilisation, avec plus de 200 implantations dans le monde (78). Uniquement validée comme dispositif médical pour la restauration visuelle dans les cas de RP, elle est actuellement en cours d'évaluation dans une populations de patient atteints de DMLA atrophique (86). Elle résulte de l'évolution d'Argus I, prothèse épi rétinienne de 16 électrodes implantées chez 6 patients. La prothèse rétinienne Argus II comprend deux parties (Figure 6) : un dispositif implantable et un dispositif externe.

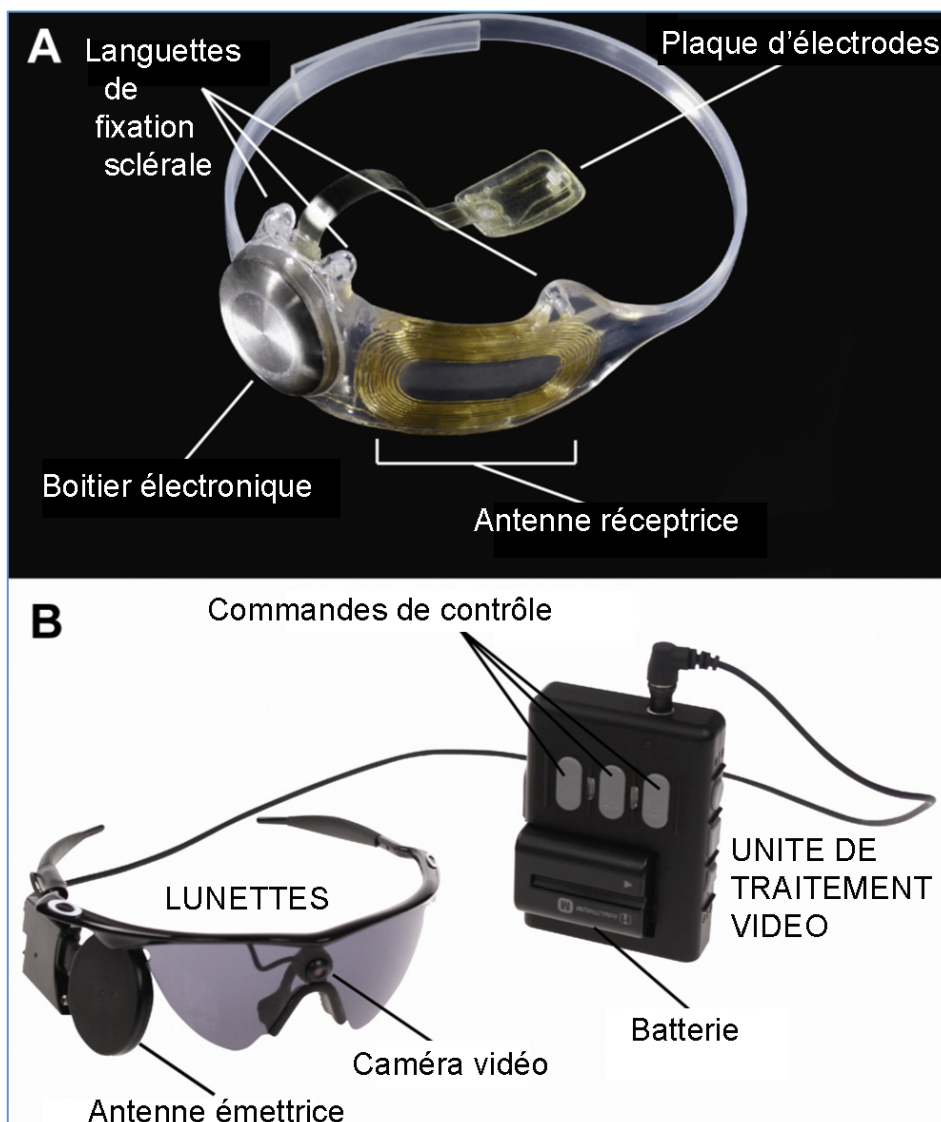


Figure 6 : Description générale de l'implant ARGUS II. A. Partie implantable. B. Dispositif externe.

D'après Ho et al. (87)

Le **dispositif implantable** comprend :

- une partie intra oculaire faite d'une plaque de 60 électrodes (6×10) de platine gris, clouée en position épi rétinienne sur la macula (Figure 7) Les électrodes sont repérées par une lettre pour chaque ligne (de A à F) et un chiffre pour chaque colonne (de 1 à 10) (Figure 8). Chaque électrode a un diamètre de 200 μm et un espacement entre électrodes (centre à centre) de 525 μm ; la plaque d'électrodes couvre un champ de vision 11° par 19°, soit environ 22° en diagonale. L'angle de résolution minimal théorique (MAR) est de 4° correspondant à un LogMAR de 2,38 (Figure 9) (88).

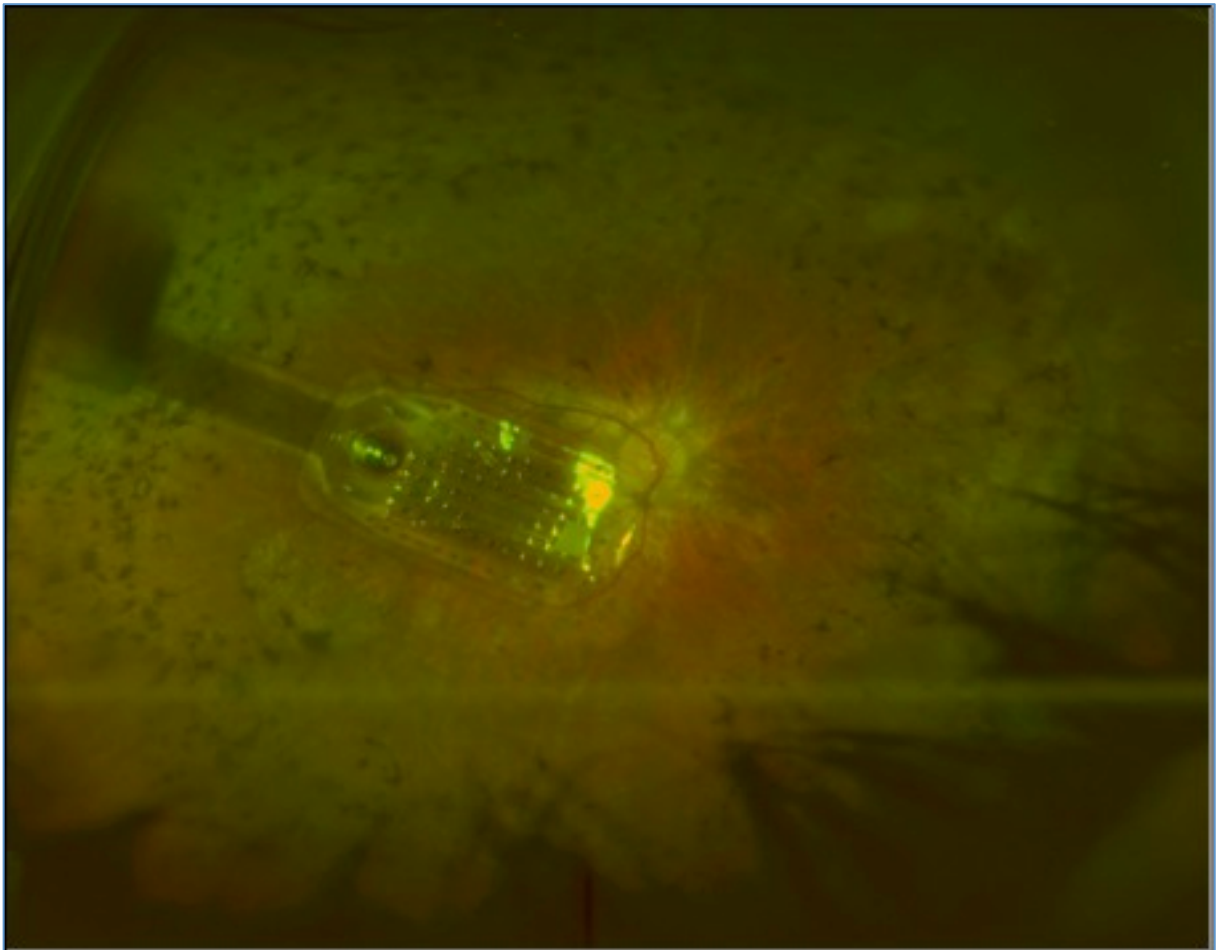


Figure 7 : Imagerie postopératoire grand champ d'un implant Argus II.

D'après Govare et al. (89)

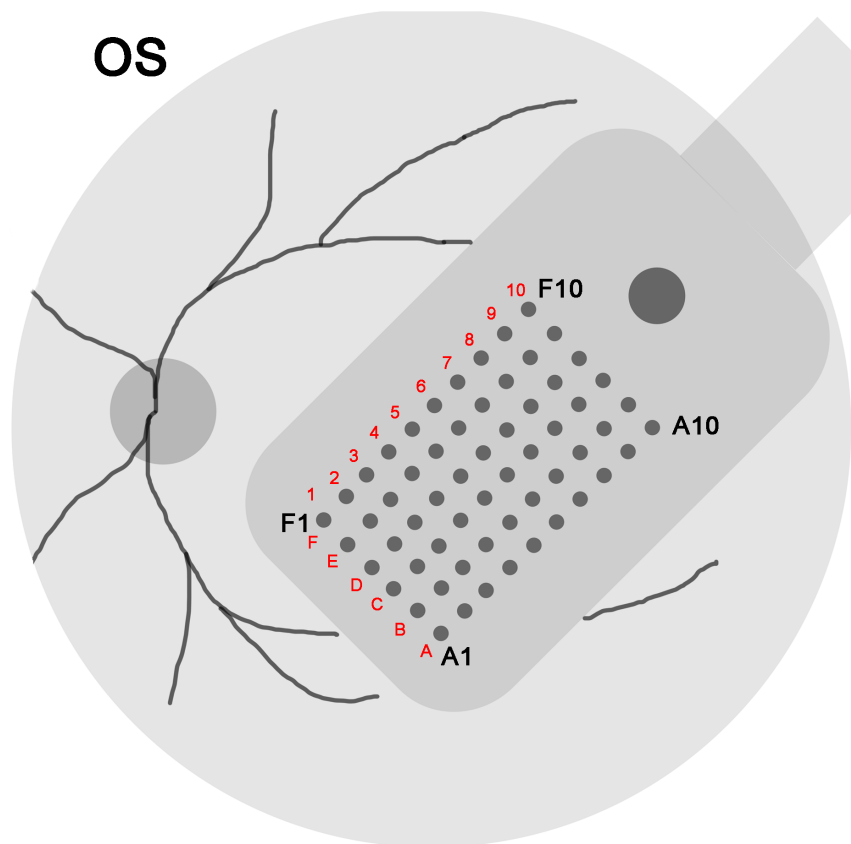
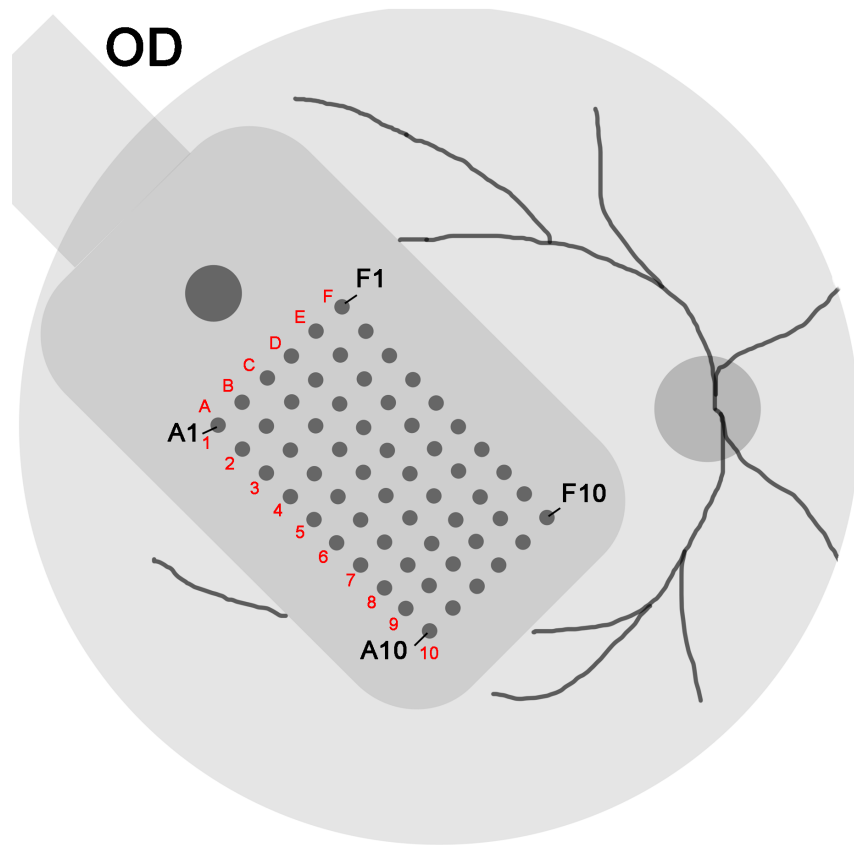


Figure 8 : Représentation schématique de l'implant ARGUS II et du mode de repérage des électrodes

- une partie extra oculaire composée d'une antenne réceptrice et d'un boîtier électronique, fixés en épi scléral, sous les muscles oculomoteurs droits à la manière d'une indentation sclérale circonférentielle. Des languettes perforées facilitent sa fixation sclérale. Un câble métallique polymérisée relie le boîtier électronique à la plaque d'électrode en pénétrant la sclère au niveau de la pars plana.

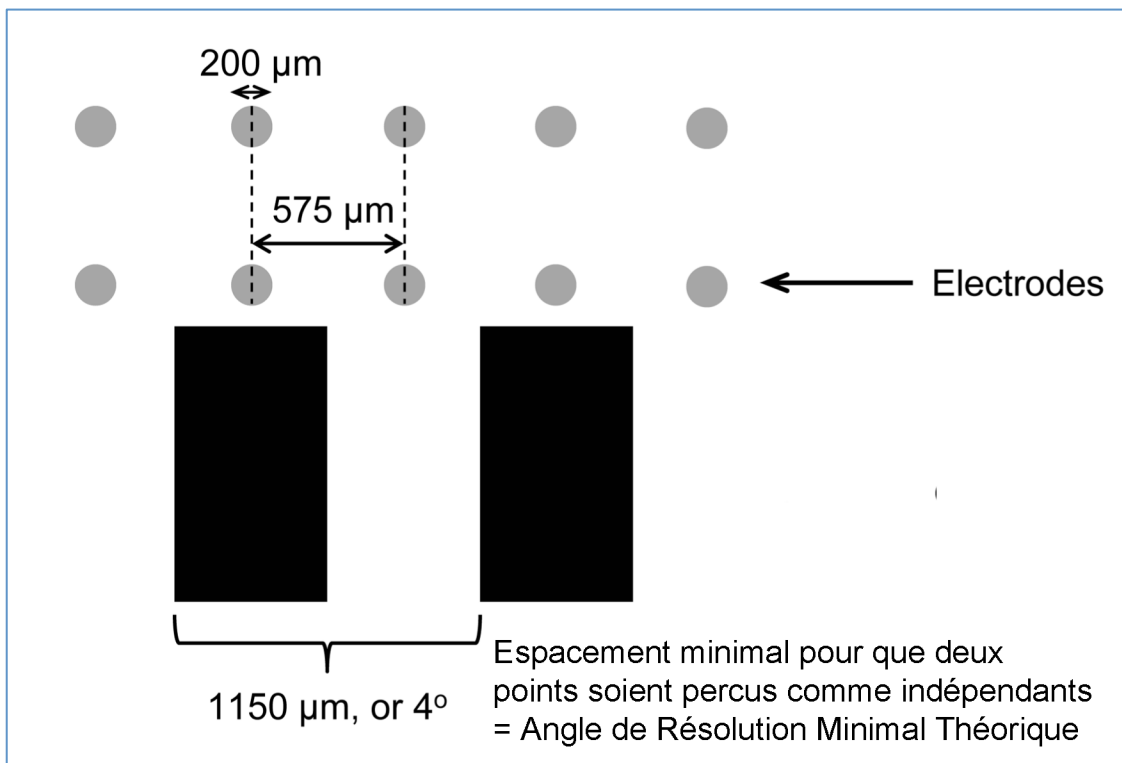


Figure 9 : Mode de détermination de l'angle de résolution minimal théorique de l'implant Argus II

D'après Stronks et Dagnelie (88)

Le **dispositif externe** se compose d'une paire de lunettes et d'une VPU (video processing unit) portée autour de la taille. Les lunettes sont équipées d'une camera vidéo miniature, filmant un champ d'une vingtaine de degrés, et d'un émetteur fixé sur la branche homolatérale à l'œil implanté, capable de communiquer par une technologie sans fil avec le dispositif implantable. La camera vidéo envoie les informations au VPU via un câble électrique ; ce dernier transforme l'information numérique en données de stimulation électriques et renvoie les données à l'émetteur via le même câble, données alors transmises sans fil au dispositif implantable qui stimule électriquement la rétine. Des potentiels d'action sont alors générés au niveau des fibres visuelles, transmises au cortex cérébral via les voies visuelles afférentes. Ces stimulations électriques sont à l'origine de percepts, que le patient doit apprendre à interpréter. Le VPU fonctionne sur batteries rechargeables et offre une autonomie d'environ deux heures (deux batteries sont fournies au patient).

L'implantation chirurgicale dure en moyenne 3 à 4 heures.

Les données de l'essai clinique à 5 ans évaluant la sécurité d'emploi et les résultats fonctionnels de 30 implants Argus II implantés entre 2007 et 2009 rapportent une bonne sécurité d'emploi (24 effets indésirables graves chez 12 patients ; trois cas d'explantation ; aucun cas de perte anatomique de l'œil), une bonne durabilité de l'implant avec 25 implants sur 27 fonctionnels à cinq ans (90). Du point de vue fonctionnel, les tests d'évaluation (Square Localization, Direction of Motion, Grating Visual Acuity) étaient significativement améliorés avec le système ON, et la meilleure acuité visuelle postopératoire de 1,8 LogMAR chez un patient (87), bien inférieure à l'acuité visuelle théorique de 2,38 logMAR (Figure 9).

L'implant ALPHA IMS (Retina Implant GmbH, Reutlingen, Germany) a reçu le marquage CE en juillet 2013. C'est un implant sous rétinien qui utilise le propre système optique du patient (cornée, pupille, cristallin) pour l'acquisition des images (il ne nécessite pas de caméra vidéo).

La partie implantable comprend trois parties (Figure 10) :

- un implant sous rétinien photovoltaïque
- une antenne placée en sous-cutané en rétro-auriculaire
- un câble en silicone reliant l'implant sous rétinien à l'antenne

L'implant comprend environ 1 500 *éléments carrés de génération de pixel* (38 × 40), chaque élément mesurant 50 µm de côté, et étant constitué d'une *photodiode* capable de détecter des photons, transformés en un signal électrique (électrons), et d'une *microélectrode* permettant la restitution de signal électrique à la rétine après avoir été amplifié. Il mesure 3 mm × 3 mm et couvre un champ de vision de 11° par 11° soit environ 15° en diagonale. L'angle minimal de résolution théorique de cet implant serait de 0,5° (1,47 logMAR), soit 8 fois moins que l'implant ARGUS II.

La partie externe non implantable est une unité de contrôle permettant de réaliser les réglages de gain et d'amplitude et d'alimenter électriquement l'implant. Elle est reliée à l'antenne sous cutanée par une antenne aimantée.

La chirurgie d'implantation dure entre 6 et 7 heures, et nécessite l'aide d'un chirurgien ORL ou maxillo-facial.

Les résultats intermédiaires de l'implantation de l'Apha-IMS sur 29 yeux retrouvent à 12 mois une amélioration significative dans les activités quotidiennes et la mobilité quotidienne chez 72% des patients, et une amélioration de la fonction visuelle chez 86% des patients. Parmi les 9 premiers patients implantés, de multiples cas de corrosion et de dégradation de l'implant sont survenus nécessitant de ce fait l'explantation de l'implant (91). Deux effets indésirables graves sur la période des 12 premiers mois post opératoires (92). La meilleur acuité visuelle post opératoire est de 1,43 LogMAR (91), meilleure que l'acuité visuelle théorique.

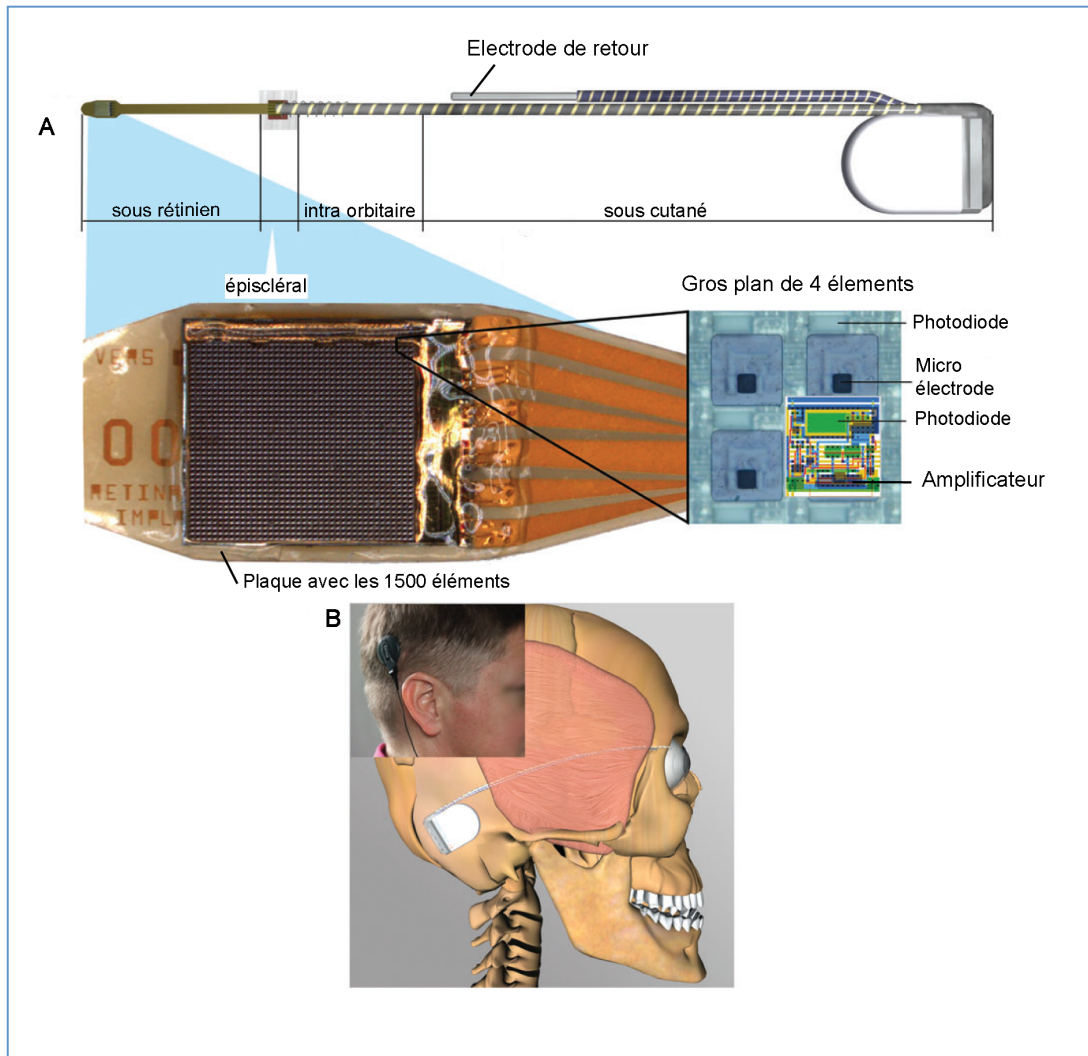


Figure 10 : Description de l'implant Alpha-IMS

A. Repérage des différents segments de l'implant et gros plan sur le capteur sous rétinien.

B. Localisation sous cutanée rétro-auriculaire de l'antenne à induction.

D'après Luo et al. (93)

OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

Les deux objectifs de notre étude sont tout d'abord d'étudier les résultats anatomiques de l'implantation de la prothèse Argus II en terme de sécurité d'emploi et de stabilité positionnelle dans le temps, et également d'étudier les facteurs influençant le seuil électrique de perception.

PATIENTS ET METHODES

Contexte

Le ministère des affaires sociales et de la santé et le ministère des finances et des comptes publics, dans le cadre du forfait innovation (94), ont décidé en 2014 de financer l'implantation de 36 prothèses rétinienne ARGUS II en France, réparties dans 3 Centres Hospitaliers : le Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV-XX (Paris), le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Strasbourg, et le CHU de Bordeaux.

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée, prospective, multicentrique, après mise sur le marché. Elle a été et continue à être conduite en accord avec la Déclaration d'Helsinki et avec la réglementation française concernant les essais cliniques, et approuvé par le comité d'éthique. Tous les sujets inclus ont signé un consentement écrit qui leur a été lu et expliqué en présence d'un membre de confiance et d'un médecin. Cet essai est enregistré sur www.clinicaltrials.gov sous l'identifiant NCT02303288.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients éligibles devaient avoir un âge supérieur ou égal à 25 ans, être atteints de dégénérescence rétinienne externe sévère à profonde, bénéficier d'une perception résiduelle de la lumière pour les deux yeux et avoir eu une vision utile des formes dans le passé. En cas de non perception lumineuse, la rétine devait être capable de répondre à une stimulation électrique externe. Les patients devaient être capables de comprendre et signer un consentement écrit.

Les pathologies entrant dans le cadre des dégénérescence rétiniennes externes étaient les rétinopathies pigmentaires (de formes *cone-rod* ou *rod-cone dystrophy*) syndromiques et/ou non syndromiques, la choroïdérémie, l'amaurose congénitale de Leber.

Les critères d'exclusion comprenaient les pathologies ou états oculaires qui pouvaient empêcher le fonctionnement de la prothèse (tels qu'une affection du nerf optique, une occlusion d'artère ou de veine rétinienne, un antécédent de décollement de rétine, de traumatisme, de strabisme sévère, etc.), les pathologies ou états oculaires qui pouvaient empêcher l'implantation de la prothèse ou la bonne cicatrisation oculaire après chirurgie (conjonctive bulbaire extrêmement fine ; longueur axiale oculaire < 20,5 mm ou > 26 mm ; ulcères cornéens ; néovascularisation choroïdienne dans la zone rétinienne ciblée pour l'implantation, etc.), les pathologies ou états oculaires (autres que cataracte) qui pouvaient empêcher la bonne visualisation des structures intra oculaires (type opacité cornéenne), une prédisposition à se frotter les yeux, toute pathologie ou état qui pouvaient entraver la compréhension ou la communication du consentement, des besoins de l'étude et des protocoles de test du fonctionnement de la prothèse (notamment un trouble cognitif ou une pathologie neurologique évolutive ; un trouble psychiatrique dont la dépression ; une barrière du langage ; une surdité empêchant d'entendre les signaux d'alarme du dispositif). Les patientes enceintes ou ayant un projet de grossesse pendant la durée de l'étude étaient exclues. Les patients participant à d'autres études en cours, ayant une espérance de vie inférieure à un an à l'inclusion étaient également exclus. La totalité des critères d'inclusion et d'exclusion sont disponibles sur www.clinicaltrials.gov.

Les patients sélectionnés pour une implantation bénéficiaient d'un entretien psychologique préalable obligatoire.

Le dispositif Argus II

Ses éléments constitutifs sont décrits dans la partie introduction.

Technique chirurgicale

L'implantation du système Argus II[®] est réalisée sur un seul des deux yeux, chez un patient en décubitus dorsal sous anesthésie générale. Une antibioprophylaxie de 1 g de ceftriaxone intra veineux est réalisée lors de l'incision, ainsi qu'une administration de 8 mg de dexamétasone intra veineuse à visée anti inflammatoire.

Dans notre cohorte, la premier temps chirurgical consiste à disséquer et prélever un morceau d'aponévrose temporale, d'environ un centimètre carré, mise de côté, immergé dans une solution saline stérile contenant de la rifamycine, à température ambiante, dans des conditions d'asepsie.

Le second temps chirurgical concerne l'implantation proprement dite. Une péritomie conjunctivo-ténonienne sur 360° est réalisée, permettant l'isolement des quatre muscles droits par des fils de soie 5-0.

Les yeux phaqes bénéficiaient alors d'une étape de phakoémulsification strandard avec mise en place d'un implant acrylique hydrophobe de chambre postérieure. L'incision cornéenne principale était systématiquement suturée à l'aide d'un monofilament 10-0.

L'implant est par la suite positionné dans le quadrant supéro-temporal, puis l'antenne est passée sous le muscle droit latéral, se retrouvant ainsi dans le quadrant inféro-temporal ; le boîtier électronique est centré dans le quadrant supéro-temporal. La partie inférieure de la bande en silicone est passée sous le droit inférieur et droit médial, la partie supérieure sous le droit supérieur. Avant la suture sclérale de l'implant et de la bande en silicone, un volet scléral de 4x6 mm est systématiquement réalisé dans le quadrant supéro-temporal, pour protéger la sclérotomie de 5,2 mm destinée au passage du câble reliant le boîtier électronique à la plaque d'électrodes et assurer une meilleure étanchéité lors de la suture de cette sclérotomie. Les deux parties libres de la bande en silicone sont alors réunies via un manchon, la circonférence de la bande ajustée, l'excès étant retiré aux ciseaux. La partie extra oculaire sclérale de l'implant est alors suturée par un fil non résorbable 6-0 au niveau des 3 languettes prévues à cet effet, ainsi qu'au niveau du manchon supéro-nasal et

directement au niveau la bande en inféro-nasal. La technique de Barale de suture des deux languettes du boîtier électronique a été réalisée dans 94,4% des cas, et dans 11,1 % des cas pour les trois languettes (boîtier électronique et antenne).

Une vitrectomie 25 gauges centrale trois voies est alors réalisée, le décollement postérieur du vitré est la vitrectomie périphérique facilitées par l'injection d'acétonide de triamcinolone dans la cavité vitréenne. La membrane limitante interne est préservée.

La sclérotomie de 5,2 mm de long en pars plana est réalisée grâce à un couteau droit 15°, dans le quadrant supéro-temporal, sous le volet scléral, à une distance du limbe ajustée sur la longueur axiale de l'œil. L'infusion maintenue, la plaque d'électrode est alors introduite dans la cavité sclérale grâce à une pince à rétine en saisissant la partie de l'implant prévue à cet effet. Deux point de monofilament 10-0 sont alors fixés de part et d'autres du câble au niveau de la sclérotomie, permettant un certain degré d'étanchéité et réduisant ainsi les turbulences pendant la phase de fixation de la plaque d'électrodes. Un système d'éclairage par chandelier est fixé à 6 heures, et une sclérotomie 20G réalisée en temporal pour introduire l'instrument permettant de clouer la plaque d'électrodes en position maculaire (instrument fourni par le fabricant (SecondSight Medical Products, Inc., Sylmar, CA)). Le chirurgien s'assure que la plaque d'électrode ne couvre pas le papille optique. La partie extra oculaire du câble est alors suturé par deux nouveaux points de monofilament 10-0 passant en pont par dessus, empêchant tout mouvement ou extrusion du câble. Le volet scléral est suturé par les points séparés de fil résorbable 8-0, et l'étanchéité soigneusement contrôlée. Toutes les sclérotomies restantes sont suturées par un fil résorbable 8-0.

L'aponévrose temporale est alors fixée dans en supéro temporal pour couvrir le volet scléral de la sclérotomie principale et le boîtier électronique, dans le cadrant inféro temporal pour recouvrir l'antenne. La suture conjonctivo ténonienne est suturée de manière classique et amarée au limbe. Une antibioprophyllaxie intra vitréenne de 0,1 mL de ceftazidime (2,25mg/0,1 mL) et de vancomycine (1mg/0,1mL) est réalisée par injection intra vitréenne. Pour terminer, deux injections sous conjonctivales de cefuroxime et dexaméthasone sont réalisées.

Des mesures d'impédance au niveau de la plaque d'électrodes sont réalisées lors de l'ouverture de l'emballage stérile de l'implant, après le positionnement de la bande sclérale, après le tacking, et une fois la chirurgie terminée ; cela permet de s'assurer de l'absence d'endommagement de l'implant lors des manipulations.

Le patient reste hospitalisé le jour de l'intervention jusqu'au lendemain ; la visite postopératoire de J1 autorise le patient à un retour à domicile. Le traitement post opératoire associe une antibioprofylaxie systémique orale par lévofloxacine 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours, une corticothérapie orale (cortancyl) à la posologie de 1 mg/kg/j pendant 5 jours puis 0,5 mg/kg/j pendant 5 jours, avec mesures associées. Le traitement topique comprend une antibioprofylaxie/corticothérapie par tobramycine/dexaméthasone 4 gouttes par jour pendant 1 mois, atropine 1% 2 fois par jour pendant 1 semaine, associé à des lavages oculaires et des agents mouillants.

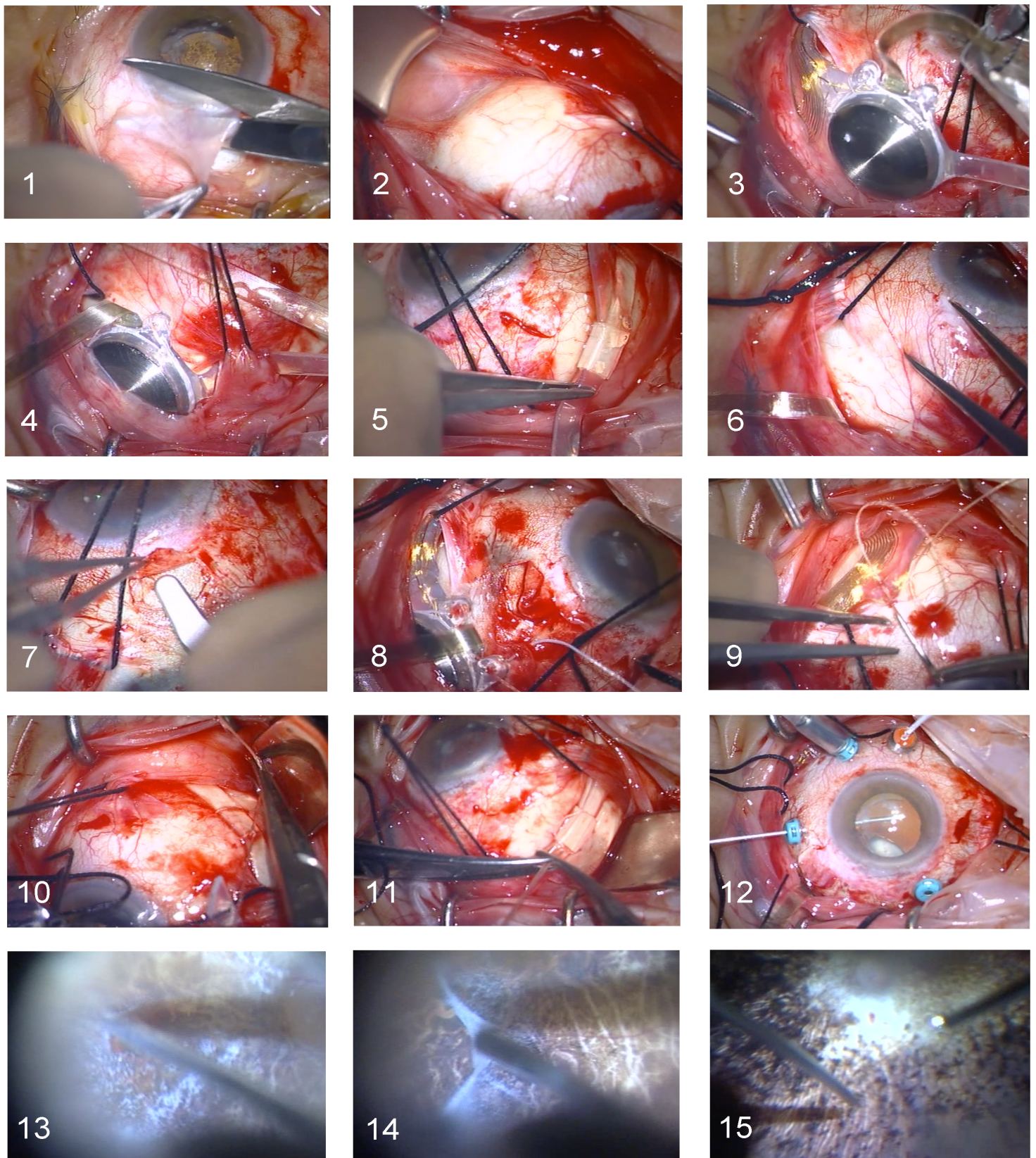


Figure 11 : Temps chirurgicaux, œil gauche, planche n°1.

1 : Désinsertion conjonctivo-ténonienne sur 360°. 2 : Isolement des 4 muscles droits et repérage des 4 quadrants. 3 : Passage de l'implant sous le droit externe. 4 : Passage sous le droit supérieur. 5 : Passage de la bande sous les droits inférieur et interne, réunion des extrémités dans un manchon. 6 et 7 : Repérage et réalisation du volet scléral. 8 : Suture du boîtier électronique en position épi sclérale via ses languettes de fixation. 9 : Suture de la languette de l'antenne. 10 : Suture de la bande dans le quadrant inféro-nasal. 11 : Suture de la bande dans le quadrant supéro-nasal. 12 : Mise en place des 3 trocarts de vitrectomie, d'une infusion et d'un chandelier. Vitrectomie antérieure et capsulotomie postérieure. 13. Vitrectomie centrale postérieure et pelage de la hyaloïde postérieure adhérente sous triamcinolone. 14 : Complément de vitrectomie du cortex vitréen et de la hyaloïde postérieure. 15 : Vitrectomie périphérique.

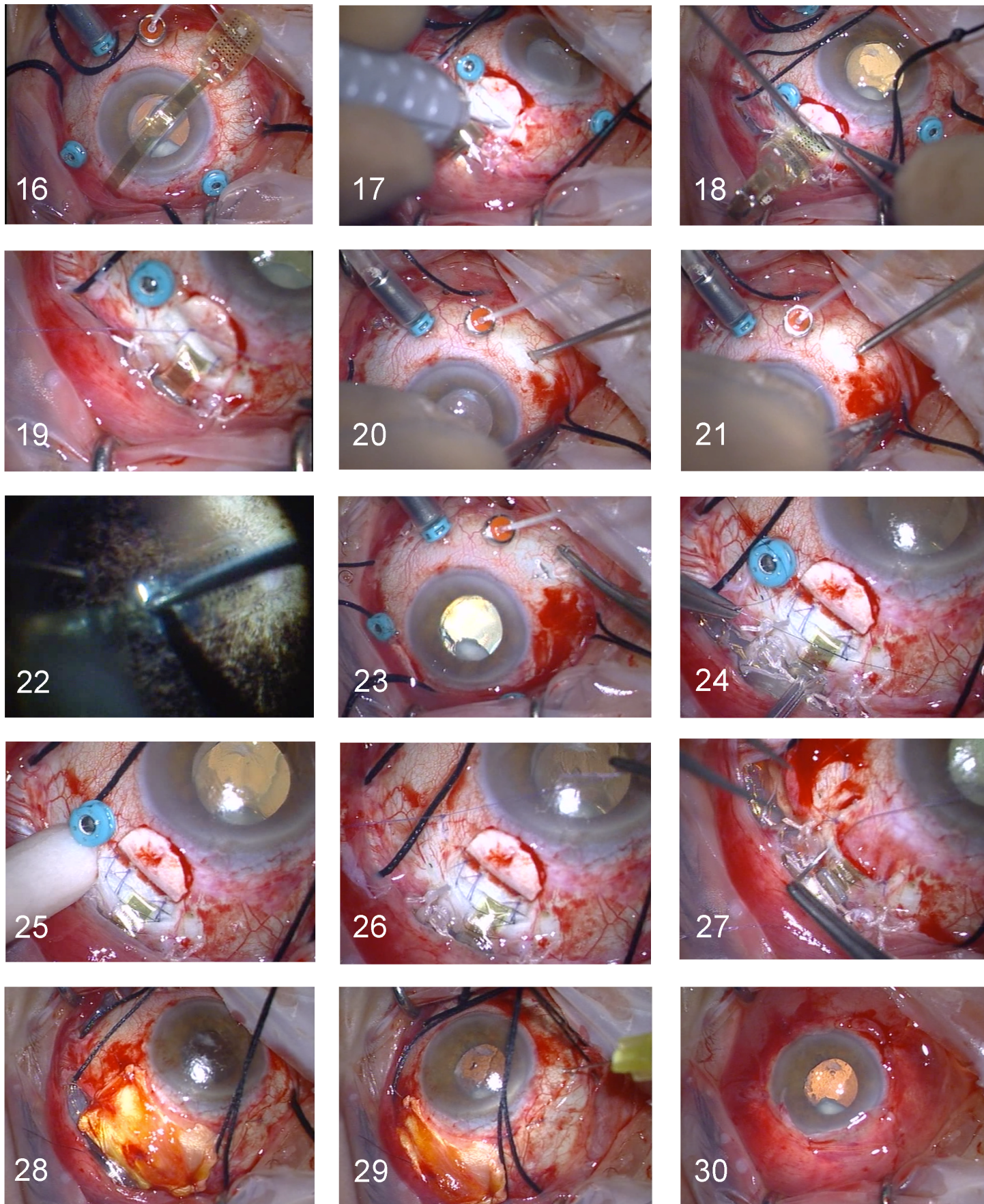


Figure 12 : Temps chirurgicaux, œil gauche, planche n°2.

16 : Vérification de l'axe du câble. 17 : Sclérotomie de 5,2 mm sous le volet scléral. 17 : Insertion de la plaque d'électrode dans la cavité vitréenne. 18 : Suture de la sclérotomie. 19 : Sclérotomie 20G en nasal inférieur. 21 : Introduction du clou en intra vitréen. 22 : Tacking de l'implant en position épi-maculaire. 23 : Suture de la sclérotomie 20G. 24 : Suture au monofilament plaquant le câble en épi scléral, empêchant toute extériorisation. 25 : Vérification de l'étanchéité. 26 : Ablation des trocarts et suture des sclérotomies. 27 : Suture du volet scléral. 28 : Recouvrement du volet scléral et du boîtier électronique par l'aponévrose temporale. 29 : Injections intra vitréennes d'antibiotiques. 30 : Réinsertion conjunctivo-ténonienne et aspect postopératoire immédiat.

Visites de suivi postopératoire

Les données cliniques ont été collectées le premier jour postopératoire, à la fin de la première et deuxième semaines, à un, deux trois, six mois et douze mois (pour 11 patients parmi les 18, les 7 manquants étant en cours de suivi). Tous les patients bénéficiaient lors de ces visites d'une prise des constantes vitales (pouls, poids, tension artérielle), d'un examen ophtalmologique comprenant examen en lampe à fente, pression intra oculaire, fond d'œil, ainsi que la réalisation systématique de rétinophotographies couleurs et d'un SD OCT centré sur l'implant (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

Effets indésirables

Les effets indésirables étaient classés en fonction de leur lien avec l'implant, avec la chirurgie ou avec le patient. Le caractère « grave » était attribué aux événements indésirables nécessitant un traitement médical, une intervention chirurgicale ou une hospitalisation. Les données étaient collectées par un opérateur indépendant.

Mesure des seuils électriques de stimulation par électrodes

Après chaque implantation, les patients étaient convoqués dans les services pour bénéficier d'un premier réglage de l'implant (fitting). La médiane du délais entre la chirurgie et le fitting initial est de 16 jours (intervalle interquartile [14 ; 25]). Les seuils électriques de stimulation étaient déterminés par la méthode hybride de détermination du seuil, utilisant une méthode des seuils constants (intensités électriques pré déterminées présentés au hasard) et une méthode adaptative d'estimation du seuil (prenant en compte les réponses précédentes pour calculer les intensités pré déterminées). La description de la méthode a été publiée précédemment (95).

Les paramètres de stimulations de la prothèse Argus II sont : une durée d'impulsion électrique de 0,45 ms, bi phasique, d'abord cathodique puis anodique, avec une interphase de 1 ms, délivrés par série d'impulsion d'une durée de 250 ms à la fréquence de 20 Hz (5 impulsions par série). Avec ces paramètres de stimulation, les seuils de sécurité de stimulation aigue et chronique par électrodes sont une densité de charge de $0,35 \text{ mC/cm}^2$ ($233 \text{ }\mu\text{A}$ pendant 0,45 ms à travers une électrode de $200 \text{ }\mu\text{m}$) et 1 mC/cm^2 ($677 \text{ }\mu\text{A}$ pendant 0,45 ms à travers une électrode de $200 \text{ }\mu\text{m}$) respectivement (80).

Le seuil électrique de stimulation correspond à l'intensité électrique appliquée via l'électrode permettant au patient de percevoir 50% des percepts. Lors de la détermination de ce seuil, le seuil électrique peut monter jusqu'à $677 \text{ }\mu\text{A}$ (densité de charge de 1 mC/cm^2), et 3 situations pouvaient se présenter :

1. **Le seuil électrique nécessaire est $< 233 \text{ }\mu\text{A}$** , donc inférieur à la limite de densité de charge utilisable en stimulation chronique ($0,35 \text{ mC/cm}^2$) : cette valeur est retenue pour l'électrode étudiée, et le mode de stimulation appelé *single*.
2. **Le patient perçoit un phosphène pour une intensité entre $233 \text{ }\mu\text{A}$ ($0,35 \text{ mC/cm}^2$) et $677 \text{ }\mu\text{A}$ (1 mC/cm^2)**. La densité de charge sur cette électrode est supérieure à la limite autorisée en stimulation chronique ($0,35 \text{ mC/cm}^2$). Afin de conserver une densité de charge par électrode en stimulation chronique $< 0,35 \text{ mC/cm}^2$ pour ces électrodes avec seuils $> 233 \text{ }\mu\text{A}$, l'intensité électrique nécessaire stimulation est répartie sur l'électrode d'intérêt et sur une ou plusieurs électrodes de voisinage (recrutement) ; les valeurs des seuils appliquées à l'électrode cible et aux électrodes recrutées sont calculées a posteriori par un algorithme. Il est ainsi possible pour une électrode d'avoir un seuil compris entre 233 et $677 \text{ }\mu\text{A}$ mais de conserver une densité de charge $< 0,35 \text{ mC/cm}^2$ par électrode. Ce mode de stimulation est également appelé *single*.

3. **Le patient ne perçoit pas de phosphène pour l'électrode étudiée malgré un seuil > 677 μA** : le seuil est alors considéré comme « non trouvé ». Les patients ayant moins de 20 électrodes pour lesquelles un seuil < 677 μA pouvait être déterminé bénéficient d'une stimulation de la plaque en groupant les électrodes par paquet de 4; l'implant était alors électriquement composé de 15 paquets de 4 électrodes co-stimulées en même temps, (stimulation en *quad*). L'intensité des 4 électrodes de chaque quad ayant un effet additif lors de co-stimulation, cette technique permettait d'appliquer des intensités plus fortes en conservant une densité de charge par électrode < 233 μA . Le seuil de stimulation retenu par paquet de quad correspond à la valeur de l'intensité appliquée sur les 4 électrodes en même temps.

Evaluation de la position anatomique post opératoire de l'implant Argus II et des électrodes.

La position postopératoire de l'implant Argus II a été évaluée pour tous les patients dans les plans coronal et sagittal en utilisant deux mesures : la distance électrode fovéa (évaluation coronale) et la distance électrode rétine (évaluation sagittale).

La **distance électrode fovéa** correspond à l'excentricité des électrodes par rapport à la fovéa. La distance électrode fovéa a été mesurée en pixel sur les rétinothographies, du centre de la fovéa au centre de chaque électrode. La localisation de la fovéa a été déterminée en utilisant l'approximation de Rohrschneider (96) (Figure 13). L'excentricité de 1080 électrodes (100% des 60 électrodes des 18 implants) a ainsi pu être déterminée, par un seul intervenant.

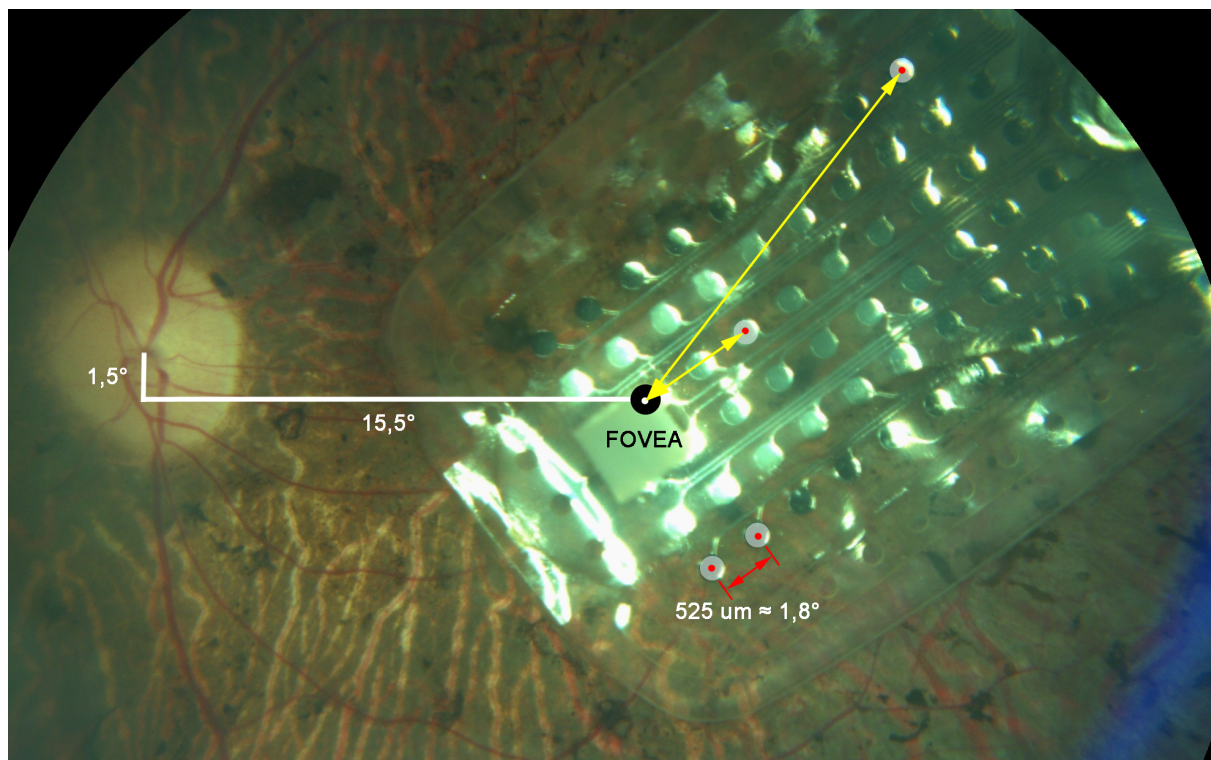


Figure 13 : Détermination de l'excentricité des électrodes.

La fovéa est localisée selon l'approximation de *Rohrschneider* ($1,5^\circ \pm 0,9^\circ$ inférieur et $15,5^\circ \pm 1,1^\circ$ temporal (96)). L'écart entre deux électrodes adjacentes correspond à $525 \mu\text{m}$ et il est établi que 1° de distance angulaire à la surface de la rétine correspond à $288 \mu\text{m}$ (97). $525 \mu\text{m}$ correspondent donc à $1,8^\circ$ de distance angulaire. L'application PixelStick nous donne la distance en pixel séparant deux électrodes qui correspond à $1,8^\circ$; par une règle de trois il est possible de calculer la distance en pixel correspondant à $1,5^\circ$ et $15,5^\circ$ et de tracer les repères fidèlement pour localiser la fovéa. Les distances électrodes fovéa (flèches jaunes) sont mesurées de centre à centre.

La distance électrode rétine a été mesurée sur les examens SD-OCT (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) en utilisant le logiciel Heidelberg Eye Explorer (Figure 14). Les volumes d'acquisition étaient centrés sur la fovéa, couvraient un champ de 30° x 25°, 31 coupes à haute vitesse. Chaque examen comprenait donc une photographie infra rouge du fond d'œil et de l'implant, avec la localisation de chaque niveau de coupe, et les coupes OCT proprement dites, incluant l'implant et la rétine. La mesure de distance électrode rétine a été faite de la manière suivante : une électrode était repérée sur la photographie infra rouge, le niveau de coupe OCT correspondant était affiché et le curseur du niveau de coupe déplacée sur le centre de l'électrode ; l'image OCT était alors analysée à l'aide d'un caliper placé verticalement entre l'électrode et la ligne de profil antérieur de la rétine. La distance électrode rétine en μm a ainsi pu être déterminée pour 1004 électrodes (93%). Les mesures manquantes (7%) étaient liées à des examens OCT ne couvrant pas la zone d'intérêt ou à des distance électrodes rétine trop importantes, empêchant la visualisation de l'implant et de rétine en même temps dans la fenêtre d'acquisition.

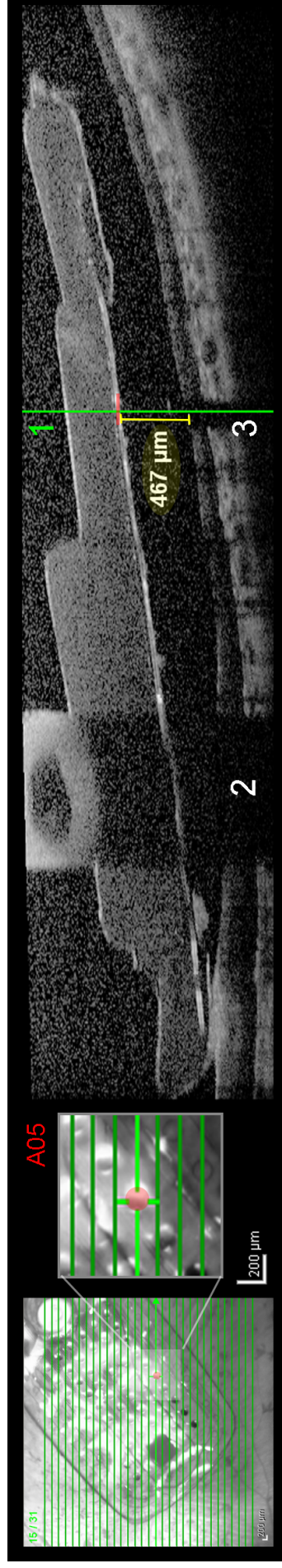


Figure 14 : Mode de détermination OCT de la distance électrode-rétine.

Exemple pour l'électrode A05 : sur l'image infra rouge de gauche, la position de l'électrode A05 est repérée, la ligne OCT correspondante est affichée et le curseur vert est placé au centre de l'électrode. Sur l'image OCT de droite, la position de l'électrode est donc repérée par le curseur vert (1), et confirmée par la présence d'un cône postérieur d'aréflexivité au niveau rétinien (3). La distance est mesurée en μm à l'aide du caliper présent dans le logiciel de lecture de l'OCT. Une aréflexivité rétinienne (2) est également présente en regard de l'implant permettant de saisir l'implant lors de son insertion intra oculaire.

Evaluation de la stabilité positionnelle de l'implant dans le temps

L'évaluation de la stabilité de l'implant a été évaluée via l'analyse des rétinophotographies réalisées lors des visites postopératoires ; les clichés réalisés pendant le premier mois post opératoire ont été comparé à ceux réalisés lors la visite du 6^{ème} mois.

L'implant n'étant fixé que par un seul clou, excentré par rapport à la plaque d'électrodes, nous avons cherché à déterminer s'il existait un mouvement de rotation dans le temps (Figure 16). Le clou comprend une extrémité contondante (pointe) lui permettant de traverser la rétine, la choroïde et de s'arrimer solidement dans la sclère et une extrémité munie d'un ressort (tête), mis en tension lors de sa fixation, permettant à la partie temporale de l'implant d'être plaquée au contact de la rétine. Il est inséré dans la sclère à travers un orifice à la surface de l'implant, prévu à cet effet. Nous avons cherché à déterminer s'il existait un mouvement de rotation dans le temps, autour d'un axe correspondant à l'orifice de passage du clou au travers de l'implant.

Le dessin d'un angle nécessite de tracer deux droites dont l'intersection le définit. Nous sommes partis d'une modélisation graphique de l'implant sur la rétine (Figure 16 A). Dans le cadre de l'évaluation d'un mouvement de rotation, l'une des droites qui forme l'angle doit être *fixe*, l'autre *mobile* dans le temps, faisant alors varier l'angle en question. Nous avons considéré le centre du clou et le centre de la papille optique comme fixes, et par conséquent la droite les reliant comme *fixe* dans le temps. La droite *mobile* est définie comme la ligne passant entre les rangées d'électrodes C et D, divisant l'implant en deux dans le sens de la longueur et passant pas le centre du clou. Ces deux droites dessinaient alors *l'angle d'inclinaison de l'implant*, centré sur la tête du clou ; pour déterminer si un mouvement se produisait au cours du temps, nous souhaitons comparer les angles d'inclinaison entre le premier mois (β_1) et le sixième mois (β_2) postopératoires pour chaque implant.

Sur cette modélisation graphique en deux dimensions, le centre de la tête du clou était parfaitement aligné avec le centre de l'orifice du passage du clou au travers de l'implant. Lors du traçage des droites sur les rétino-photographies, nous nous sommes aperçus que le centre de la tête du clou n'était pas une bonne estimation de la position du centre de l'orifice de passage du clou au travers de l'implant. En effet, la tête du clou n'est pas située dans le même plan que l'implant et il existe de ce fait un effet de parallaxe important, affecté d'autant plus par l'angle d'incidence de la rétino-photographie, l'angle d'insertion du clou et la concavité du fond d'œil (Figure 15). De plus sur de nombreuses rétino-photographies, le clou était partiellement visible, ou non visible.

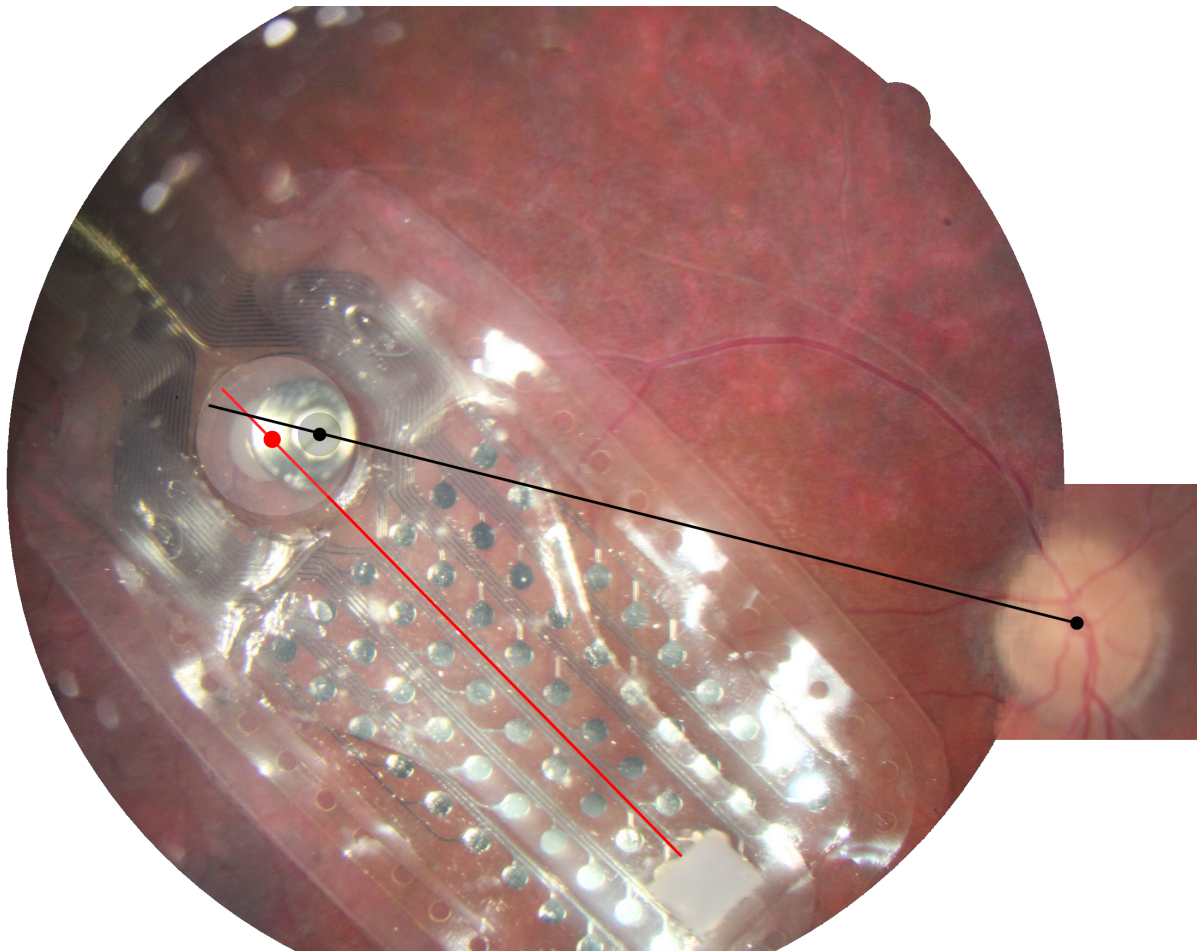


Figure 15 : Illustration de l'inexactitude du choix de la tête du clou comme repère pour estimer le centre de l'orifice de passage du clou dans l'implant.

Le point rouge représente approximativement le centre de l'orifice de passage du clou. Le point noir sur la tête du clou est positionné en son centre. Les deux droites, noire fixe, rouge mobile, ne se croisent pas au niveau du point rouge, témoignant d'un biais de mesure.

Nous avons donc défini un repère de substitution, repérable de manière fiable et reproductible, à proximité du clou, situé à la surface de l'implant et donc dans le même plan pour se prémunir de tout effet de parallaxe. Le repère N est déterminé par l'intersection de la ligne passant entre les rangées d'électrodes C et D avec la ligne joignant le centre des électrodes A1 et F1 pour les yeux droits, A10 et F10 pour les yeux gauches (Figure 16 B). Ce point, relié à la papille créait alors un nouvel angle d'inclinaison α , proche de la valeur de l'angle théorique β .

Cet angle d'inclinaison α a été mesuré directement sur les rétinothographies via l'application PixelStick, après avoir dessiné les repères et droites correspondants.

Afin de calculer la vraie valeur de l'angle β nous avons recréé une modélisation graphique représentant les angles d'inclinaison théorique β et mesuré α ; ces angles ont été intégrés dans des triangles rectangles partageant le même coté opposé a (Figure 16 C). Les fonctions de trigonométrie concernant la tangente indiquent pour l'angle α : $\tan\alpha = a/b$ et pour l'angle β : $\tan\beta = a/(b+c)$. Ces deux formules comprenant la même valeur a , la valeur de β peut être calculée par l'équation suivante : $\beta = \tan^{-1}((\tan\alpha \times b)/(b+c))$.

Cependant la mesure de c sur chaque rétinothographie posait les mêmes difficultés de repérage du centre du clou. Nous avons donc choisi de calculer la distance c à partir d'une autre distance mesurable facilement et précisément : la distance d , correspondant à la distance séparant le centre des électrodes A01 et F01 (ou A10 et F10 dans les yeux gauches). Les données d'usines du fabricant indiquent que le rapport des distances c/d est égal à 0,53. La valeur de c a donc été calculée en multipliant la valeur mesurée de d par 0,53. Les valeurs des angles, des distances a , b et d ont été faites systématiquement via PixelStick.

L'équation finale est alors :
$$\beta = \tan^{-1}((\tan\alpha \times b)/(b+0,53 \times d))$$

La différence des valeurs des angles d'inclinaison théoriques par implant entre le premier mois et le sixième mois postopératoires a permis de déterminer l'angle de rotation de l'implant au cours du temps.

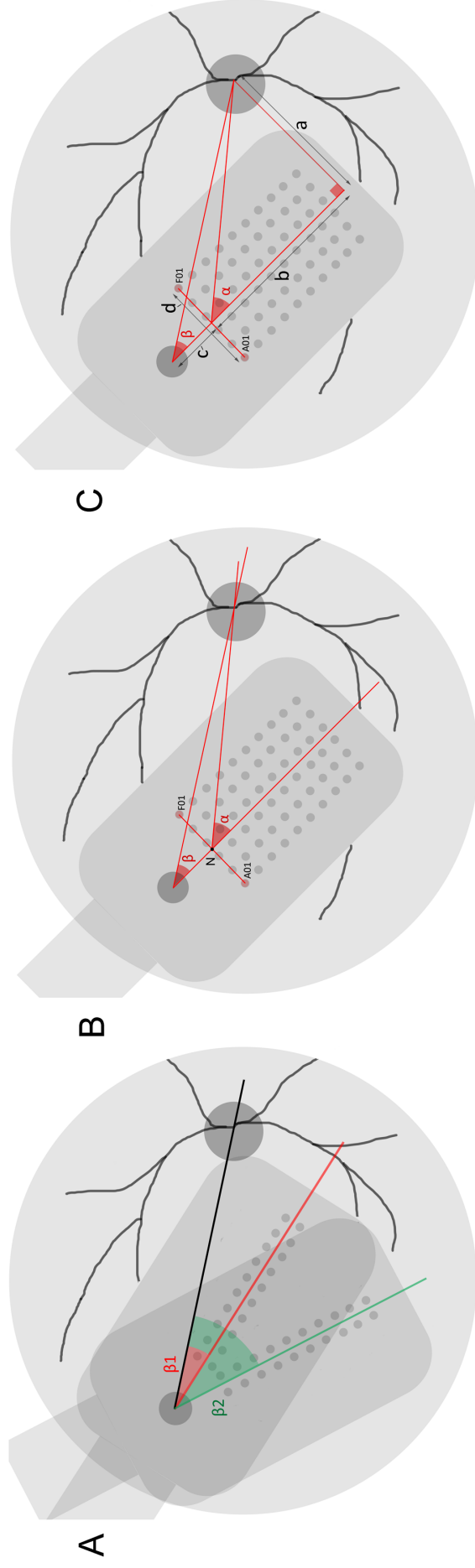


Figure 16 : Représentation schématique du mode de calcul de l'angle d'inclinaison théorique à partir de l'angle d'inclinaison mesuré.

A. Exemple d'une rotation de l'implant au cours du temps autour de l'orifice de passage du clou : la ligne rouge matérialise le centre axial de l'implant (ligne passant entre les rangées d'électrodes C et D) à t_1 et la ligne verte le centre axial à t_2 ; leur angles d'inclinaison, β_1 et β_2 (formés par l'intersection de ces lignes avec une ligne fixe reliant le centre de l'orifice du clou – centre de la papille sont matérialisés dans les couleurs correspondantes. C'est la différence de ces deux angles d'inclinaison qui permet de calculer l'angle de rotation de l'implant autour du clou dans le temps.

B. Du fait de la difficulté de repérage du centre du clou sur les rétinophotographies, l'angle d'inclinaison théorique β n'est pas directement mesurable. Un angle de repérage aisé est tracé et mesuré à partir du repère N : l'angle α .

Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont représentées en nombres et pourcentages. Les variables quantitatives ayant une distribution normale sont représentées par la moyenne \pm écart-type, les variables quantitatives ne remplissant pas les conditions d'une distribution normale par la médiane et l'intervalle interquartile. Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé pour déterminer la normalité de la distribution. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du Chi^2 ou de *Fisher* selon les cas. Les variables quantitatives ont été comparées en utilisant les tests de *Student*, *Wicoxon* ou *Wilcoxon exact*, selon les cas. L'égalité des variances a été vérifiée. Les comparaisons intra individuelles ont été faites en utilisant le test de *Wicoxon signed rank* lorsque la distribution ne remplissait pas les conditions de la normalité.

Pour l'étude de la corrélation entre le seuil électrique et (la distance électrode rétine ou la distance électrode fovéa), le coefficient de corrélation de Pearson ou le coefficient de rang de Spearman ont été calculés, selon les cas. Dans un premier temps, un modèle de régression linéaire a été construit pour étudier la relation entre le seuil électrique et (la distance électrode rétine ou la distance électrode fovéa). Dans un second temps, un modèle mutli-varié a été construit, incluant la distance électrode rétine et la distance électrode fovéa. Tous les modèles ont été ajustés par la suite sur le sexe et la durée depuis la perte de la vision centrale. Pour le seuil électrique, l'hypothèse de la normalité nécessaire pour conduire les régressions linéaires mixtes n'était pas respectée, nécessitant la transformation de la variable seuil électrique en variable racine carrée du seuil électrique. Les associations sont présentées par la valeur du coefficient beta (b) and l'intervalle de confiance à 95%.

Les valeurs de $p < 0,05$ sont considérées comme significatives.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

RESULTATS

Patients

Dix huit patients, 7 femmes et 11 hommes, ont bénéficié d'une implantation Argus II entre novembre 2014 et janvier 2016 dans les trois centres français.

Tous avaient une acuité visuelle limitée à la perception lumineuse (inférieure à 2,9 LogMAR), liée pour 16 d'entre eux à une RP non syndromique, pour une d'entre eux à une RP syndromique (syndrome de Bardet-Biedl), pour un à une amaurose congénitale de Leber. La moyenne d'âge lors du diagnostic initial de la pathologie était de 17 ans (valeurs extrêmes 2-51 ans ; écart-type 13,35 ans) et la moyenne d'âge à l'implantation de 56 ans (valeurs extrêmes : 29-73 ans ; écart-type :10 ans). La perte de la vision centrale était apparue en moyenne à 38 ans. Parmi ces dix-huit patients, cinq étaient actuellement en activité professionnelle et sept étaient retraités, les six autres n'exerçant pas d'activité professionnelle. Onze utilisaient une canne blanche. La patiente porteuse du syndrome de Bardet-Biedl était diabétique sans complication oculaire associée.

Concernant les caractéristiques oculaires, cinq patients étaient phaques (28%), et aucun ne présentait d'anomalie du segment antérieur. La PIO moyenne à l'inclusion était de 14,6 mmHg (écart-type 3,08). Tous avaient une atrophie maculaire, deux patients présentaient un staphylome du pôle postérieur, une patiente des drusen de la tête du nerf optique. La longueur axiale moyenne mesurée en échographie mode B était de 24,09 mm (min-max : 21,63-25,80 mm ; écart-type 1,3 mm) et en biométrie infra rouge non contact de 23,57 mm (min-max : 20,74-25,96 ; écart-type 1,47). Les hétérotropies étaient fréquentes (67%), avec onze patients en exotropie et un patient en ésoptropie. Quatre patients présentaient un nystagmus. Aucun patient n'était monoptalme.

Chirurgie

La durée moyenne d'intervention a été de 3h 34min (valeurs extrêmes : 2h 14min – 4h 40 min ; écart-type 43 min) avec une durée moyenne du prélèvement de l'aponévrose temporale de 24 min et de l'implantation en tant que telle de 3h 10min.

L'implantation a été réalisée sur l'œil droit chez 13 patients (72,2%), sur l'œil gauche chez les 5 autres patients (27,8%).

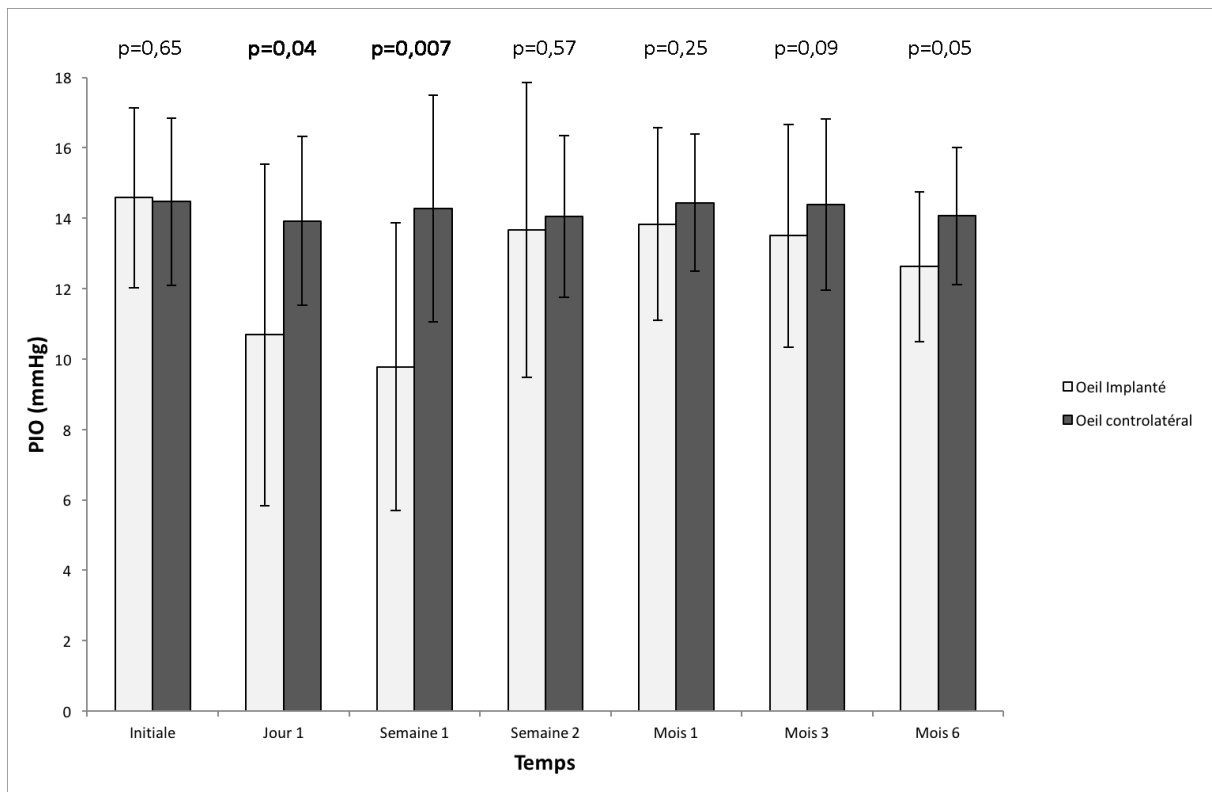
Deux cas de scléromalacie ont été découverts en per opératoire, compliquant la réalisation du volet scléral.

La hyaloïde postérieure était particulièrement adhérente chez 16 patients, a pu être totalement disséquée chez 12 patients, partiellement chez 3 patients, et laissée en place chez une patiente. Cette adhérence vitréo rétinienne s'est compliquée dans un cas de trous rétiens en périphérie et dans un cas d'une hémorragie rétinienne minime. La technique de suture de Barale a été réalisée dans 94 % des cas au niveau des languettes du boîtier électrique, et dans 11 % des cas au niveau du boîtier et de l'antenne. L'aponévrose temporale a permis un recouvrement du volet scléral de la sclérotomie principale et du boîtier dans 100 % des cas, et dans 72 % des cas du boîtier et de l'antenne.

Aucun endommagement de l'implant lors de la procédure d'implantation n'a été rapporté.

Variation de PIO

Les données de variation de PIO sur les 6 premiers mois sont présentées sur la Figure 17. Les moyennes de PIO étaient significativement plus basses dans le groupe œil implanté le premier jour postopératoire et le au septième jour postopératoire.



Wilcoxon signed-rank test.

Figure 17 : Histogramme représentant la variation de PIO au cours du suivi, œil implanté vs œil controlatéral.

Effets secondaires

Une inflammation de chambre antérieure était notée chez 5 patients à J1, 3 patients à J7, 1 patient à J15 et chez aucun patient à un mois.

Durant les 6 premiers mois, 5 patients (28%) ont présenté un effet indésirable grave lié à l'implant ou la chirurgie. Un cas d'uvéite postérieure chronique à 3 mois, compliquée d'une hémorragie intra vitréenne probablement d'origine ciliaire par formation de brides fibreuses entre le câble de l'implant et le corps ciliaire ; une hospitalisation avec reprise chirurgicale, prélèvement bactériologiques vitréens (culture négative) et traitement antibiotiques et corticoïdes topiques et systémiques ont permis une résolution de l'épisode. Un cas de décollement précoce du corps ciliaire avec hypotonie, traité médicalement. Un cas d'œdème maculaire cystoïde spontanément résolutif. Un cas de kératite infectieuse liée à la chirurgie et nécessitant un traitement médicamenteux. Un cas de conjonctivite infectieuse résolutive sous traitement médical. A 6 mois, il n'y avait aucun cas d'érosion conjonctivale ni d'extériorisation de l'implant, aucun cas de décollement de rétine, ni d'explantation.

A noter un cas de phlébite des membres inférieur et un cas d'œdème d'un membre inférieur, dont la relation avec l'implant ou la chirurgie n'a pas été établie.

Mode de stimulation des implants

Deux groupes d'implants étaient individualisables quant à leur mode de stimulation : 11 implants stimulant la rétine en single (une électrode à la fois), et 7 implants stimulant en quad (par paquet de 4 électrodes).

Données de seuil électrique, de distance électrode rétine et d'excentricité

Les données de seuil électrique étaient disponibles pour 616 des 660 électrodes fonctionnant en single (93%). Les données de seuil n'étaient pas disponibles pour un patient dont l'implant fonctionnait en quad. Pour les 6 autres, les données de seuil étaient disponibles pour 84 des 90 paquets de quad (93%).

Les données de distance OCT électrodes rétine étaient disponibles pour 1004 électrodes (93%). Les distances OCT quad rétine ont été calculées a posteriori en faisant la moyenne de distance des 4 électrodes fonctionnant en quad pour chaque paquet ; ainsi pour 97 des 105 paquets de quad, une distance OCT était disponible (92%).

Les données d'excentricité (distance électrode fovéa) étaient disponibles pour 1080 électrodes (100%).

Au total, les 3 données d'intérêt (seuil, distance OCT et excentricité) étaient disponibles pour 593 des 660 électrodes fonctionnant en single (90%) et 76 des 105 paquets de quad (72%).

Comparaison des implants fonctionnant en single et en quad

Le Tableau 2 décrit les moyennes de seuil électrique et de distance OCT électrode rétine et le pourcentage d'électrode maculaires, tous implants confondus, puis en fonction de leur mode de stimulation.

La distance médiane électrode rétine des 18 implants était de 96,68 μm , avec un seuil électrique médian de 154,42 μA . 94% de leurs électrodes étaient situées dans l'aire maculaire (cercle de 3000 μm de rayon centré sur la fovéa).

En moyenne, les valeurs observées des électrodes des implants fonctionnant en quad étaient significativement plus éloignées de la rétine que celles des implants fonctionnant en single ($p = 0,001$). En moyenne, les valeurs observées de la proportion d'électrode maculaire des implants fonctionnant en single, n'étaient pas significativement différentes de celles fonctionnant en quad. De même, en moyenne

les valeurs observées des seuils électriques des implants fonctionnant en single ne différaient pas de celles des implants fonctionnant en quad.

Tableau 2 : Comparaison des implants single vs quad en terme de seuil électrique, de distance OCT implant rétine, de centrage maculaire.

Comparaison Implants SINGLE vs QUAD	Total (n=18)	SINGLE (n=11)	QUAD (n=7)	P ¹
Seuil électrique moyen (µA)²	154,42 [102,77;241,22]	134,77 [97,20;208,43]	254,57 [121,53;398,73]	0,18
Distance OCT moyenne (µm)	96,68 [4,73;479,35]	42,63 [0,00;78,87]	511,93 [257,95;572,27]	0,001
Proportion d'électrodes maculaires (N maculaire/nombre d'électrodes activées)	94,17 [80,00;98,33]	95,00 [73,33;98,33]	86,67 [80,00;100,00]	0,84

Variables quantitatives présentées en médiane [Intervalle inter quartile]

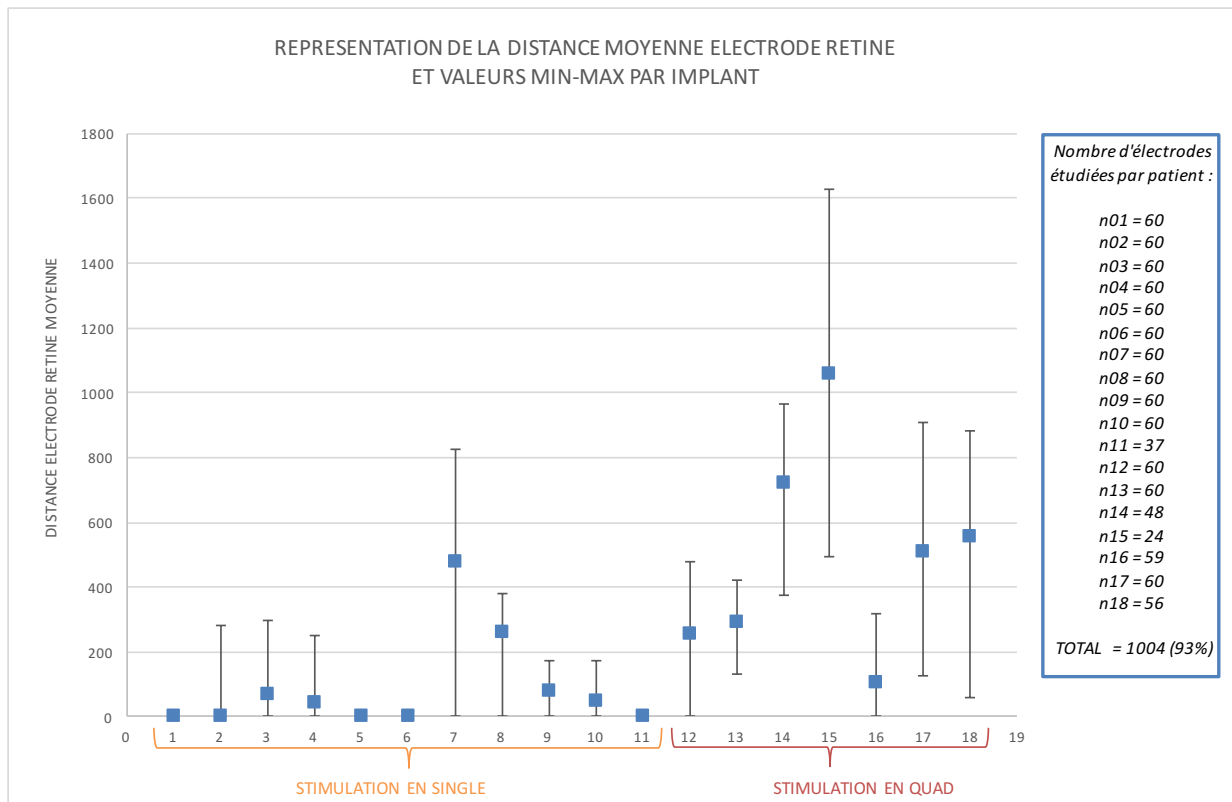
¹ Test de Wilcoxon exact

² une donnée manquante

Concernant la comparaison des caractéristiques des implants, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 modes de fonctionnement en terme d'âge (p=0,36), de sexe (p=1,00), d'œil opéré (p=0,33), de staphylome (p=0,14), de drusen du nerf optique (p=0,39), d'hétérotropie (p=0,59), de nystagmus (p=0,59) ou de PIO avant l'intervention (p=0,098).

La Figure 18 représente la distance OCT moyenne des électrodes de chaque implant en fonction du mode de stimulation. Il apparaît que tous les implants fonctionnant en single ont au moins une partie de la plaque d'électrode au contact de la rétine. Les implants fonctionnant en quad semblent plus fréquemment n'avoir aucun contact avec la rétine.

Figure 18 : Représentation de la distance moyenne électrode rétine par implant, en groupant les implants par mode de stimulation (single vs quad).



Relation seuil électrique et distance OCT électrode rétine

Le Tableau 3 présente la comparaison du seuil électrique des électrodes en fonction de la distance électrode rétine. Parmi les électrodes fonctionnant en single, celles ayant une distance OCT rétine nulle (c'est-à-dire collées à la rétine) avaient un seuil électrique moyen significativement plus faible que celles non collées à la rétine. En moyenne, pour les électrodes fonctionnant en quad, les valeurs observées des seuils électriques des électrodes ayant une distance OCT rétine inférieure à 500 µm, étaient significativement plus faibles que celles des électrodes ayant une distance OCT rétine supérieure ou égale à 500 µm.

Tableau 3 : Comparaison du seuil électrique moyen des électrodes en fonction de la distance électrode rétine et du mode de stimulation.

	Single : distance implant rétine nulle		
	Quad : distance implant rétine inférieure à 500 µm		
Comparaison seuil électrique	Oui moyenne±ET n=388	Non moyenne±ET n=205	<i>P</i>
SINGLE	119,72±107,17	233,83±124,57	<0,0001¹
QUAD	173 [85;387]	379 [282;435]	0,0003²

Variables quantitatives présentées en moyenne±écart-type ou médiane [Intervalle inter quartile] selon la normalité ou pas de la distribution

¹ *Test de Student*

² *Test de Wilcoxon*

Le Tableau 4 présente la comparaison entre seuil électrique des électrodes situées dans les 3000 µm centraux (donc maculaires) collées ou non à la rétine uniquement pour les implants fonctionnant en single. Les électrodes collées maculaires issues d'implants fonctionnant en single avaient un seuil moyen électrique significativement plus bas que les électrodes non collées.

Tableau 4 : Comparaison du seuil électrique moyen des électrodes maculaires collées et non collées pour les électrodes issues d'implants fonctionnant en single.

Electrodes maculaires collées à la rétine			
Comparaison seuil	Oui moyenne±ET N=325	Non moyenne±ET N=199	P ¹
SINGLE	99,70±89,87	230,55±122,32	<0,0001

Variables quantitatives présentées en moyenne±écart-type

¹ Test de Student

Concernant la corrélation seuil électrique - distance OCT implant rétine, pour les implants fonctionnant en single (n=11), le seuil électrique était corrélé positivement à la distance OCT implant-rétine (coefficient de corrélation de Spearman =0.71647, p=0,01). Pour les implants fonctionnant en quad, le seuil électrique n'était pas significativement corrélé à la distance OCT implant-rétine (n=6) (coefficient de Spearman =0,37143, p=0,4685).

Pour les électrodes issues d'implant fonctionnant en single (n=593), le seuil électrique était corrélé positivement et modérément à la distance OCT électrode-rétine (coefficient de corrélation de Pearson =0.49631, p=<0,0001) ainsi que pour les électrodes issues d'implant fonctionnant en quad (n=76) (coefficient de Pearson =0,36011, p=0.0014).

Le Tableau 5 présente l'association entre la racine carrée du seuil électrique et la distance OCT-rétine par modèles linéaires mixtes, bruts et ajustés sur le sexe et la durée depuis la perte de la vision centrale.

Concernant les électrodes issues d'implant fonctionnant en single, pour une augmentation de la distance OCT électrode rétine de 100 µm, la racine carrée du seuil électrique augmentait de 1,639 µA (modèle brut (modèle 1), p<0.0001). Les résultats allaient dans le même sens pour les électrodes maculaires (b=1,634, p<0.0001) et pour les électrodes avec un seuil inférieur ou égale à 233 µA) (b=1,542, p<0.0001).

Il en est de même lors de l'ajustement sur le sexe et la durée depuis la perte de la vision (modèle 2) : b=1,611, p<0.0001 toutes électrodes confondues ; b=1,578, p<0.0001 pour les électrodes maculaires ; b=1,196, p<0.0001 pour les électrodes avec un seuil inférieur ou égal à 233 µA.

Aucune association significative n'était retrouvée entre seuil électrique et distance OCT électrode rétine pour les électrodes fonctionnant en quad (modèle 1 : $p=0,27$, modèle ajusté $p=0,79$).

Tableau 5 : Association entre seuil électrique et distance OCT électrode rétine, par modèles linéaires mixtes.

	Modèle 1	Modèle 2
	b [IC95%] P	b [IC95%] P
SINGLE		
1) distance OCT électrode rétine (100 μm) pour toutes électrodes confondues (n=593)	1,639 [1,319;1,959] <0,0001	1,611 ¹ [1,275; 0,01947] <0,0001
2) distance OCT électrode rétine (100 μm) pour électrodes maculaires (inférieures ou égales à 3000 μm) (n=524)	1,634 [1,340 ; 1,928] <0,0001	1,578 ² [1,279; 1,876] <0,0001
3) distance OCT électrode rétine (100 μm) pour électrodes avec seuil inférieur ou égal 233 μA (n=453)	1,542 [1,158 ; 1,925] <0,0001	1,196 ³ [0,7561; 1,637] <0,0001
QUAD		
4) distance OCT électrode rétine (100 μm) pour les paquets de 4 électrodes issus des implants fonctionnant en quad (n=76)	0,1669 [-0,131; 0,4650] 0,2678	-0,040 ⁴ [-0,337; 0,2564] 0,79

Modèle 1 : brut

Modèle 2 : ajusté sur durée depuis perte de la vision centrale et sexe

¹ données manquantes pour 116 électrodes

² données manquantes pour 115 électrodes

³ données manquantes pour 107 électrodes

⁴ données manquantes pour 24 électrodes

Relation seuil électrique et excentricité

Le

Tableau 6 présente la comparaison du seuil électrique moyen des électrodes maculaires et extra maculaires, en fonction du type de stimulation.

Concernant les implants fonctionnant en single, le seuil électrique moyen des électrodes maculaires était significativement plus bas que le seuil électrique des électrodes extra maculaires (distance électrode fovéa > 3000 μm) ($p < 0,0001$). En ne considérant que les électrodes collées à la rétine (distance électrode rétine nulle) issues des implants fonctionnant en single, le seuil électrique moyen des électrodes maculaires restait significativement plus bas que celui des électrodes collées non maculaires.

Pour les implants fonctionnant en quad, en moyenne, les valeurs observées des seuils électriques des électrodes maculaires ne différaient pas significativement des valeurs observées de seuil électrique des électrodes des électrodes extra-maculaires.

Tableau 6 : Comparaison du seuil électrique moyen des électrodes maculaires et extra maculaires, en fonction du type de stimulation.

Electrodes maculaires			
Comparaison seuil	Oui moyenne \pm ET N=524	Non moyenne \pm ET N=69	P
SINGLE	149,39 \pm 121,28	233,41 \pm 134,68	<0,0001¹
QUAD	N=68 290,00 [115,00;435,00]	N=8 193,50 [85,00;286,50]	0,25 ²
Electrodes maculaires collées à la rétine			
Comparaison seuil	Oui moyenne \pm ET N=325	Non moyenne \pm ET N=63	P
SINGLE	99,70 \pm 89,87	128,60 \pm 0,91	<0,0001¹

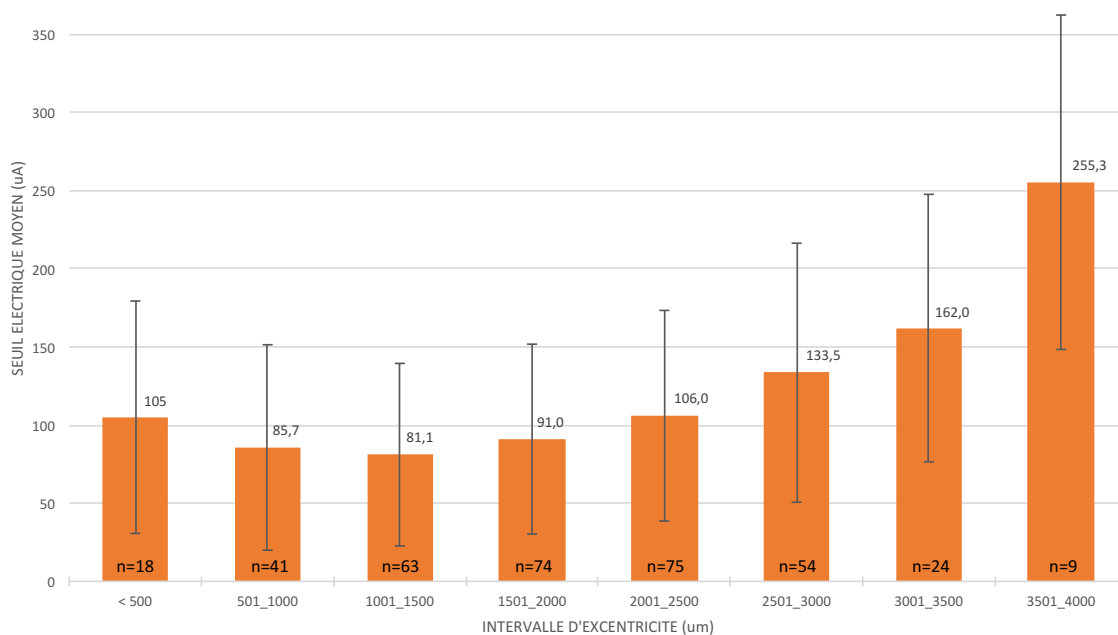
Variables quantitatives présentées en moyenne \pm écart-type ou médiane [intervalle inter quartile] selon la normalité ou pas de la distribution

¹ Test de Student

² Test de Wilcoxon

La Figure 19 représente le seuil moyen des 358 électrodes collées à la rétine, centrées dans les 4000 μm , par intervalles de 500 μm . Le seuil moyen semblait être minimal pour une excentricité comprise entre 1000 et 1500 μm .

Figure 19 : Histogramme représentant les seuils moyens des électrodes collées, par intervalles d'excentricité.



Le Tableau 7 présente l'association entre la racine carrée du seuil électrique et l'excentricité des électrodes par modèles linéaires mixtes, bruts et ajustés sur le sexe et la durée depuis la perte de la vision centrale.

Pour les électrodes issues d'implant fonctionnant en single, pour toute augmentation de l'excentricité de 100 μm , la racine carré du seuil électrique augmentait de 0,118 μA ($p < 0,0001$) pour les électrodes issues d'implants en single, de même pour les électrodes collées à la rétine ($b = 0,1225$, $p < 0,0001$) et pour celles avec un seuil électrique < 233 μA ($b = 0,0567$, $p < 0,0001$). La même tendance est retrouvée pour les électrodes fonctionnant en quad ($b = 0,0778$ μA , $p < 0,01$).

Après ajustement sur le sexe et la durée depuis la perte de la vision centrale, l'excentricité des électrodes reste associée significativement au seuil électrique pour

les électrodes fonctionnant en single, que ce soit pour toutes les électrodes confondues (pour une augmentation de l'excentricité de 100 µm, la racine carrée du seuil augmentera de 0,0877, $p < 0,0001$), ou pour les électrodes avec un seuil ≤ 233 µA ($b=0,0332$, $p=0,04$). Concernant les quad, le résultat va dans le même sens mais n'est plus significatif (pour une augmentation de l'excentricité de 100 µm, $b=0,0497$, $p = 0,15$).

Tableau 7 : Association entre seuil électrique et excentricité des électrodes, par modèles linéaires mixtes :

	Modèle 1	Modèle 2
	b [IC95%] <i>P</i>	b [IC95%] <i>P</i>
SINGLE		
1) excentricité (100 µm) pour toutes électrodes confondues (n=593)	0,118 [0,081;0,0016] <0,0001	0,0877 ¹ [0,0482;0,1273] <0,0001
2) excentricité (100 µm) pour électrodes avec distance électrode-rétine OCT = 0 (électrodes collées) (n=388)	0,1225 [0,080;0,166] <0,0001	0,0915 ² [0,0444;0,1387] 0,0002
3) excentricité (100 µm) pour électrodes avec un seuil ≤ 233 uA (n=453)	0,0567 [0,025;0,0884] 0,0005	0,0332 ³ [0,0014;0,0649] 0,04
QUAD		
4) excentricité (100 µm) pour les paquets de 4 électrodes issus des implants fonctionnant en quad (n=76)	0,0778 [0,0187;0,1368] 0,0106	0,0497 ⁴ [-0,019;0,1181] 0,15

Modèle 1 : brut

Modèle 2 : ajusté sur durée depuis perte de la vision centrale et sexe

¹ données manquantes pour 116 électrodes

² données manquantes pour 95 électrodes

³ données manquantes pour 107 électrodes

⁴ données manquantes pour 24 électrodes

Modèles multivariés linéaires mixtes

Le Tableau 8 présente l'association entre la racine carrée du seuil électrique et la distance OCT électrode rétine et l'excentricité, par modèles linéaires mixtes, bruts et ajustés sur le sexe et la durée depuis la perte de la vision centrale.

Tableau 8 : Modèles multivariés linéaires mixtes.

SINGLE Toutes électrodes confondues (n=593)	Modèle 1 b [IC95%] P	Modèle 2 ¹ b [IC95%] P
Distance électrode rétine (100 µm)	1,797 [1,492;2,102] <0,0001	1,772 [1,448; 2,096] <0,0001
Excentricité (100 µm)	0,1422 [0,1084;0,1759] <0,0001	0,1161 [0,0802; 0,1521] <0,0001
QUAD Toutes électrodes confondues (n=76)	Modèle 1 b [IC95%] P	Modèle 2 ² b [IC95%] P
Distance électrode rétine (100 µm)	0,3330 [0,0364;0,6296] 0,0284	0,1739 [-0,185;0,5323] 0,3341
Excentricité (100 µm)	0,1013 [0,0402;0,1625] 0,0015	0,0750 [-0,010; 0,1598] 0,08

Modèle 1 : brut

Modèle 2 : ajusté sur durée depuis perte de la vision centrale et sexe

¹ données manquantes pour 116 électrodes

² données manquantes pour 24 électrodes

Ainsi, dans le modèle brut (modèle 1), pour une augmentation de la distance électrode rétine de 100 µm, à excentricité constante, la racine carrée du seuil électrique des électrodes issues d'implants fonctionnant en single augmentait de

1,797 μA . De même, pour une augmentation de l'excentricité de 100 μm , à distance électrode rétine constante, la racine carrée du seuil électrique augmentait de 0,1422 μA . Cette relation était peu modifiée dans le modèle ajusté sur le sexe et la durée depuis la perte de la vision centrale (modèle 2). Il apparaît donc que la variable distance OCT électrode rétine, à variation égale, influait d'avantage sur le seuil électrique que l'excentricité.

Pour les paquets de quad, pour une augmentation de la distance électrode rétine de 100 μm , à excentricité constante, la racine carrée du seuil électrique des électrodes issues d'implants fonctionnant en single augmentait de 0,333 μA . De même, pour une majoration de l'excentricité de 100 μm , à distance électrode rétine constante, la racine carrée du seuil augmentait de 0,1013 μA les résultats allaient dans le même sens dans le modèle ajusté sur sexe et perte de la vision centrale mais n'étaient plus significatifs (modèle 2).

Données de rotation dans le temps

Sur les 18 patients implantés, 2 patients ont été exclus de l'analyse : une patiente ayant subi seconde intervention chirurgicale vers le 3^{ème} mois post opératoire, l'implant ayant été mobilisé lors de la procédure, et un patient dont les rétinophotographies du premier mois ne permettaient pas de visualiser les repères anatomiques étudiés dans le déplacement de l'implant.

L'analyse finale a donc porté sur 16 yeux. La plus petite rotation était de 0,28° et la plus grande de 7,45°.

La médiane des angles d'inclinaison était de 25.32° [19.91 ; 30.37] lors du premier mois, et de 25.96° [21.07 ; 32.92] au sixième mois, avec une médiane de rotation de 2,01° [0.97 ; 3.61]. Ces différences étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$; Wicoxon apparié).

Le degré de rotation des implants n'était pas corrélé significativement à la distance électrode-rétine moyenne de chaque implant (Coefficient de Spearman : 0.09, $p = 0.73$).

Enfin, lors des analyses de rotation, nous avons mis en évidence un certain nombre de cas de fibrose rétinienne sous l'implant, entraînant une modification du trajet vasculaire rétinien.

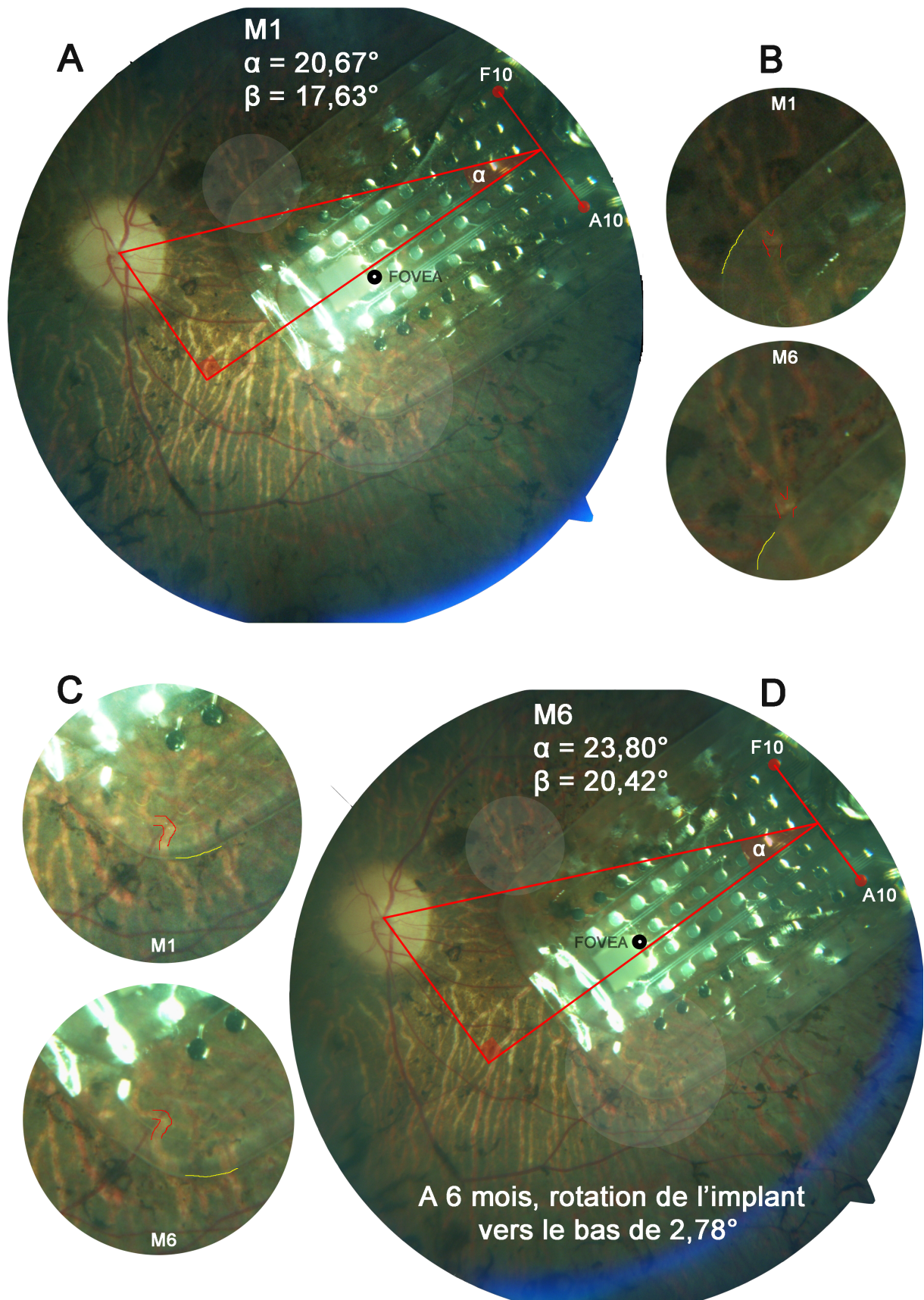


Figure 20 : Exemple d'une rotation de l'implant vers le bas au cours du temps.

A et D : Les repères anatomiques placés permettant la mesure de l'angle α et le calcul de l'angle d'inclinaison réel β via l'équation expliquée dans la partie matériel et méthode. La fovéa est également placée selon l'approximation de *Rohrschneider*. Les cercles blancs aux correspondent zones d'intérêt agrandies et proposées en B et C.

B et C : agrandissement de zones d'intérêt permettant d'apprécier le mouvement de l'implant au cours du temps. Les structures vasculaires choroïdiennes d'intérêt constituant un repère fixe dans le temps sont signalées en rouge, alors que les limites de l'implant souligné d'un trait jaune.

NB : Ce cas illustre la difficulté de repérage du centre du clou sur un implant légèrement décentré. La distance moyenne électrodes rétine est dans ce cas de $293 \pm 81,5 \mu\text{m}$

DISCUSSION

Sécurité d'emploi

Cette étude est la première réalisée en France sur une cohorte de 18 patients, avec un suivi à 6 mois pour 18 patients, à un an pour 11 patients. Cette courte durée de suivi est l'une des limites principales de ce travail, comparativement aux données de suivi à 5 ans de l'essai international chez 30 patients ayant bénéficié d'une implantation Argus II, résultats publiés en juillet 2016 par *Da Cruz et al.* (90)

Néanmoins les résultats intermédiaires de l'essai international sus cité, publiés en 2012 par *Humayun et al.* (98), montrent qu'en terme de sécurité d'emploi, 82% des effets indésirables graves collectés la première année de suivi survenaient dans les 6 premiers mois (14 événements sur 17 au total). De plus, uniquement 6 des 24 effets indésirables graves collectés pendant les cinq années de suivi surviennent après un an (87,90). Il en ressort donc que les six premiers mois sont une période particulièrement sensible, cruciale, pendant laquelle l'essentiel des complications surviennent.

A six mois, nous retrouvons 5 cas d'effets indésirables graves chez 5 patients (dont un cas de conjonctivite), et 72% de patients indemnes de toute complication. Ces résultats à six mois semblent être en accord avec les 66,7% de patients indemnes de toute complication à un an publiés par *Ho et al.* (87).

Parmi l'ensemble des complications décrites, les cas d'érosion conjonctivale ou de déhiscence conjonctivale, exposant une partie de l'implant, sont les plus fréquemment rapportées dans les publications, représentant 20% de l'ensemble des effets indésirables à un an et 23,3% à trois et cinq ans (90). L'antenne et le boîtier électronique, en position épiscclérale temporale inférieure et temporale supérieure respectivement, avec leurs languettes d'encrage scléral, représentent un certain volume, créant un relief qui indente la conjonctive et la fragilise. Ces érosions/déhiscences sont lourdes de conséquences pour le patient : elles représentent un risque infectieux intra oculaire majeur, leur traitement est

systématiquement chirurgical (suture et/ou greffe de tissu) et peut nécessiter l'explantation de l'implant en cas de récurrence (deux des trois cas d'explantation publiés dans les résultats de l'essai international à 5 ans sont secondaires à des érosions conjonctivales récidivantes (90)).

L'un des points forts de notre étude est l'absence de survenue de cas d'érosion/déhiscence conjonctivale à 6 mois. Ce résultat est d'une part lié à l'amélioration de la technique chirurgicale, liée à l'expérience accumulée par les premiers centres implantateurs, diffusée aux nouveaux centres via les publications et les membres de la société *SecondSight*. D'autre part, deux points de la technique chirurgicale française sont à souligner : la réalisation d'un volet scléral recouvrant la sclérotomie par laquelle passe le câble (reliant boîtier électronique et plaque d'électrodes), et l'utilisation de l'autogreffe d'aponévrose temporale pour recouvrir le volet scléral et les composants épiscléraux en relief de l'implant.

L'insertion de l'électrode se fait habituellement à travers une sclérotomie directe de 5 mm environ, suturée de part et d'autre du câble, et l'ensemble boîtier électronique – sclérotomie est recouvert par un tissu allogénique (péricarde) ou équivalent. En France, devant l'impossibilité d'utilisation de tissu péricardique pour raisons sanitaires, et afin d'obtenir une meilleure étanchéité de la sclérotomie, le Dr P-O. Barale (CNHO des XV-XX, Paris) a développé une technique alternative utilisant un volet scléral et une autogreffe d'aponévrose temporale comme tissu de recouvrement, technique publiée en 2016 et ayant prouvée son efficacité chez trois patients avec un recul de 4 ans dans la prévention des complications d'hypotonie et d'érosion conjonctivales (99).

Dans notre étude, le volet scléral a été réalisé dans 100% des cas, le recouvrement aponévrotique utilisé dans 100% des cas pour recouvrir le boîtier électronique, et dans 72,2% des cas pour recouvrir l'antenne, et l'absence d'érosion conjonctivale à 6 mois semble confirmer l'efficacité de la technique. Ces résultats devront être confirmés à plus long terme.

De plus, la technique de Barale de suture des languettes d'ancrage scléral permet au nœud de la suture de se retrouver entre la sclère et l'implant, avec des fils laissés volontairement longs, secondairement glissés sous le dispositif scléral. Cela limite le contact entre le nœud et la conjonctive indentée par les languettes d'ancrage, limitant ainsi le risque d'érosion/déhiscence conjonctivales dans le temps.

Une complication particulièrement fréquente et potentiellement grave est l'hypotonie oculaire postopératoire. *Da Cruz et al.* retrouvent 6,7% 13,3 et 13,3% d'hypotonie à un, trois et cinq ans respectivement, avec un cas d'explantation après 4,3 ans par souci esthétique du patient dans un contexte d'hypotonie oculaire chronique avec ptosis (90). Dans notre étude, seulement un patient (5% à 6 mois) a présenté un épisode d'hypotonie compliquée de décollement du corps ciliaire, spontanément résolutif. Ces résultats en terme de PIO témoignent également de l'efficacité de la technique de volet scléral et recouvrement aponévrotique dans la prévention des hypotonies.

En effet, nous avons montré qu'au quinzième jour post opératoire et jusqu'à six mois, la PIO de l'œil opéré n'était significativement pas différente de la PIO de l'œil controlatéral, témoignant d'une excellente étanchéité de la sclérotomie laissant passer le câble. L'efficacité de cette technique semble se maintenir à 4 ans (99).

Les arguments qui doivent donc très fortement inciter à utiliser et promouvoir cette technique de volet scléral et de recouvrement aponévrotique lors des futures implantations sont la durée de prélèvement relativement courte (24 min en moyenne), la sécurité sanitaire liée à son caractère autologue, et la moindre survenue de complications fréquentes et potentiellement graves de type érosions/déhiscences conjonctivales et/ou hypotonie oculaire postopératoire par défaut d'étanchéité de la sclérotomie.

Enfin, les complications à type d'endophtalmie présumée (culture négative) sont retrouvés dans 10% des implantations, avec une survenue avant la 8^{ème} semaine de suivi (90). Une de nos patientes a présenté à 3 mois un épisode d'hémorragie intra vitréenne d'origine ciliaire, par formation de brides fibreuses entre le corps ciliaire et le câble de l'implant. Le câble était engainé dans un manchon fibreux sur la quasi totalité de la longueur. Ces éléments rentrent dans le cadre d'une probable endophtalmie chronique, et les prélèvements bactériologiques vitréens réalisés lors de la seconde intervention sont revenus négatifs sur le plan bactériologique. L'issue de cette complication a été favorable, avec un contrôle de l'inflammation après la chirurgie via l'utilisation d'antibiotiques per os et d'une courte corticothérapie orale. L'implant était fonctionnel à 6 mois.

Facteurs déterminant le seuil électrique de stimulation

Plusieurs études se sont intéressées par le passé à étudier les facteurs anatomiques influant sur le seuil électrique de stimulation des implants rétiniens.

Les premiers travaux publiés en 2005 et 2008 (100,101), ont été réalisés chez les six patients implantés avec la première version de l'implant, l'Argus I, composé de 4x4 électrodes de platine d'un diamètre de 260 μm ou de 520 μm , parfois une association des deux diamètres en fonction des versions de cette première génération d'implant. *De Balthasar et al.* retrouvent ainsi une corrélation positive entre le logarithme du seuil électrique de stimulation et le logarithme de distance électrode rétine (101). Cette relation paraît dépendante du diamètre de l'électrode, celles de 520 μm voyant leur seuil de stimulation moins affecté par la distance électrode rétine que celles de 260 μm . L'éloignement de l'électrode de la rétine apparaît être un facteur prépondérant influant sur le seuil électrique de stimulation. Cependant, la taille des électrodes d'Argus II de 200 μm et les paramètres de stimulation différents empêchent l'extrapolation de ces résultats.

En 2013, *Ahuja et al.* (95) publient une étude portant sur la relation entre seuil électrique moyen, distance électrode rétine moyenne, excentricité moyenne des électrodes et seuil de perception lumineuse chez 22 patients issus de l'essai international Argus II, équipés donc de la seconde génération d'implants.

A l'échelle de l'implant ($n=22$), ils prouvent qu'une corrélation linéaire entre le seuil électrique moyen et la distance électrode rétine moyenne de chaque implant (R^2 de 0,50 ; $p=0,0002$) et entre le seuil électrique moyen et le seuil de perception lumineuse ($R^2 = 0,52$; $p=0,01$). En associant ces variables pour expliquer le seuil électrique moyen (analyse multivarié), *Ahuja et al.* estiment que 87% de la variabilité du seuil moyen des implants est liée à l'association distance électrode rétine et seuil de perception lumineuse ($R^2=0,87$, $p=0,0003$). Il apparaît donc très clairement dans cette publication que les deux facteurs prépondérants influant sur le seuil électrique moyen, à l'échelle de l'implant, sont la distance entre l'implant et la rétine, ainsi que l'état fonctionnel résiduel de la rétine interne sous jacente, affectée par le processus dégénératif et de remodelage neuro-rétinien.

A l'échelle de l'électrode (n=588), ils construisent un modèle de régression linéaire multivarié ne permettant d'expliquer que 29% de la variabilité du seuil électrique en fonction de la distance électrode rétine, de la densité en cellules ganglionnaires (approchant la variable excentricité) et du seuil de perception lumineuse ($p < 0,00001$) (80). Il apparaissait donc que l'explication de la variabilité du seuil électrique était plus complexe à l'échelle de l'électrode qu'à l'échelle de l'implant.

Nos résultats confirment ces données et apportent des informations nouvelles quant à la relation seuil électrique moyen et distance moyenne électrode rétine chez des implants ayant un mode de fonctionnement particulier : la stimulation par quad.

Seuil électrique et distance OCT électrode rétine

Tout d'abord, nous avons retrouvé la distance moyenne électrode rétine par implant comme variable principale dictant le mode de stimulation de l'implant. En effet, les implants fonctionnant en single et quad sont implantés chez des patients partageant les mêmes données démographiques et oculaires, sont centrés sur la macula de la même manière, mais sont significativement plus à distance de la rétine ($p = 0,001$) et semblent plus fréquemment n'avoir aucune électrode en contact avec la rétine. Le choix de stimuler en quad s'impose quand plus des deux tiers des électrodes n'entraînent pas de percept au seuil de densité de charge de $677 \mu\text{A}$ ($1 \text{ mC}/\text{cm}^2$), ce fonctionnement permettant alors l'injection d'intensités électriques au-delà de $677 \mu\text{A}$. Il apparaît donc qu'à partir d'un certain éloignement de l'implant de la surface rétinienne, les niveaux de seuil requis pour induire un percept deviennent trop élevés, au-delà des seuils de sécurité par électrode, et imposent donc un fonctionnement par quad. Cela prouve qu'il existe bien une relation positive entre la distance électrode rétine et le seuil électrique.

A l'échelle de l'implant, nous avons montré qu'il existait une corrélation forte entre la distance OCT moyenne implant rétine et le seuil électrique moyen, uniquement pour les implants fonctionnant en single ; le coefficient de corrélation de Spearman de 0,72 ($p=0,01$) atteste bien de la force cette relation. Cependant, cette corrélation n'est pas significative concernant les implant fonctionnant en quad ($p=0,47$).

A l'échelle de l'électrode, nous avons prouvé qu'il existait une relation linéaire entre le seuil électrique et la distance OCT électrode rétine pour les électrodes issues d'implant fonctionnant en single ($n= 593$; $p<0,0001$). Il apparaît que pour un éloignement supplémentaire de la rétine de 100 μm , la racine carrée du seuil électrique de l'électrode augmente d'une valeur de 1,639 μA . Concernant les quad, cette relation n'a à nouveau pas été retrouvée comme significative ($n=76$; $p>0,26$).

L'une des hypothèses pour expliquer ces résultats concernant les quad est de considérer chaque paquet de quad comme une seule électrode de grand diamètre sur le plan électrique ; il est établi que plus le diamètre d'une électrode est important, moins son seuil électrique est affecté par la distance avec sa cible.

L'ajustement sur la durée depuis la perte de la vision centrale du modèle linéaire mixte univarié nous paraissait intéressant pour prendre en compte le niveau de remodelage neuro-rétinien affectant la relation entre seuil électrique et distance OCT électrode rétine. En effet il semble rationnel que plus la perte de la vision centrale est ancienne, plus le niveau de remodelage sera important, et inversement. Cet ajustement ne modifie que très sensiblement la valeur de la pente. Nos résultats sous estiment probablement l'influence de la distance électrode rétine sur le seuil électrique, faute d'ajustement sur d'autres variables explicatives. Nous n'avons notamment pas pu ajuster sur les variables reflétant la fonctionnalité résiduelle et donc la sensibilité électrique de la rétine interne. Ces variables d'intérêt auraient pu être l'épaisseur maculaire moyenne mesurée en OCT, le seuil de sensibilité lumineuse, le calibre vasculaire rétinien, le type de mutation, ou le mode de transmission génétique.

Seuil électrique et excentricité

Concernant le rôle de l'excentricité sur le seuil électrique, à l'échelle de l'électrode, nous avons confirmé que les seuils électriques des électrodes maculaires des implants singles sont significativement plus bas que ceux des électrodes extra maculaires, et cela indépendamment de leur éloignement de la surface de la rétine (n=388, issues de 11 patients ; $p < 0,0001$).

Humayun et al. (102) furent les premiers à mettre en évidence in vivo cette différence de seuil électrique de perception des régions maculaires et extra maculaires chez des patients atteints de RP ; *Ahuja et al* ont vérifié ce résultat en 2013 sur (n=216, issues(n=76 ; $p > 0,26$) de 22 patients ; $p < 0,01$) (80,95).

Ce résultat n'apparaît pas pour l'analyse des quads, avec même une tendance inverse des électrodes maculaires à avoir un seuil électrique plus haut que celui des électrodes extra maculaire ($p = 0,25$). Nous n'avons pas éliminé la variable distance électrode rétine lors de cette analyse univariée, et c'est probablement la raison de cette tendance inverse. En effet, la plaque d'électrode de ces implants fonctionnant en quad est très à distance de la rétine, mais l'implant est tout de même cloué à la surface de la rétine ; il en résulte que les électrodes à proximité du clou, extra maculaires, sont à une distance plus proche de la rétine que les électrodes maculaires. Etant donné que la distance OCT électrode rétine est prépondérante par rapport à l'excentricité dans l'explication de la variabilité sur le seuil, cette tendance inverse s'explique. Cela est particulièrement vrai pour les deux cas de staphylomes du pôle postérieur, dans lesquels l'implant, du fait de sa rigidité, ne se moule pas sur la dépression du staphylome, mais passe en pont au-dessus, avec des électrodes extra maculaires très proches de la rétine, et des électrodes maculaires très à distance.

Nous avons prouvé qu'il existait une relation linéaire entre seuil électrique et excentricité les électrodes issues d'implants fonctionnant en single et en quads ($p < 0,0001$ et $p = 0,0106$ respectivement) : toute majoration de l'excentricité de 100 μm entraîne une augmentation de 0,118 μA de la racine carrée du seuil électrique de l'électrode single, et d'une valeur 1,5 fois moins importante pour les quads.

Ces résultats démontrent bien que l'excentricité joue un rôle dans l'explication de la variabilité du seuil électrique, mais dans une proportion bien moindre par rapport à la distance électrode rétine.

Pour terminer l'analyse d'excentricité à l'échelle de l'électrode, nous nous sommes intéressé au seuil électrique des électrodes maculaires collées, situées dans les 4000 μm centraux. En étudiant 358 électrodes, groupées par intervalle d'excentricité de 500 μm à partir de la fovéa, nous retrouvons le seuil électrique moyen le plus bas ($81,1 \pm 58,4 \mu\text{A}$; $n=63$) dans l'intervalle 1000-1500 μm .

Le pic de densité en cellules ganglionnaires rétiniennes se situe à environ 1000 μm de la fovéa (103). Au-delà de 1500 μm , le seuil électrique moyen remonte progressivement, consécutivement à la diminution de la densité des cellules ganglionnaires. Il semble donc que l'influence de l'excentricité sur le seuil électrique soit directement liée à la densité en cellules ganglionnaires rétiniennes au niveau de l'électrode de stimulation; plus le nombre de cellules ganglionnaires est important, moins le seuil électrique nécessaire à la perception d'un phosphène sera grand. Nous confirmons ainsi les résultats d'*Ahuja et al.* (80,95), mais avec un plus grand nombre d'électrodes.

Cela corrobore les données relatives à la diminution du nombre de cellules ganglionnaires dans le remodelage neuro-rétinien des rétines dégénératives et de ce fait de leur moins bonne sensibilité aux stimuli électriques.

De plus, indépendamment de la densité en cellules ganglionnaires, la cinétique du processus dégénératif dans les formes *rod-cone*, impliquant initialement la périphérie rétinienne, pour s'étendre secondairement à la macula laisse penser que la rétine maculaire est dans un état de remodelage neuro-rétinien moins avancé que la périphérie, et donc plus sensible électriquement.

Modèles linéaires mixtes multivariés

La place prise par chacune de deux variables (distance OCT électrode rétine et excentricité) dans l'explication du seuil électrique est bien démontrée par le modèle linéaire mixte multivarié : pour les électrodes issues d'implants single (n=593), la valeur de la pente pour la variable distance électrode-rétine est douze fois plus grande que pour la variable excentricité (b=1,797 et b=0,1422 respectivement). Pour les quad (n=76) le modèle linéaire multivarié retrouve une valeur de pente trois fois supérieure pour la variable distance électrode rétine que pour l'excentricité (b= 0,333 et b= 0,1013 respectivement).

Ces résultats prouvent que la variable seuil électrique est plus dépendante de la distance OCT électrode rétine que de l'excentricité, à la fois parmi les électrodes issues d'implants fonctionnant en single et parmi ceux fonctionnant en quad.

L'obtention de seuils électriques bas impose donc au chirurgien un positionnement de l'implant au plus près de la rétine, plutôt que de considérer la qualité du centrage maculaire.

Notre travail confirme de nombreux résultats qu'*Ahuja et al.* ont publié en 2013 (80,95). Ils sont les premiers et les seuls à s'être intéressés aux facteurs permettant d'expliquer le seuil électrique, à l'échelle de l'implant et de l'électrode, chez les patients porteurs d'un implant Argus II, dans la lignée des travaux sur Argus I de *Mahadevappa et al.* en 2005 (100) et de *De Balthasar et al.* en 2008 (101).

La valeur ajoutée de notre étude est notamment liée à l'exhaustivité des données : 90% des électrodes des implants fonctionnant en single et 72% des paquets d'électrodes des implants fonctionnant en quad ont été incluses dans les analyses. *Ahuja et al.* (95) n'incluent dans leur analyse pas plus de 53% des électrodes disponibles, avec comme justification principale la difficulté d'acquisition des OCT chez ces patients n'ayant pas de fixation. Nous avons rencontré les mêmes difficultés, notamment chez les patients quad, du fait de l'impossibilité d'obtenir la réflectivité du profil antérieur de la rétine et du profil postérieur de l'implant dans une seule et même fenêtre d'acquisition lorsque l'implant se trouvait très à distance de la rétine. L'amélioration des techniques de tracking et de la vitesse d'acquisition des OCT nous a permis d'inclure un maximum d'électrodes par implant, et par conséquent, de donner à nos résultats une meilleure représentativité de la réalité.

Les limites de notre travail d'explication du seuil sont liées tout d'abord à la période à laquelle a été réalisée la détermination des seuils de stimulation. La médiane du délai entre la chirurgie et le fitting initial est de 16 jours (intervalle interquartile [14 ; 25]) : l'œil est en cours de cicatrisation, et l'état émotionnel du patient forcément perturbé par les attentes et espérances suscitées par ce premier réglage. La détermination des seuils est subjective, puisque c'est le patient qui informe sur la perception ou non d'un phosphène en réponse à la stimulation, et cette phase de réglage nécessite donc un patient calme et concentré.

De plus, certains patients ont rapporté une majoration des phosphènes spontanés en postopératoire immédiat. Il aurait donc été préférable de répéter ce fitting quelques semaines après le fitting initial, la charge émotionnelle du patient aurait été moindre, les phosphènes spontanés auraient moins parasité la reconnaissance des percepts.

Malgré l'avantage lié à l'utilisation du même appareil d'OCT pour tous les patients, certains biais de mesure sont à noter : les mesures des distances électrode rétine ont parfois été faites sur des examens réalisés en postopératoire immédiat (J7) ou plusieurs mois après le fitting, et parfois sur plusieurs examens lorsque les données étaient manquantes pour certaines électrodes sur un examen (cube d'acquisition OCT mal centré sur l'implant par exemple), et l'on sait désormais que la position de l'implant n'est pas stable dans le temps (cf. infra). Par ailleurs, la détermination de la distance électrode rétine a été faite verticalement sur le logiciel d'analyse d'OCT, entre la ligne de profil postérieur de l'implant et la ligne de profil antérieur. Il aurait pu être plus judicieux de mesurer la plus petite distance électrode rétine compte tenu du mode de propagation du champ électrique.

De plus, l'approximation de Rohrschneider utilisée pour le repérage de la fovéa reste une approximation, induisant également un biais de mesure de l'excentricité. Le calcul de la position des quad en terme d'excentricité a été fait en calculant la moyenne des quatre distances électrodes fovéa des électrodes composant la quad ; il aurait été plus précis de calculer leur barycentre.

Enfin, le travail de mesure de distance électrode rétine et d'excentricité a été fait par deux opérateurs qui se sont partagé le travail ; les mesures n'ont été faites qu'une fois par un seul intervenant, sans étude donc de la corrélation inter observateur pour ces mesures.

Stabilité positionnelle de l'implant dans le temps

La fixation de la majorité des implants épi rétiniens actuels passe par l'utilisation d'un ou plusieurs clous. A titre d'exemple, l'implant EpiRet3 est fixé par 2 clous en position épi rétinienne. Cette prothèse a été implantée en 2009 lors d'un essai clinique chez 6 patients, puis retirée au 28^{ème} jour postopératoire selon le protocole. Les cas de réaction rétinienne gliale autour des clous et d'apparition ou de majoration d'une membrane épi rétinienne étaient fréquents (104). L'avantage d'un seul clou tiendrait donc dans la moindre survenue de ces complications rétiniennes.

L'implant Argus II est fixé en position épi rétinienne par un clou unique, et nos résultats montrent que ce mode de fixation ne permet pas d'obtenir une stabilité parfaite de l'implant dans le temps (à 6 mois). Nous nous sommes focalisés sur l'analyse de rotation dans le temps, nous n'avons pas cherché à déterminer si l'éloignement de l'implant de la rétine (dans le cas d'implant non collés) se modifiait dans le temps.

La méthode de comparaison des angles d'inclinaison a prouvé qu'une rotation significative sur le plan *statistique* existait entre le premier et le sixième mois postopératoire ($p < 0,0001$).

Afin de s'assurer du caractère réel de cette rotation, de sa significativité sur le plan *clinique*, d'apprécier s'il existait un mouvement apparent de rotation visible sur les rétinophotographies, et d'autant plus important que l'angle de rotation était important, nous avons analysé le déplacement de repères à la surface de l'implant (électrodes, limites de l'implant), mobiles dans le temps, vis à vis de repères choroïdiens (boucles ou bifurcations de gros vaisseaux choroïdiens, à distance du clou) considérés comme fixes dans le temps par nature (Figure 20). Les données de rotation se vérifiaient systématiquement lors de ces analyses complémentaires, pouvant la réalité clinique de ces modifications angulaires. Il est à noter que dans 70% des cas (10 sur 16), le mouvement de rotation se fait vers le bas.

Cependant, l'analyse de rotation sur deux examens séparés d'un intervalle de temps ne permet pas de connaître la cinétique évolutive de cette rotation. L'implant est-il affecté d'un mouvement rapide, variable au fil du temps, ou bien est-ce un mouvement plus lent, linéaire dans le temps ? Plusieurs éléments de réponses existent : lors des consultations de suivi, aucun mouvement macroscopique de l'implant n'était visible lors des mouvements oculaires réalisés lors de l'examen du fond d'œil. De plus, les analyses ont pu être réalisées sur au moins 4 examens pour certains patients (M1, M3, M6 et M12), et les angles d'incidence avaient tendance à augmenter manière linéaire dans le temps, parfois à se stabiliser. L'ensemble de ces données plaide donc plutôt pour un déplacement lent, linéaire dans le temps, Avec une participation très probable de la gravité.

Nous n'avons pas pu déterminer les facteurs de risque anatomiques de rotation dans le temps. Il est à noter qu'aucune corrélation avec la distance moyenne électrode rétine de l'implant considéré ne semble exister ($p=0,73$). L'une des hypothèses à envisager correspond à la mémoire de forme du câble intra oculaire, qui lors de son insertion pourrait être contraint dans son alignement avec le boîtier électronique, et il exercerait un mouvement sur la plaque d'électrode par restitution de cette contrainte mécanique.

Nous n'avons pas pu étudier l'influence de cette rotation sur le seuil électrique, n'ayant pas répété la détermination des seuils électriques au cours du suivi. Certains patients ont présenté au cours du suivi des baisses de performances de leur implant, nécessitant de nouvelles consultations de paramétrage des seuils électriques et il aurait été intéressant d'étudier le lien avec la rotation de l'implant.

Enfin, en analysant les repères anatomiques du fond d'œil, au niveau de l'implant, de la rétine et de la choroïde, nous avons mis en évidence un certain nombre de cas présentant des modifications du trajet vasculaire artériel ou veineux rétinien, à type de fibrose maculaire avec déplacement des vaisseaux rétiniens. Ces résultats apparaissent en OCT sous la forme d'un plissement des couches rétiniennes, et sont probablement à relier aux modifications rétiniennes secondaires à la cicatrisation autour du clou.

Cette étude est, à notre connaissance, la première à retrouver une instabilité à type de mouvement de rotation autour de l'axe du clou, associée dans certain cas à des modifications rétiniennes de type fibrose maculaire. Ces éléments pourraient expliquer les modifications dans le temps du seuil électrique de stimulation décrites par *De Balthasar et al.* (101), ainsi que certaines baisses des performances visuelles (*grating visual acuity*) après la seconde année d'implantation parmi les 30 patients de l'essai international Argus II (90).

CONCLUSION

Le domaine des implants rétiniens est en pleine expansion, avec à ce jour plus d'une dizaine de sociétés développant des prothèses rétiniennes. Les indications validées à ce jour intéressent uniquement les pathologies dégénératives de la rétine externe à un stade terminal, et donc un nombre restreint de patients. L'espoir de la plupart de ces sociétés reste néanmoins de développer un jour des implants rétiniens validés dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme atrophique, qui par sa fréquence, représente un marché considérable. En ce sens les premiers essais cliniques d'Argus II sont en cours dans le cadre de la DMLA atrophique (www.ClinicalTrials.gov NCT02227498).

Le profil de sécurité d'emploi est aujourd'hui bien établi pour l'implant Argus II, avec cinq années de recul, et est principalement lié à l'amélioration de la technique chirurgicale.

Malgré plus de 10 années d'expérience depuis les premières implantations chez l'homme, les implants rétiniens actuels ne permettent qu'une restauration limitée de la fonction visuelle, raison de leur indication dans les stades terminaux de pathologies dégénératives rétiniennes.

L'amélioration de la résolution spatiale est une des évolutions principale à attendre dans les prochaines années. Elle nécessite entre autres que chaque électrode puisse induire une stimulation rétinienne focale, en ciblant uniquement quelques cellules ganglionnaires ou bipolaires. Cette focalité suppose l'utilisation d'électrodes de petit diamètre injectant des seuils électriques de faible amplitude dans le tissu rétinien.

Obtenir une distance électrode rétine minimale est aujourd'hui la principale limite dans l'obtention d'une stimulation focale. Une électrode à distance de sa cible nécessite l'utilisation d'une amplitude électrique élevée pour créer un percept (relation linéaire positive entre distance électrode rétine et seuil électrique). De plus la propagation du champ électrique issu d'une électrode n'est pas linéaire, et tend à s'élargir avec l'augmentation de la distance de l'électrode avec sa cible. Ces deux

facteurs ont comme conséquence la stimulation d'une surface de rétine plus large, avec parfois co-stimulation par deux électrodes de voisinage d'une même zone de rétine. Il apparaît donc que pour améliorer la résolution spatiale des prothèses épi-rétiniennes, la priorité soit d'avantage de développer des solutions pour permettre un contact parfait entre électrode et rétine, plutôt que de développer des implants avec un plus grand nombre d'électrodes de plus petite taille.

Le mode de fixation de la plaque d'électrode, en plus de permettre ce contact rétine-implant, doit également offrir une stabilité positionnelle parfaite dans le temps. L'utilisation d'un seul clou dans le cas de l'implant Argus II ne permet pas d'atteindre ces deux objectifs dans 100% des cas. La modification du design du clou, l'utilisation de plusieurs clous, ou le développement d'autres techniques de fixation de la plaque sont à considérer dans les futures générations de l'implant Argus II.

Enfin, le remodelage neuro-rétinien de ces rétines dégénératives diminue la sensibilité rétinienne aux stimuli électriques, nécessitant donc l'utilisation d'amplitudes élevées, et limitant de ce fait la résolution spatiale théorique. La rétine interne subit une déplétion en cellules neuro-rétiniennes, un recablage aberrant, et il apparaît que la sensibilité rétinienne électrique ne soit pas homogène à la surface rétinienne.

Il est donc légitime de se demander si une implantation à un stade moins avancé de dégénérescence ne puisse pas permettre une meilleure restauration de la fonction visuelle, et éventuellement de limiter la cinétique du remodelage neuro-rétinien secondaire à la déafférentation.

REFERENCES

1. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol*. 1984 Mar;97(3):357–65.
2. GRØNDAHL J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clin Genet*. 1987 avril;31(4):255–64.
3. Nájera C, Millán JM, Beneyto M, Prieto F. Epidemiology of retinitis pigmentosa in the Valencian community (Spain). *Genet Epidemiol*. 1995;12(1):37–46.
4. Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2002;(233):1–34.
5. Szlyk JP, Seiple W, Fishman GA, Alexander KR, Grover S, Mahler CL. Perceived and actual performance of daily tasks: relationship to visual function tests in individuals with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2001 Jan;108(1):65–75.
6. Geller AM, Sieving PA. Assessment of foveal cone photoreceptors in Stargardt's macular dystrophy using a small dot detection task. *Vision Res*. 1993 Jul;33(11):1509–24.
7. Pinckers A, van Aarem A, Keunen JE. Colour vision in retinitis pigmentosa. Influence of cystoid macular edema. *Int Ophthalmol*. 1993 Jun;17(3):143–6.
8. Sieving PA, Fishman GA. Refractive errors of retinitis pigmentosa patients. *Br J Ophthalmol*. 1978 Mar;62(3):163–7.
9. Heckenlively J. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. *Am J Ophthalmol*. 1982 Jun;93(6):733–8.
10. Auffarth GU, Tetz MR, Krastel H, Blankenagel A, Völcker HE. [Complicated cataracts in various forms of retinitis pigmentosa. Type and incidence]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 1997 Sep;94(9):642–6.
11. Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1985 Apr;69(4):263–6.
12. Nakagawa S, Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, Kurimoto M, Yoshimura N. Association of retinal vessel attenuation with visual function in eyes with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:1487–93.
13. Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1995 May;102(5):805–16.

14. Gartner S. Drusen of the optic disk in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1987 Jun 15;103(6):845.
15. Shiono T, Noro M, Tamai M. Presumed drusen of optic nerve head in siblings with Usher syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 1991;35(3):300–5.
16. Kinori M, Moroz I, Rotenstreich Y, Yonath H, Fabian ID, Vishnevskia-Dai V. Bilateral presumed astrocytic hamartomas in a patient with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2011;5:1663–5.
17. Loukianou E, Kisma N, Pal B. Evolution of an Astrocytic Hamartoma of the Optic Nerve Head in a Patient with Retinitis Pigmentosa - Photographic Documentation over 2 Years of Follow-Up. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2(1):45–9.
18. Marmor MF. The electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1979 Jul;97(7):1300–4.
19. Berson EL. Electroretinographic findings in retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 1987;31(3):327–48.
20. Iannaccone A, Rispoli E, Vingolo EM, Onori P, Steindl K, Rispoli D, et al. Correlation between Goldmann perimetry and maximal electroretinogram response in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 1995;90(2):129–42.
21. Holopigian K, Greenstein V, Seiple W, Carr RE. Rates of change differ among measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1996 Mar;103(3):398–405.
22. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1993 Jun;111(6):761–72.
23. Berson EL. Retinitis pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 Apr;34(5):1659–76.
24. Moschos MM, Chatziralli IP, Verriopoulos G, Triglianos A, Ladas DS, Brouzas D. Correlation between optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings with visual acuity in retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2013;7:2073–8.
25. Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 2009 Feb;118(1):69–77.

26. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Sep;46(9):3349–54.
27. Moon CH, Park TK, Ohn Y-H. Association between multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and central visual sensitivity in advanced retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2012 Oct;125(2):113–22.
28. Chhablani J, Jonnadula GB, Srinivasa Rao P, Venkata A, Jalali S. Choroidal thickness profile in Retinitis Pigmentosa - Correlation with outer retinal structures. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc*. 2016 Mar;30(1):9–13.
29. Konieczka K, Bojinova RI, Valmaggia C, Schorderet DF, Todorova MG, Medscape. Preserved functional and structural integrity of the papillomacular area correlates with better visual acuity in retinitis pigmentosa. *Eye Lond Engl*. 2016 Aug 5;
30. Chung H, Hwang J-U, Kim J-G, Yoon YH. Optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina Phila Pa*. 2006 Oct;26(8):922–7.
31. Van Woerkom C, Ferrucci S. Sector retinitis pigmentosa. *Optom St Louis Mo*. 2005 May;76(5):309–17.
32. Balikoglu-Yilmaz M, Taskapili M, Yilmaz T, Teke MY. Optic Disc Pit with Sectorial Retinitis Pigmentosa. *Case Rep Ophthalmol Med [Internet]*. 2013 [cited 2016 Aug 13];2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3677001/>
33. Mathur P, Yang J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2015 Mar;1852(3):406–20.
34. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *The Lancet*. 2006 Nov 24;368(9549):1795–809.
35. Suspitsin EN, Imyanitov EN. Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol*. 2016 May;7(2):62–71.
36. Zinkernagel MS, MacLaren RE. Recent advances and future prospects in choroideremia. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2015;9:2195–200.

37. Kim SJ, Lim DH, Kim JH, Kang SW. Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina Diagnosed by Ornithine- δ -aminotransferase Gene Analysis: A Case Report. *Korean J Ophthalmol KJO*. 2013 Oct;27(5):388–91.
38. Papavasileiou E, Younis S, Zygoura V, Quijano C, Jackson TL. Ritonavir-associated toxicity mimicking retinitis pigmentosa in an hiv-infected patient on highly active antiretroviral therapy. *Retin Cases Brief Rep*. 2016 Jun 9;
39. Mansergh FC, Millington-Ward S, Kennan A, Kiang AS, Humphries M, Farrar GJ, et al. Retinitis pigmentosa and progressive sensorineural hearing loss caused by a C12258A mutation in the mitochondrial MTT2 gene. *Am J Hum Genet*. 1999 Apr;64(4):971–85.
40. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science*. 1994 Jun 10;264(5165):1604–8.
41. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on Genes and Mutations Causing Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2007 Feb;125(2):151–8.
42. Naash ML, Peachey NS, Li ZY, Gryczan CC, Goto Y, Blanks J, et al. Light-induced acceleration of photoreceptor degeneration in transgenic mice expressing mutant rhodopsin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Apr;37(5):775–82.
43. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Oct 11;1:40.
44. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res*. 1983;22(2):79–131.
45. Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, Fish GE, Spencer R, Birch DG. A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2004 Apr;137(4):704–18.
46. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2004 Sep;122(9):1297–305.
47. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2004 Sep;122(9):1306–14.

48. Hoffman DR, Highbanks-Wheaton DK, Spencer R, Fish GE, Pearson NS, Wang Y-Z, et al. Docosahexaenoic Acid Slows Visual Field Progression in X-Linked Retinitis Pigmentosa: Ancillary Outcomes of the DHAX Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Oct;56(11):6646–53.
49. Dikopf MS, Chow CC, Mieler WF, Tu EY. Cataract extraction outcomes and the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2013 Jul;156(1):82–88.e2.
50. Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, Nakatake S, Fujiwara K, Notomi S, et al. Factors affecting visual acuity after cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2015 May;122(5):903–8.
51. Bruno M, Nebbioso M, Rigoni E, Gagliardi A, Vingolo EM. Posterior capsule opacity in Retinitis Pigmentosa according to different biomaterials of intraocular lenses: Our clinical experience. *Clin Ter.* 2015;166(5):191–3.
52. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1989 Oct;107(10):1445–52.
53. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina Phila Pa.* 1997;17(3):222–31.
54. Ahn SJ, Kim KE, Woo SJ, Park KH. The effect of an intravitreal dexamethasone implant for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: a case report and literature review. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014 Apr;45(2):160–4.
55. Moustafa G-A, Moschos MM. Intravitreal aflibercept (Eylea) injection for cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa - a first case report and short review of the literature. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:44.
56. Frasson M, Sahel JA, Fabre M, Simonutti M, Dreyfus H, Picaud S. Retinitis pigmentosa: rod photoreceptor rescue by a calcium-channel blocker in the rd mouse. *Nat Med.* 1999 Oct;5(10):1183–7.
57. Pearce-Kelling SE, Aleman TS, Nickle A, Laties AM, Aguirre GD, Jacobson SG, et al. Calcium channel blocker D-cis-diltiazem does not slow retinal degeneration in the PDE6B mutant rcd1 canine model of retinitis pigmentosa. *Mol Vis.* 2001 Feb 25;7:42–7.

58. L veillard T, Mohand-Sa d S, Lorentz O, Hicks D, Fintz A-C, Cl rin E, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet.* 2004 Jul;36(7):755–9.
59. Mohand-Sa d S, Deudon-Combe A, Hicks D, Simonutti M, Forster V, Fintz AC, et al. Normal retina releases a diffusible factor stimulating cone survival in the retinal degeneration mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jul 7;95(14):8357–62.
60. Caff  AR, S derpalm AK, Holmqvist I, van Veen T. A combination of CNTF and BDNF rescues rd photoreceptors but changes rod differentiation in the presence of RPE in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Jan;42(1):275–82.
61. Delyfer M-N, Simonutti M, Neveux N, L veillard T, Sahel J-A. Does GDNF exert its neuroprotective effects on photoreceptors in the rd1 retina through the glial glutamate transporter GLAST? *Mol Vis.* 2005;11:677–87.
62. Uteza Y, Rouillot JS, Kobetz A, Marchant D, Pecqueur S, Arnaud E, et al. Intravitreal transplantation of encapsulated fibroblasts secreting the human fibroblast growth factor 2 delays photoreceptor cell degeneration in Royal College of Surgeons rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Mar 16;96(6):3126–31.
63. Birch DG, Bennett LD, Duncan JL, Weleber RG, Pennesi ME. Long-term follow-up of patients with retinitis pigmentosa (RP) receiving intraocular ciliary neurotrophic factor implants. *Am J Ophthalmol.* 2016 Jul 22;
64. Bennett J, Zeng Y, Bajwa R, Klatt L, Li Y, Maguire AM. Adenovirus-mediated delivery of rhodopsin-promoted bcl-2 results in a delay in photoreceptor cell death in the rd/rd mouse. *Gene Ther.* 1998 Sep;5(9):1156–64.
65. Liu C, Li Y, Peng M, Laties AM, Wen R. Activation of caspase-3 in the retina of transgenic rats with the rhodopsin mutation s334ter during photoreceptor degeneration. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1999 Jun 15;19(12):4778–85.
66. Seiler MJ, Aramant RB. Cell replacement and visual restoration by retinal sheet transplants. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Nov;31(6):661–87.
67. Li LX, Turner JE. Inherited retinal dystrophy in the RCS rat: prevention of photoreceptor degeneration by pigment epithelial cell transplantation. *Exp Eye Res.* 1988 Dec;47(6):911–7.
68. Li L, Turner JE. Optimal conditions for long-term photoreceptor cell rescue in RCS rats: The necessity for healthy RPE transplants. *Exp Eye Res.* 1991 juin;52(6):669–79.

69. Sheedlo HJ, Li L, Turner JE. Functional and structural characteristics of photoreceptor cells rescued in RPE-cell grafted retinas of RCS dystrophic rats. *Exp Eye Res.* 1989 juin;48(6):841–54.
70. Radtke ND, Aramant RB, Seiler MJ, Petry HM, Pidwell D. Vision change after sheet transplant of fetal retina with retinal pigment epithelium to a patient with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2004 Aug;122(8):1159–65.
71. Al-Shamekh S, Goldberg J. Retinal Repair with Induced Pluripotent Stem Cells. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2014 Apr;163(4):377–86.
72. Huang Y, Enzmann V, Ildstad ST. Stem cell-based therapeutic applications in retinal degenerative diseases. *Stem Cell Rev.* 2011 Jun;7(2):434–45.
73. Jones BW, Marc RE. Retinal remodeling during retinal degeneration. *Exp Eye Res.* 2005 Aug;81(2):123–37.
74. Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, Watt CB, Marmor M, Marc RE. Retinal remodeling in human retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res.* 2016 Mar 26;
75. Hodgkin AL, Huxley AF. Propagation of electrical signals along giant nerve fibers. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1952 Oct 16;140(899):177–83.
76. Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol.* 1968 May;196(2):479–93.
77. Fernandes RAB, Diniz B, Ribeiro R, Humayun M. Artificial vision through neuronal stimulation. *Neurosci Lett.* 2012 juin;519(2):122–8.
78. Luo YH-L, da Cruz L. The Argus(®) II Retinal Prosthesis System. *Prog Retin Eye Res.* 2016 Jan;50:89–107.
79. Brummer SB, Turner MJ. Electrical stimulation of the nervous system: The principle of safe charge injection with noble metal electrodes. *Bioelectrochem Bioenerg.* 1975 Jan 1;2(1):13–25.
80. Ahuja AK, Behrend MR. The Argus™ II retinal prosthesis: Factors affecting patient selection for implantation. *Prog Retin Eye Res.* 2013 Sep;36:1–23.
81. Weitz AC, Nanduri D, Behrend MR, Gonzalez-Calle A, Greenberg RJ, Humayun MS, et al. Improving the spatial resolution of epiretinal implants by increasing stimulus pulse duration. *Sci Transl Med.* 2015 Dec 16;7(318):318ra203.
82. Retina Implant Care - Basics, Procedures and Follow-up [Internet]. [cited 2016 Aug 15]. Available from: <https://www.uni-med.de/augenheilkunde/retina-implant-care-basics-procedures-and-follow-up.html>

83. Zrenner E. Fighting blindness with microelectronics. *Sci Transl Med*. 2013 Nov 6;5(210):210ps16.
84. Garg SJ, Federman J. Optogenetics, visual prosthesis and electrostimulation for retinal dystrophies. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Sep;24(5):407–14.
85. Chuang AT, Margo CE, Greenberg PB. Retinal implants: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul;98(7):852–6.
86. Argus II Retinal Prosthesis System Dry AMD Feasibility Study Protocol - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227498?term=NCT02227498&rank=1>
87. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Handa J, et al. Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology*. 2015 Aug;122(8):1547–54.
88. Stronks HC, Dagnelie G. The functional performance of the Argus II retinal prosthesis. *Expert Rev Med Devices*. 2014 Jan;11(1):23–30.
89. Govare M, Korobelnik J-F, Barale P-O, Garrigues A, Fiorellini L, Gontier B, et al. [Postoperative imaging after ARGUS® II epiretinal prosthesis implantation in a patient with retinitis pigmentosa]. *J Français Ophtalmol*. 2016 Jan;39(1):114–5.
90. Da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale P-O, et al. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jul 19;
91. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, Braun A, Bruckmann A, Gekeler F, et al. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proc Biol Sci*. 2013 Apr 22;280(1757):20130077.
92. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, Chee CK, Cottrill CL, Gekeler F, et al. Subretinal Visual Implant Alpha IMS--Clinical trial interim report. *Vision Res*. 2015 Jun;111(Pt B):149–60.
93. Luo YH-L, Cruz L da. A review and update on the current status of retinal prostheses (bionic eye). *Br Med Bull*. 2014 Mar 1;109(1):31–44.
94. Arrêté du 4 août 2014 relatif à la prise en charge au titre de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale du système de prothèse épirétinienne ARGUS II.
95. Ahuja AK, Yeoh J, Dorn JD, Caspi A, Wuyyuru V, McMahon MJ, et al. Factors Affecting Perceptual Threshold in Argus II Retinal Prosthesis Subjects. *Transl Vis Sci Technol*. 2013 Apr;2(4):1.

96. Rohrschneider K. Determination of the location of the fovea on the fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Sep;45(9):3257–8.
97. Kolb H. Facts and Figures Concerning the Human Retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [cited 2016 Oct 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11556/>
98. Humayun MS, Dorn JD, Cruz L da, Dagnelie G, Sahel J-A, Stanga PE, et al. Interim Results from the International Trial of Second Sight's Visual Prosthesis. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):779–88.
99. Matet A, Amar N, Mohand-Said S, Sahel J-A, Barale P-O. Argus II retinal prosthesis implantation with scleral flap and autogenous temporalis fascia as alternative patch graft material: a 4-year follow-up. *Clin Ophthalmol*. 2016 Aug;Volume 10:1565–71.
100. Mahadevappa M, Weiland JD, Yanai D, Fine I, Greenberg RJ, Humayun MS. Perceptual thresholds and electrode impedance in three retinal prosthesis subjects. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng Publ IEEE Eng Med Biol Soc*. 2005 Jun;13(2):201–6.
101. De Balthasar C, Patel S, Roy A, Freda R, Greenwald S, Horsager A, et al. Factors Affecting Perceptual Thresholds in Epiretinal Prostheses. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2008 Jun 1;49(6):2303.
102. Humayun MS, de Juan E, Weiland JD, Dagnelie G, Katona S, Greenberg R, et al. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res*. 1999 Jul;39(15):2569–76.
103. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990 Oct 1;300(1):5–25.
104. Roessler G, Laube T, Brockmann C, Kirschkamp T, Mazinani B, Goertz M, et al. Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jun;50(6):3003–8.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.