



Tubulations de la rétine externe : analyse morphométrique en imagerie multimodale

Silvia Soare

► To cite this version:

Silvia Soare. Tubulations de la rétine externe : analyse morphométrique en imagerie multimodale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01891293

HAL Id: dumas-01891293

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01891293>

Submitted on 9 Oct 2018

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.

**Tubulations de la rétine externe :
analyse morphométrique en imagerie multimodale.**

T H È S E A R T I C L E

**Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

Le 19 Octobre 2017

Par Madame Silvia Luiza SOARE

Née le 6 mars 1981 à Buzau (ROUMANIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MATONTI Frédéric

Président

Madame le Professeur DENIS Danièle

Assesseur

Monsieur le Professeur HOFFART Louis

Assesseur

Madame le Docteur SAMPO Magali

Directeur

**Tubulations de la rétine externe :
analyse morphométrique en imagerie multimodale.**

T H È S E A R T I C L E

**Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

Le 19 Octobre 2017

Par Madame Silvia Luiza SOARE

Née le 6 mars 1981 à Buzau (ROUMANIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MATONTI Frédéric

Président

Madame le Professeur DENIS Danièle

Assesseur

Monsieur le Professeur HOFFART Louis

Assesseur

Madame le Docteur SAMPO Magali

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

	FIECHI Marius	PENE Pierre
	FIGARELLA Jacques	PIANA Lucien
	FONTES Michel	PICAUD Robert
	FRANCOIS Georges	PIGNOL Fernand
	FUENTES Pierre	POGGI Louis
	GABRIEL Bernard	POITOUT Dominique
	GALINIER Louis	PONCET Michel
MM	POYEN Danièle	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RICHAUD Christian	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	
	ROUX Michel	
	RUFO Marcel	
	SAHEL José	
	SALAMON Georges	
	SALDUCCI Jacques	
	SAN MARCO Jean-Louis	
	SANKALE Marc	
	SARACCO Jacques	
	SARLES Jean-Claude	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SERMENT Gérard	
	SERRATRICE Georges	
	SOULAYROL René	
	STAHL André	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THOMASSIN Jean-Marc	
	UNAL Daniel	
	VAGUE Philippe	
	VAGUE/JUHAN Irène	
	VANUXEM Paul	
	VERVLOET Daniel	
	VIALETES Bernard	
	VIGOUROUX Robert	
	WEILLER Pierre-Jean	

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs

DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs

MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs

O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs

P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs

C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président

F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs

A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs

H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur

W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs

S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs

E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre		
Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre		
Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
		LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
		LEHUCHER-MICHEL Marie-
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
		MARANINCHI Dominique
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
		METZLER/GUILLEMAIN
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent
ANDRE Nicolas
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine
BACCINI Véronique
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole

CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikael

FABRE Alexandre
FOUILLOUX Virginie
FRERE Corinne
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GAUDY/MARQUESTE Caroline
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GREILLIER Laurent
GRISOLI Dominique
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
JOURDE CHICHE Noémie
KASPI-PEZZOLI Elise
KRAHN Martin
L'OLLIVIER Coralie

LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude
LAGIER Jean-Christophe
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu

MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SOULA Gérard
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
TROUSSE Delphine
VALLI Marc
VELLY Lionel
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAÏM Caroline
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite
octobre 2016)
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme

STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
LAGIER Aude (MCU-PH)	
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)	
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)	CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)	ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)
	CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
ALBANESE Jacques (PU-PH) AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre BRUDER Nicolas (PU-PH) KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre MICHEL Fabrice (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH) PAUT Olivier (PU-PH)	BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH) VELLY Lionel (MCU-PH)	BUFFAT Christophe (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHIEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803 BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
ANDRE Nicolas (MCU-PH)	BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Monsieur le Professeur Frédéric Matonti,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

J'ai eu la chance de pouvoir profiter de votre savoir-faire, de votre expérience clinique et de vos qualités humaines. Vous m'avez guidé avec patience et disponibilité dans l'art délicat de la chirurgie vitréo-rétinienne.

Je vous en remercie pour tout ce que vous m'avez enseigné et j'espère pouvoir encore profiter de vos conseils.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et reconnaissance.

Madame le Professeur Danièle Denis,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous m'avez chaleureusement accueilli dans votre service et je vous en remercie.

Je vous remercie également pour votre enseignement en ophtalmopédiatrie.

Veillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Louis Hoffart,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous en remercie pour votre accueil en ophtalmologie et pour votre enseignement dans le domaine de la cornée. Vous m'avez guidé avec patience et disponibilité dans le monde « obscure » de la recherche et je vous en remercie.

Veillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

Madame le Docteur Magali Sampo,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse.

C'est ensemble que j'ai fait les premiers pas en chirurgie vitréo-rétinienne et je t'en remercie. Je t'en remercie pour tous tes conseils professionnels et personnels, ainsi que pour ton soutien pendant toutes ces années.

Bien plus qu'une collègue, une amie, nous avons partagé des moments inoubliables et j'espère pouvoir continuer ainsi.

Reçois ici toute ma reconnaissance et gratitude.

A mes Maîtres d'internat,

Messieurs les Professeurs Jean-Marc Thomassin et Patrick Dessi, merci de m'avoir accueilli dans votre service.

Monsieur le Professeur Bernard Ridings, merci pour votre accueil en ophtalmologie.

Monsieur le Professeur Cyrille Chossegros, merci de m'avoir fait découvrir la chirurgie maxillo-faciale.

Monsieur le Professeur Gilles Kaplanski, merci pour votre inestimable aide lors de nos consultations uvéite.

A mes aînés dans la spécialité,

Aux Docteurs Antoine Khalil et Hugo Castejon, je vous remercie de m'avoir accueilli avec bienveillance pour mon tout premier semestre en ophtalmologie.

Au Docteur Sébastien Guigou, je te remercie de m'avoir fait découvrir le domaine passionnant des pathologies rétinienne, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

Au Docteur Céline Boulicot, je t'en remercie de m'avoir initié dans le domaine de l'ophtalmopédiatrie.

Au Docteur Frédéric Galland, pour tes connaissances en rétine.

Au Docteur Hélène Proust, pour votre expérience en cornée.

Au Docteur Romuald Dariel, pour l'expérience chirurgicale.

Au Docteur Elodie Chazalôn, pour tes connaissances et ta patience.

Au Docteur Anne Le Corre, pour la gentillesse.

Au Docteur Isabelle Rendu, je vous en remercie pour votre enseignement et patience au bloc. Je suis également reconnaissante pour votre soutien et pour vos conseils.

Au Docteur G  n  vi  e Darrason, pour votre patience.

Au Docteur Emilie Zanin, je t'en remercie pour ton expertise en ophtalmopédiatrie et pour ta disponibilité.

A mes assistants,

Aux Docteurs Caroline Marc et Julien Gire, mes premiers assistants en ophtalmologie, merci pour votre patience et vos conseils.

Aux Docteurs Marie Cousin, Amélie Dornadin et Virginie Donnadieu, pour vos connaissances et votre disponibilité.

Au Docteur Guillaume Holweck, pour ta disponibilité.

Au Docteurs Aurore Aziz, H  l  na Guigue, Benjamin Donnadieu et Alban Comet, merci pour votre bonne humeur et vos connaissances.

A mes co-internes,

Emilie, Sophie, Gaëlle (merci pour ton soutien depuis le début de notre internat), Kader, Bernard, Jérémie, Lauren (merci pour ta bonne humeur), Valentine, Clémentine, Marie P, Marie B (merci pour ta gentillesse), Pierre (merci pour ta franchise), Matthieu, Natacha, Maeva, Natanael (t'as intérêt à être là le jour J), Juliette, Francesco, Marie C, Marion, Charles, Victoire, Lauriane, Samantha, Ahn, Thomas, Emmanuelle, Loïc.

Je souhaite particulièrement remercier mes co-internes de mon dernier semestre, Pierre, Juliette, Francesco, Marie C, Marion et Charles, qui m'ont soutenu pour accomplir ce travail.

Aux équipes hospitalières d'Arles, d'Avignon, de l'HIA Laveran, de l'hôpital de la Timone et de l'hôpital Nord : merci pour votre accueil et soutien au quotidien.

A l'équipe de recherche DiMABio,

A Carole Deumié, merci de m'avoir accueilli au sein de l'équipe DiMABio.

A Gaëlle Georges et Laure Siozade-Lamoine, pour vos conseils précieux pendant mon année recherche.

A Marion Gil, pour aide dans le projet de recherche.

A tous mes amis qui m'apportent la joie chaque fois qu'on se voit.

A ma famille, mes parents, ma sœur, qui mon toujours soutenu dans mes projets.

A mon époux qui a toujours été présent à mes côtés et m'a aidé à aller plus loin. A mon fils, Yoann, la lumière de mes yeux.

Table des matières

Table des illustrations	3
Table des tableaux	4
I. Résumé	5
II. Rappels	7
II.1. Anatomie de la rétine	7
II.1.1. Anatomie topographique	7
II.1.2. Vascularisation rétinienne	8
II.1.3. Histologie rétinienne	10
II.2. Rétinophotographies et cliché en autofluorescence	15
II.2.1. Cliché en lumière blanche ou en couleur	15
II.2.2. Cliché filtre bleu ou redfree	15
II.2.3. Cliché anérythro ou en filtre vert	15
II.2.4. Cliché en filtre rouge et infrarouge	15
II.2.5. Cliché en autofluorescence	16
II.3. Tomographie en cohérence optique	18
II.3.1. Principes	18
II.3.2. Analyse de la rétine en SD-OCT	20
II.4. Pathologies de la rétine externe	23
II.4.1. Dégénérescence maculaire liée à l'âge	23
II.4.2. Vasculopathie polypoïdale choroïdienne	32
III. Article original	34
III.1. Introduction	34
III.2. Matériel et méthode	37
III.2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion	37
III.2.2. Imagerie rétinienne et recueil des données	37
III.2.3. Définitions	38
III.2.4. Analyse statistique	38
III.3. Résultats	40

III.4. Discussion	47
III.4.1. Caractéristiques et morphométrie des TRE	47
III.4.2. Évolution et effet des anti-VEGF sur les TRE	49
III.4.3. TRE : nouveau signe d'exsudation néovasculaire ?	50
III.4.4. Hypothèses sur la physiopathologie des TRE	51
III.4.5. Limites de l'étude	52
III.4.6. Perspectives de recherche	52
III.5. Conclusion	53
IV. Références	54

Table des illustrations

Figure 1. Rétinophotographies couleur	8
Figure 2. Vascularisation rétinienne	9
Figure 3. Histologie rétinienne et localisation de la vascularisation rétinienne	11
Figure 4. Schéma des photorécepteurs	13
Figure 5. Cellule de Müller	14
Figure 6. Clichés monochromatiques d'un fond de l'œil normal	16
Figure 7. Schéma d'un OCT standard basé sur un interféromètre de Michelson	18
Figure 8. Résolution OCT au niveau de la fovéola	19
Figure 9. Correspondance OCT – histologie au niveau de la région périfovéale	21
Figure 10. Correspondance OCT – histologie au niveau de la région fovéale	21
Figure 11. Nomenclature des couches rétinienne normales en SD-OCT	22
Figure 12. Schéma des drusen : localisation, forme et dimensions	25
Figure 13. Caractérisation des drusen en cliché couleur et SD-OCT	26
Figure 14. Dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique	27
Figure 15. Néovaisseau choroïdien sous épithélial type 1	29
Figure 16. Néovaisseau choroïdien pré-épithélial type 2	30
Figure 17. Néovaisseau choroïdien type 3	31
Figure 18. Vasculopathie polypoïdale choroïdienne	33
Figure 19. Différents aspects de la membrane limitante externe en bord de lésion et types de tubulation de la rétine externe en SD-OCT	39
Figure 20. Stabilité d'une tubulation de la rétine externe associée avec la disparition d'une autre tubulation chez une patiente avec DMLA exsudative	41
Figure 21. Déplacement d'une tubulation de la rétine externe corrélé avec l'extension de la lésion chez une patiente avec DMLA exsudative	55
Figure 22. Effet des anti-VEGF sur les tubulations de la rétine externe (TRE) dans la DMLA exsudative: disparition des TRE	44
Figure 23. Effet des anti-VEGF sur les tubulations de la rétine externe (TRE) dans la DMLA exsudative: changement de forme de la TRE	44
Figure 24. Effet des anti-VEGF sur les tubulations de la rétine externe (TRE) dans la DMLA exsudative: réapparition de la TRE	45

Table des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et diagnostics des groupes analysés et mesurés	40
Tableau 2. Analyse morphométrique des tubulations de la rétine externe dans le groupe mesuré	43
Tableau 3. Analyse en sous-groupe, atrophie et néovascularisation, de la distance entre les tubulations de la rétine externe et le bord de la lésion	46

I. Résumé

Introduction :

La tomographie par cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT) avec une analyse quasi histologique de la rétine a permis l'identification des tubulations de la rétine externe (TRE). Les TRE peuvent apparaître dans toutes les pathologies rétinienne, associées à une néovascularisation choroïdienne (NVC) ou à une atrophie de la rétine externe. L'objectif de notre étude était de caractériser la topographie des TRE en mesurant la distance entre les TRE et le bord de la lésion sur le premier et le dernier examen SD-OCT avec des TRE. Nous avons également fait une analyse morphométrique et de l'évolution des TRE.

Matériel et méthode :

Analyse rétrospective, multicentrique de données des patients chez qui on a identifié des TRE en SD-OCT. Pour tous les patients nous avons recueilli les caractéristiques épidémiologiques et cliniques : âge, sexe, diagnostic étiologique, acuité visuelle, traitement par d'anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), nombre d'injections intravitréennes d'anti-VEGF, temps de suivi, délai d'apparition des TRE. À l'aide d'un compas, sur les coupes B-scan du SD-OCT initiales et finales avec TRE, nous avons mesuré les paramètres suivants: l'aire relative de la lésion, la hauteur et la largeur des TRE, la distance la plus courte entre le centre de chaque TRE et le bord de la lésion. La marge de la lésion était déterminée également sur le SD-OCT. Nous avons analysé l'évolution des TRE, le type de TRE (ouverte, fermée) et la présence de matériel hyperréfléctif à l'intérieur de la TRE.

Résultats :

Nous avons analysé 76 yeux de 64 patients avec TRE : 40 dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) exsudatives, 12 DMLA atrophiques, 7 choroïdites serpiginieuses, 4 atrophies maculaires, 3 vasculopathies polypoïdales choroïdiennes, 2 pseudoxanthomes élastiques, 1 maculopathie placoïde persistante, 1 épithéliopathie rétinienne diffuse, 1 maladie de Stargardt, 1 pattern dystrophie, 1 NVC sur cicatrice de toxoplasmose, 1 rétinite pigmentaire, 1 télangiectasie maculaire type II et 1 panphotocoagulation extensive. Les mesures morphométriques n'ont été réalisées

que sur 55 yeux de 47 patients (21 patients exclus) avec un âge moyen de 76,82 ($\pm 16,58$) ans. Des 55 yeux, 42 yeux (76,36%) présentaient des TRE sur SD-OCT dès le début du suivi avec une surveillance moyenne de 30 (± 23) mois. La hauteur moyenne des TRE était de 81 μm (27-257 μm) et la largeur de 155 μm (52-857 μm). Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative ni pour la distance du centre de la TRE au bord de la lésion : 417,54 ($\pm 320,30$) μm versus 534,08 ($\pm 397,12$) μm ($p=0,09$), ni pour l'aire relative de la lésion : 34,33 ($\pm 23,17$) % versus 39,8 ($\pm 26,05$) % ($p=0,26$), lors de l'examen initial et final. Une analyse en sous-groupe en fonction de l'étiologie retrouve une distance entre TRE et le bord de la lésion de 200 μm en moyenne pour les atrophies rétinienne et de 580 μm en moyenne pour les lésions fibrovasculaires sur l'examen initial et final ($p<0,001$). Parmi les 76 yeux analysés, 88% avaient une forme fermée de TRE, 75% présentaient du matériel hyperréfléctif à l'intérieur des TRE et 72,72% avaient une évolution dynamique pendant le suivi.

Conclusion :

Les TRE sont associées à des lésions de la rétine externe très variées, d'origine dégénérative ou néovasculaire. Notre étude est la première à mesurer quantitativement la distance entre le centre de la TRE et le bord de la lésion. Nous avons ainsi identifié deux types de localisation en fonction de l'étiologie de la lésion rétinienne : TRE périphériques, en bord de la lésion, en cas d'atrophie rétinienne et TRE plus centrales en cas de plaque fibrovasculaire. Cette topographie des TRE nous permet une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques impliqués dans leur apparition. Ces régions sont des zones frontière, comportant des photorécepteurs en souffrance, qui s'organiseraient en TRE pour assurer leur survie dans des pathologies qui amènent à la perte de leur support trophique.

Mots clés : tubulations de la rétine externe, SD-OCT, néovascularisation choroïdienne, atrophie rétinienne

II. Rappels

II.1 Anatomie de la rétine

La rétine est une fine membrane transparente tapissant la surface interne du globe oculaire. Elle s'étend du nerf optique en arrière et jusqu'à l'ora serrata en avant. Constituée de deux tissus, la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), elle forme une unité fonctionnelle du système nerveux central qui transforme le signal lumineux en influx nerveux conduit par le nerf optique jusqu'aux voies visuelles intra cérébrales.

II.1.1. Anatomie topographique

La rétine est divisée en deux grandes zones : rétine centrale et rétine périphérique (figure 1A).

La rétine centrale ou pôle postérieur, située entre les arcades temporales, est composée de trois régions (figure 1B) :

- macula : zone de 5-6 mm diamètre, définie par la présence du pigment xanthophylle et de plusieurs rangées de cellules ganglionnaires (CG)
- fovéa : dépression de la rétine située au centre de la macula d'un diamètre papillaire (1,5 mm)
- fovéola : partie centrale de la fovéa avec un diamètre de 0,35 mm qui présente la plus importante densité en photorécepteurs (PR). C'est la zone la plus fine de la rétine constituée exclusivement de cônes ainsi que des expansions latérales des cellules de Müller.

La rétine périphérique, à la différence de la macula, présente une seule rangée de CG et s'étend entre la macula et l'ora serrata.

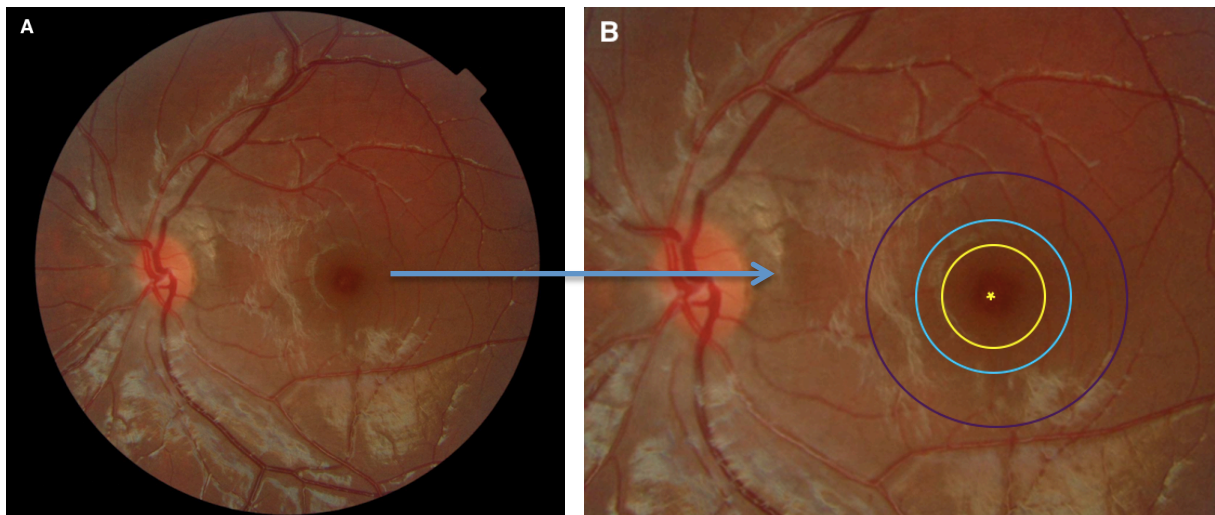


Figure 1. Rétinophotographies couleur. A) Pôle postérieur et moyenne périphérie ; B) Rétine centrale : macula (cercle violet), zone périfovéolaire (entre le cercle violet et bleu), zone parafovéolaire (entre les cercles bleu et jaune), fovéa (cercle jaune) et centre de la fovéola ou umbo (point jaune).

II.1.2. Vascularisation rétinienne

La rétine présente une double circulation : rétinienne, pour la partie interne de la rétine (figure 2A) et choroïdienne, pour la rétine externe (segments externes et internes des PR, couche nucléaire externe)

Le versant artériel de la circulation rétinienne est alimenté par l'artère centrale de la rétine à laquelle s'ajoute dans 15 à 20% des cas une artère ciliorétinienne.

L'organisation des capillaires rétiniens est complexe et doit satisfaire l'importante demande en énergie de la rétine, sans pour autant compromettre la fonction optique de l'œil et en particulier le trajet de la lumière vers les couches externes. Autour de la fovéa, les artérioles et les veinules ont une disposition radiaire et les capillaires forment un anneau continu de diamètre variable (en moyenne 500 μm) : zone avasculaire centrale (figure 2B). Bonnin a identifié au niveau maculaire, en angiographie avec tomographie par cohérence optique (OCT-A), deux plexus capillaires : plexus capillaire superficiel dans la couche des CG (CCG) et plexus capillaire profond dans la couche nucléaire interne (CNI). Ces deux plexus communiquent par des anastomoses verticales (figures 2C, 2D et 3B) (Bonnin et al. 2015).

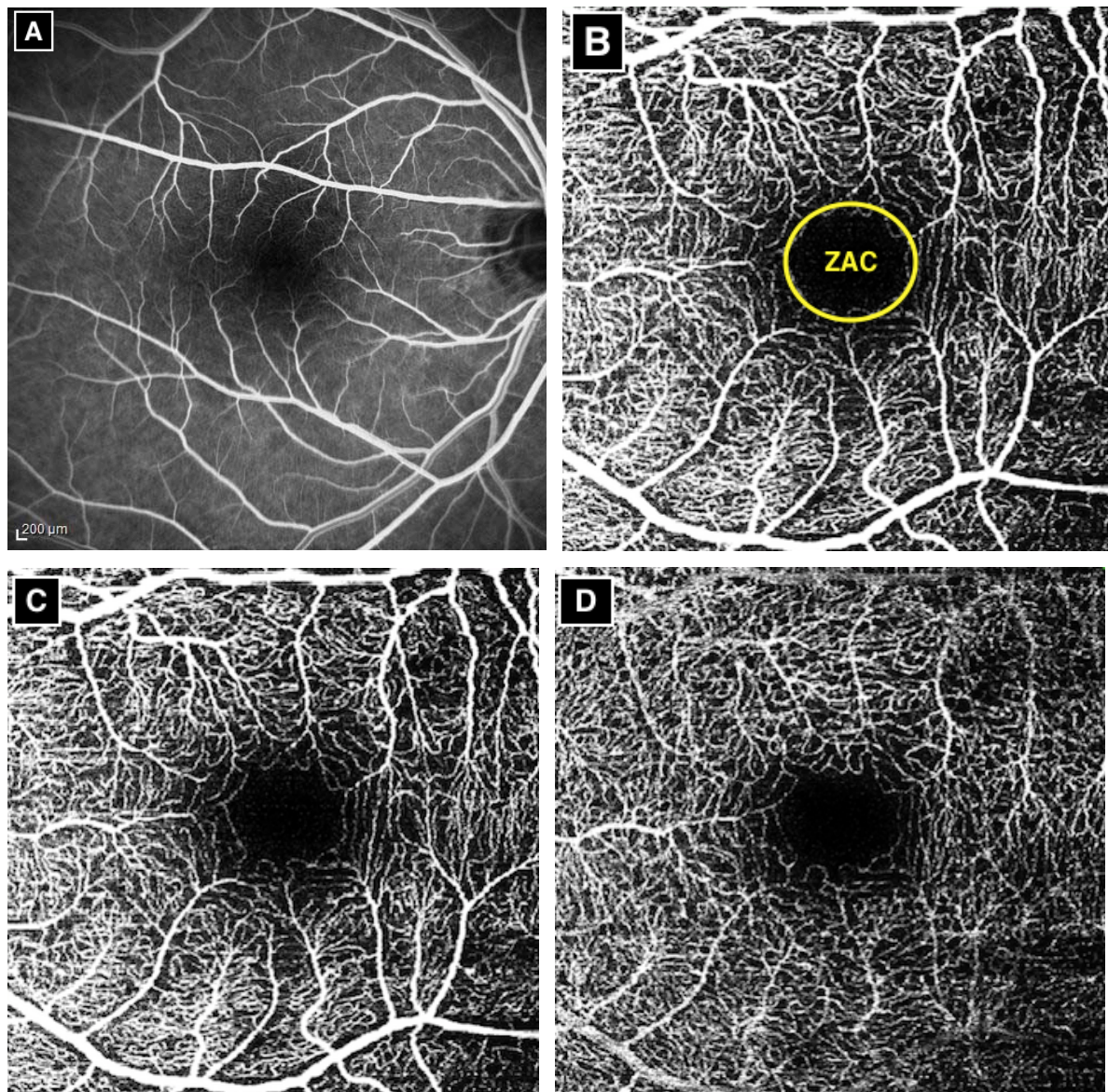


Figure 2. Vascularisation rétinienne. A) Réseau rétinien en angiographie à la fluorescéine. B), C) et D) Angiographie par tomographie en cohérence optique : B) zone avasculaire centrale (ZAC). C) Plexus capillaire superficiel. D) Plexus capillaire profond. Images obtenues avec Spectralis® HRA, Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Allemagne.

Le retour veineux rétinien est assuré par la veine centrale de la rétine qui se déverse dans la veine ophtalmique supérieure.

Le système choroïdien est alimenté par les artères ciliaires postérieures courtes et longues. L'apport en oxygène au niveau de la rétine externe est réalisé par diffusion à partir de la circulation choroïdienne, à travers la membrane de Bruch. La choroïde est

un tissu vascularisé pigmenté composé de trois couches : la choriocapillaire, en contact avec la membrane de Bruch, la couche de Sattler et la couche de gros vaisseaux de Haller. Le drainage veineux choroïdien est effectué par les veines vortiqueuses.

II.1.3. Histologie de la rétine

Histologiquement la rétine est formée de dix couches (figure 3A). De l'extérieur vers l'intérieur du globe se distingue:

- EPR
- Segments externes (SE) et internes (SI) des PR
- Membrane limitante externe (MLE) : zone d'adhérence des SI des PR entre eux et avec les cellules de Müller
- Couche nucléaire externe (CNE) : contient les noyaux des PR
- Couche plexiforme externe (CPE) : composée de synapses entre les PR, les cellules bipolaires et les cellules horizontales
- CNI : formée de noyaux des cellules horizontales, bipolaires, amacrines et des cellules de Müller
- Couche plexiforme interne (CPI) : constituée par les dendrites des CG et les axones de cellules bipolaires
- CCG : contient les noyaux des CG et des cellules amacrines déplacées
- Couche des fibres nerveuses (CFN) : constituée par les axones des CG qui forment le nerf optique
- Membrane limitante interne (MLI) : expansion membraneuse des pieds internes des cellules de Müller

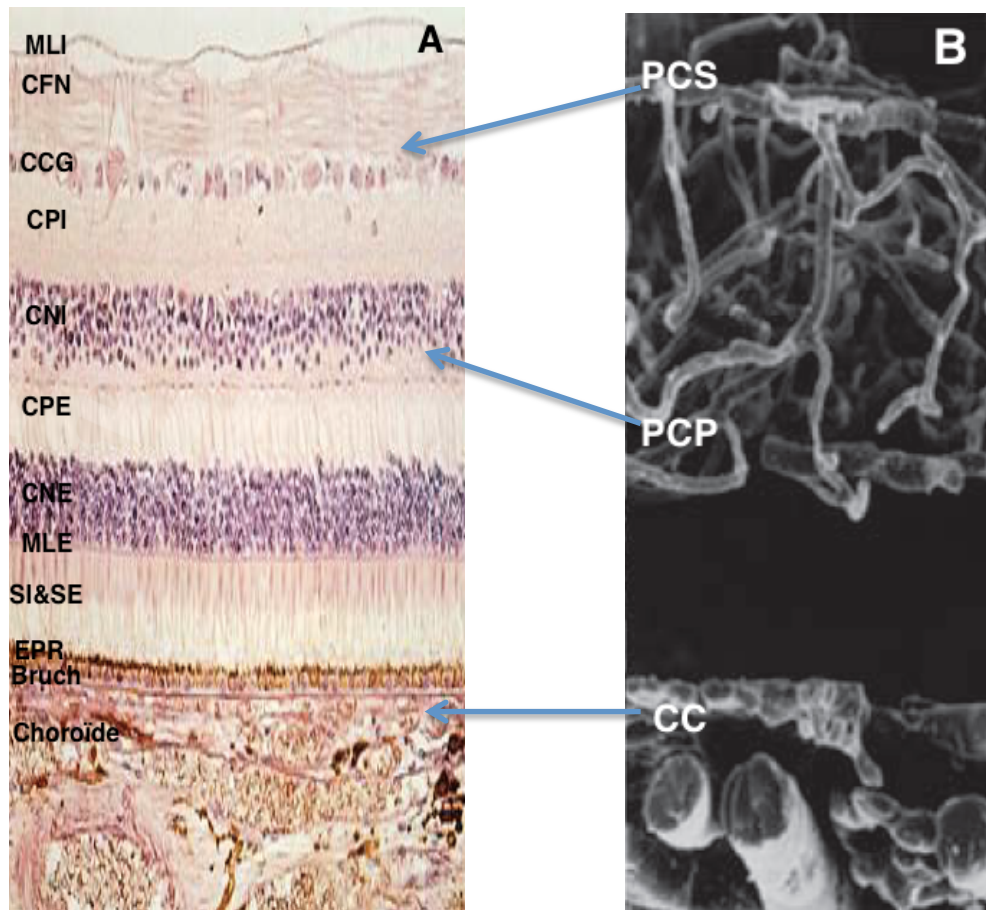


Figure 3. Histologie rétinienne et localisation de la vascularisation rétinienne d'après Behar-Cohen et al. 2009. A) Coupe histologique rétine et choroïde. B) Localisation du plexus capillaire superficiel (PCS) au niveau de la couche des cellules ganglionnaires (CCG), du plexus capillaire profond (PCP) dans la partie externe de la couche nucléaire interne (CNI) et de la choriocapillaire sous la membrane de Bruch.

L'EPR est un tissu monocouche de cellules hexagonales. L'EPR est polarisé, avec une partie basale en contact avec la membrane de Bruch et une apicale, formée de nombreuses villosités, qui entourent les SE des PR. Les cellules de l'EPR sont liées entre elles sur le versant latéral par des zonula occludens et adherens, constituant la barrière hématorétinienne externe. L'intégrité de l'EPR est fondamentale pour le bon fonctionnement des PR : une destruction mécanique expérimentale de l'EPR amène à une atrophie des PR et de la choriocapillaire (Behar-Cohen et al. 2009). L'EPR a des multiples rôles : phagocytose et renouvellement des articles externes des PR, synthèse de la membrane de Bruch, fonction trophique pour la choriocapillaire, « chambre noire » de l'œil, métabolisme des rétinoïdes et de la vitamine A, siège des échanges passifs et actifs entre la neurorétine et la choroïde.

La rétine contient deux types de PR : cônes (7M) et bâtonnets (110-130M). Les PR sont des cellules polarisées formées de quatre compartiments (figure 4) :

- SE : partie photosensible, formée de disques phagocytés et renouvelés par l'EPR
- SI : partie métabolique, divisée à son tour en deux zones, ellipsoïde (contenant des mitochondries) et myoïde
- MLE : n'est pas une véritable membrane, mais une zone de densification qui correspond à des jonctions serrées entre les SI des PR et les cellules gliales de Müller
- CNE : contient le corps cellulaire avec le noyau des PR

Les bâtonnets ont un seul type de photopigment, la rhodopsine, et sont responsables de la vision scotopique, périphérique et du mouvement. Les cônes sont de trois types en fonction de leur sensibilité à la longueur d'onde (bleue, vert, rouge) et assurent une vision photopique, fine et des couleurs.

La fovéola contient exclusivement des cônes verts et rouges, les cônes bleus apparaissant au niveau de la jonction fovéola-fovéa. Le nombre des cônes diminue vers la périphérie. Les premiers bâtonnets apparaissent vers 500 μm approximativement de la fovéola et leur nombre augmente progressivement pour atteindre leur nombre maximum à 5-6 mm du centre.

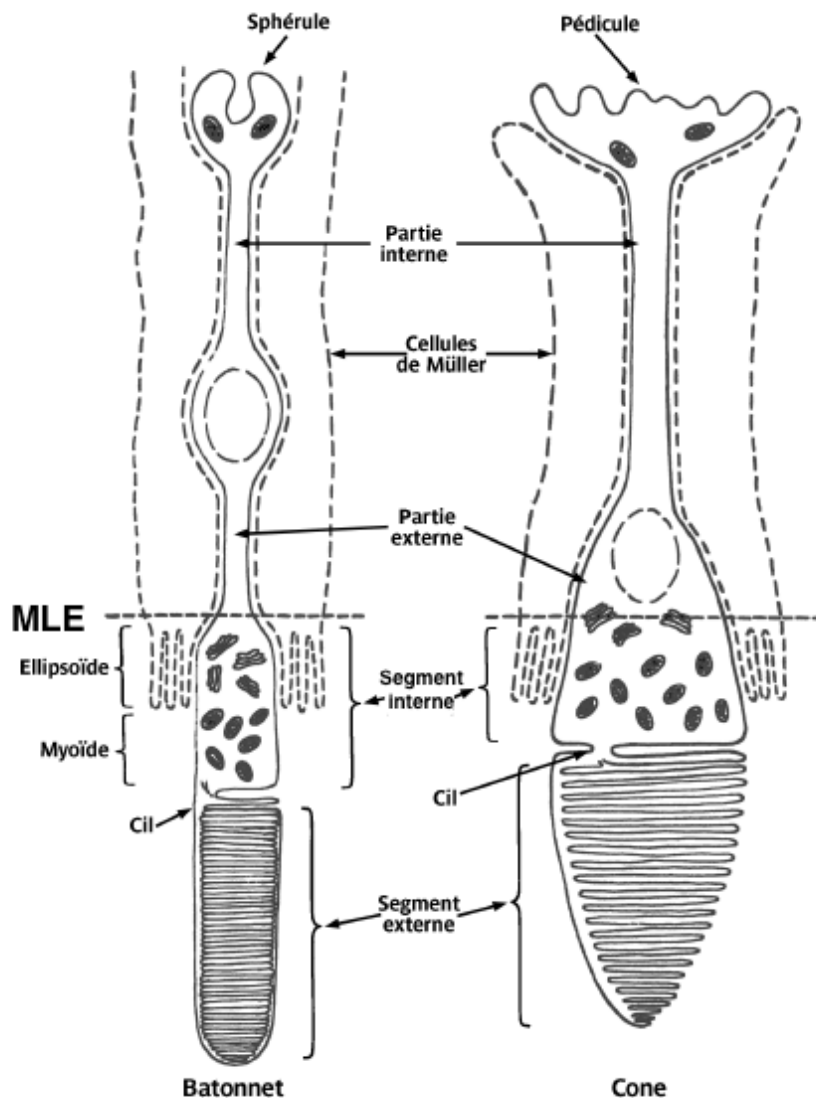


Figure 4. Schéma des photorécepteurs. Parties de cellule de Müller (lignes pointillées) en contact avec les cônes et les bâtonnets, d'après J. Pechereau & A. Pechereau (www.strabisme.net).

Les cellules de Müller sont les principales cellules gliales de la neurorétine. Véritable « squelette » de la rétine, elles ont une disposition radiaire et s'étendent sur toute l'épaisseur rétinienne, de la MLI à l'espace sous-rétinien (figure 5). Elles ont un rôle actif dans le fonctionnement métabolique normal des neurones rétiniens et potentiellement dans tous les processus dégénératifs rétiniens (Reichenbach & Bringmann 2013). D'autres fonctions ont été mises en évidence: diminution de la diffusion intra rétinienne de la lumière, constituant des véritables « fibres optiques » vivantes (Franze et al. 2007) ; protection mécanique en cas de traumatisme ; substrat pour la croissance et la plasticité neuronale ; libération de médiateurs

neurovasculaires ; régénération des PR ou des neurones dans des situations pathologiques (Reichenbach & Bringmann 2013).

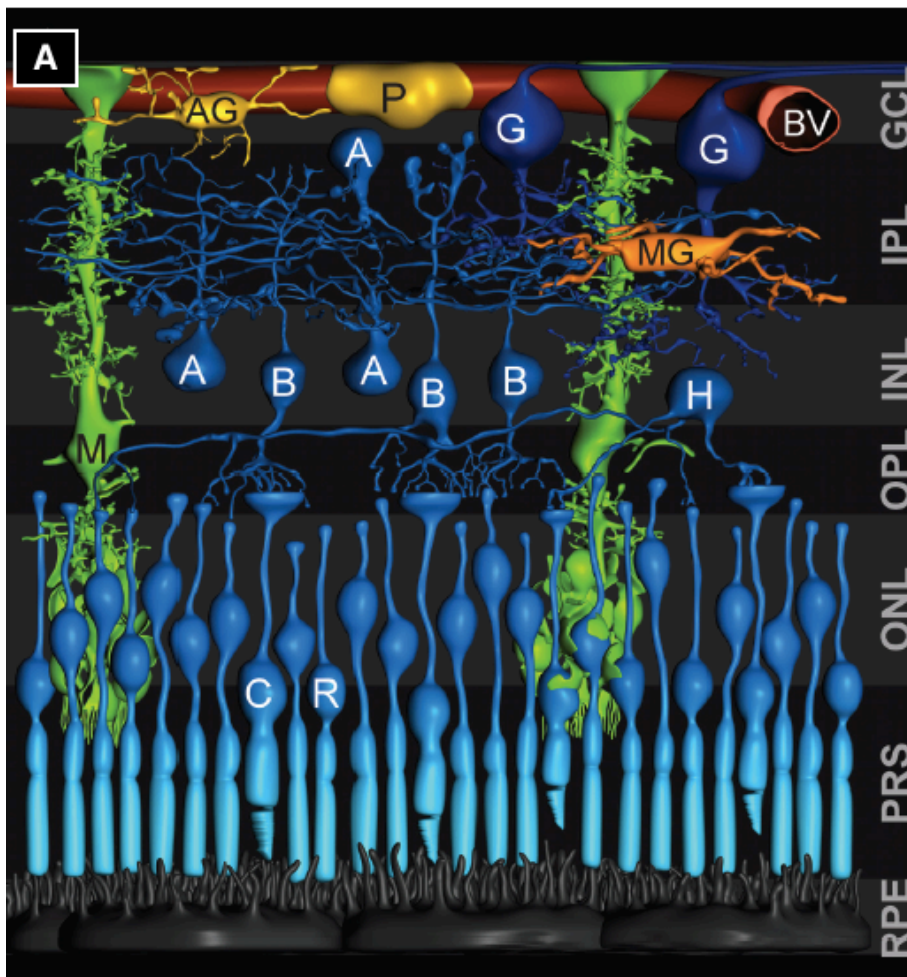


Figure 5. Cellule de Müller, d'après Reichenbach & Bringmann. 2013. Schéma des couches rétinienne. Les cellules de Müller (M) traversent toute l'épaisseur de la neurorétine avec un pattern régulier. Le corps cellulaire est localisé dans la couche nucléaire interne (INL). Les M et les astrocytes (AG) sont en contact avec les vaisseaux superficiels. Au niveau de la couche nucléaire externe (ONL) des processus des M enveloppent le corps cellulaire des cônes (C) et bâtonnets (R). Les microvillosités des M entourent les segments des photorécepteurs (PRS). P, péricyte ; G, cellule ganglionnaire ; A, cellule amacrine ; B, cellule bipolaire ; H, cellule horizontale ; RPE, épithélium pigmentaire rétinien ; IPL, couche plexiforme interne ; OPL, couche plexiforme externe.

II.2. Rétinophotographies et cliché en autofluorescence

L'analyse du fond de l'œil est la première étape dans la démarche diagnostique des pathologies rétinienne. Les rétinophotographies sont des images de la rétine prises en lumière blanche, monochromatique ou en autofluorescence.

II.2.1. Cliché en lumière blanche ou en couleur

Le cliché en lumière blanche est une photographie du fond de l'œil et représente l'examen le plus proche de la biomicroscopie (figure 1A). Ces images aident à une analyse plus approfondie du fond de l'œil et servent de référence dans le suivi des pathologies (rétinopathie diabétique, dégénérescence maculaire liée à l'âge).

II.2.2. Cliché en filtre bleu ou redfree

La lumière bleue (500 nm) aide à bien repérer le pigment xanthophylle et les structures réfringentes à la surface interne de la rétine, comme une membrane épirétinienne. Permet également une analyse des parties les plus internes de la rétine : interface vitéo-rétinienne et CCG (figure 6B). Le principal désavantage de la lumière bleue est d'être absorbée par les opacités des milieux (cornée, cristallin).

II.2.3. Cliché anérythre ou en filtre vert

Le filtre vert est focalisé sur la longueur d'onde de 570 nm et permet d'améliorer le contraste de tous les éléments rouges ou orangés du fond de l'œil, notamment les vaisseaux et les hémorragies rétinienne (figure 6C). La lumière verte ne dépasse pas l'EPR, donc les structures situées en arrière seront mal analysées (tumeurs choroïdiennes).

II.2.4. Cliché en filtre rouge et infrarouge

Le filtre rouge est centré à 645 nm et améliore la visibilité des structures pigmentées du fond de l'œil. C'est le cliché de choix pour l'analyse de l'EPR et des lésions choroïdiennes (figure 6D). Il est aussi intéressant en cas de troubles des milieux (taies cornéennes, cataracte, hyalite).

Depuis les années '80, la lumière infrarouge (795-895 nm) est utilisée pour mieux analyser les pathologies de l'EPR malgré une cataracte ou une hémorragie rétinienne, particulièrement dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

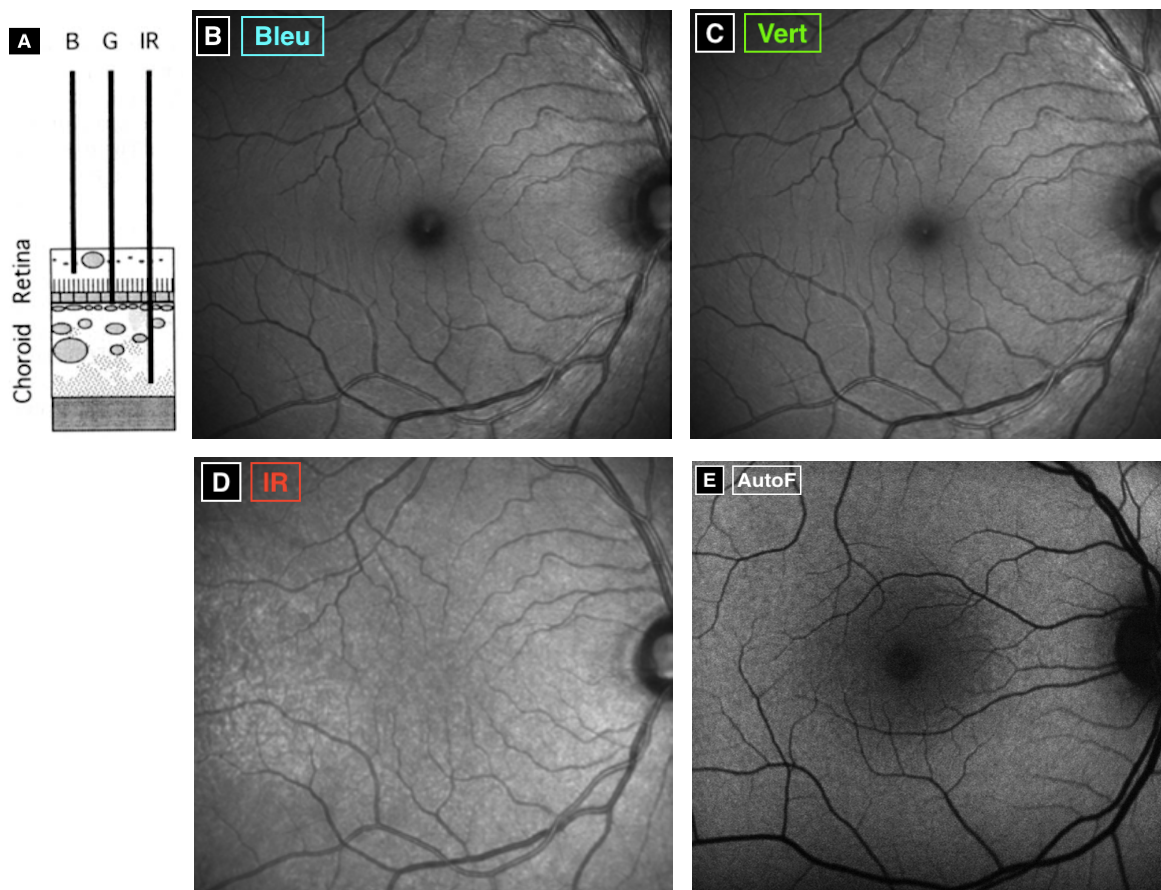


Figure 6. Clichés monochromatiques d'un fond de l'œil normal obtenus avec Spectralis® HRA, Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Allemagne. A) Pénétration du faisceau lumineux dans les tissus en fonction de la longueur d'onde, d'après Elsner et al. 1996 : le rayon infrarouge (IR) va plus profondément dans les tissus que le rayon vert (G) qui pénètre plus que le rayon bleu (B). B) Cliché en lumière bleue. C) Cliché en lumière verte. D) Cliché en infrarouge. E) Cliché en autofluorescence.

II.2.5. Cliché en autofluorescence

L'autofluorescence utilise un fluorophore naturellement présent dans la rétine, la lipofuscine qui se trouve dans l'EPR. D'autres fluorophores peuvent être présents de façon pathologique dans la rétine externe ou dans l'espace sous-rétinien : éléments dérivés de sang, collagène ou élastine.

Cette propriété de la rétine est connue depuis l'utilisation de l'angiographie à la fluorescéine (clichés avant injection de colorant), mais la définition des images n'était pas suffisante. L'avènement des ophtalmoscopes à balayage laser confocal (cSLO) a permis d'obtenir des véritables cartes de distribution de la lipofuscine au niveau de l'EPR in vivo et de manière non invasive.

Aujourd'hui les images en autofluorescence du fond de l'œil peuvent être obtenues avec un appareil cSLO comme le Heidelberg Retina Angiograph (HRA) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) qui utilise une longueur d'onde d'excitation de 488 nm ou avec des rétino-graphes nouvelle génération avec une source entre 535 et 580 nm (Nghiem-Buffet et al. 2011).

Un cliché en autofluorescence normal obtenu avec HRA (figure 6E) présente une fovéola noire (absorption spécifique à 488 nm des rayons bleus par le pigment xanthophylle), des vaisseaux rétinien noirs (blocage de l'autofluorescence par l'hémoglobine), un nerf optique noir (absence de l'EPR) et une autofluorescence maximale dans la zone périfovéolaire qui diminue vers la périphérie.

Une diminution de l'autofluorescence peut être donnée par une perte de l'EPR (atrophies de l'EPR acquises ou héréditaires), une augmentation de la quantité de mélanine dans l'EPR (hypertrophie de l'EPR) et une absence du signal qui est absorbé par du matériel (œdème maculaire, hémorragies rétinien, fibrose, milieux opaques).

L'augmentation de l'autofluorescence peut être physiologique au cours du vieillissement rétinien (accumulation diffuse de lipofuscine dans l'EPR) ou pathologique dans les lipofuscinopathies (maladie de Stargardt, maladie de Best, pattern dystrophy, dystrophie vitelliforme de l'adulte et DMLA), l'apparition de nouveaux fluorophores (nævus choroïdien, mélanome, œdème maculaire, hémorragies rétinien, décollements de l'EPR, drusen sous-épithéliaux), l'absence de matériau absorbant les rayons bleus (baisse du pigment lutéal dans les télangiectasies maculaires idiopathiques type 2) et les drusen de la papille du fait de calcifications de ces lésions (Nghiem-Buffet et al. 2011).

II.3. Tomographie en cohérence optique

La tomographie en cohérence optique (OCT), est une technique d'imagerie non contact et non invasive qui permet d'obtenir in vivo des images en coupe optique de la rétine. Depuis l'apparition des premiers appareils OCT commerciaux, en 1996, la technique n'a pas cessé d'évoluer : Time Domain (TD) OCT, Spectral Domain (SD) OCT, OCT « en face » et OCT-angiographie (OCT-A).

II.3.1. Principes

Le principe à la base de tout dispositif OCT est l'interférométrie de faible cohérence qui génère une image des structures internes en partant de la diffusion optique (Huang et al. 1991). L'OCT est formé d'une source lumineuse de faible cohérence temporelle, proche de l'infrarouge (840 nm), et d'un interféromètre de Michelson (figure 7). Le faisceau lumineux est envoyé sur une lame séparatrice qui génère un rayon réfléchi sur un miroir de référence et un rayon transmis vers l'échantillon à analyser. Les deux faisceaux sont ensuite analysés par l'interféromètre pour caractériser le tissu traversé en termes de réflectance et de profondeur de ces milieux de réflectivité différente. On obtient ainsi un scan-A, axial, qui représente une mesure en un point donné pour une profondeur donnée et un scan-B, transversal, obtenu à partir de l'ensemble des scans-A (Fercher et al. 2003).

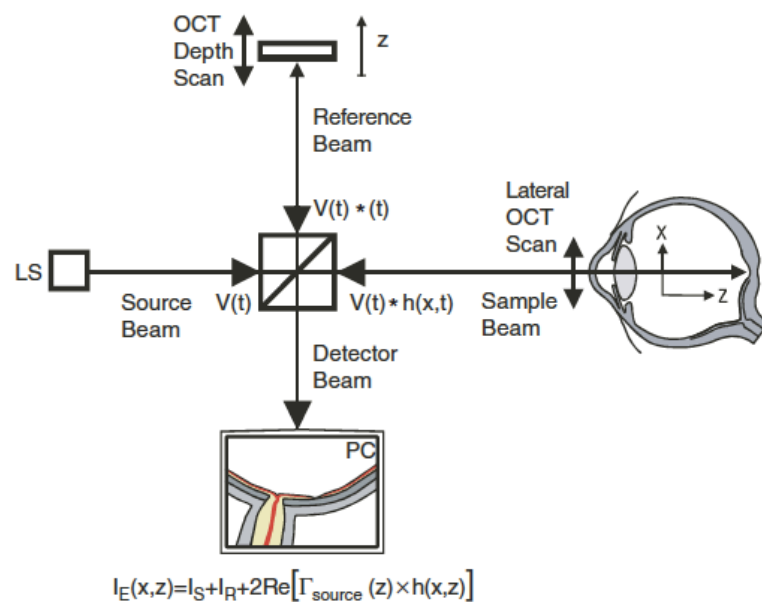


Figure 7. Schéma d'un OCT standard basé sur un interféromètre de Michelson, d'après Fercher et al. 2003. LS : source de lumière ; PC : ordinateur.

Pour sonder la profondeur des tissus en TD-OCT on déplace le miroir de référence, d'où les principaux inconvénients de cette technique : une faible vitesse d'acquisition (500 scans-A/s) et moindre résolution.

Le SD-OCT a les deux bras fixes et permet d'analyser en même temps les interférences entre le faisceau d'examen et celui de référence pour toutes les fréquences. Il résulte un interférogramme spectral qui va être ensuite traité par transformée de Fourier en scan-A (Sacchet, 2010). Cette technique a plusieurs avantages par rapport au TD-OCT : augmentation de la vitesse d'acquisition, 50 à 100 fois la vitesse du TD-OCT, amélioration de la résolution axiale (3 à 7 μm au lieu de 10-15 μm du TD-OCT, figure 8) et une sommation des images pour augmenter le rapport signal sur bruit.

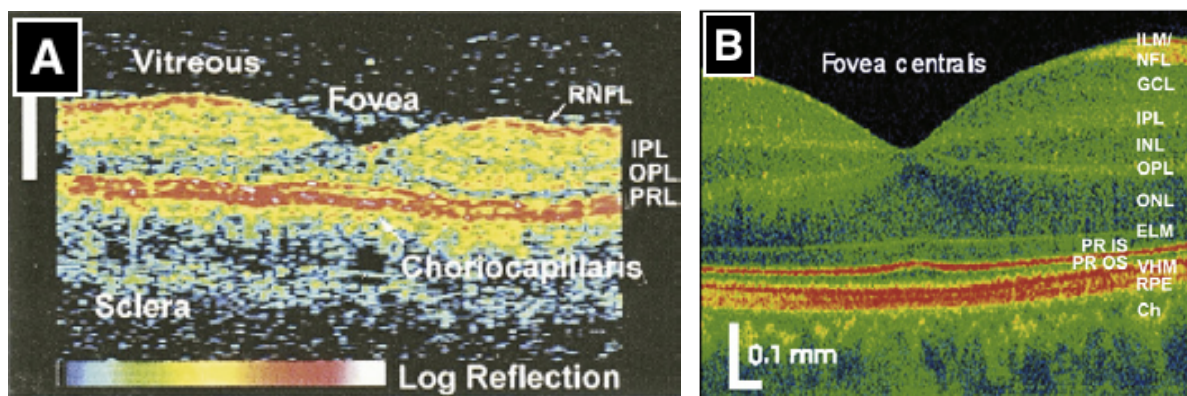


Figure 8. Résolution OCT au niveau de la fovéola, d'après Fercher AF, 2010. A) TD-OCT avec $\lambda=843\text{ nm}$. 100 scans-A obtenus en 2,5 secondes. B) Fourier Domain-OCT avec $\lambda=800\text{ nm}$. 16 000 scans-A par seconde et 1024 pixels par scan-A.

Les premières images OCT frontales ou C-scan ont été obtenues par Podoleanu et son équipe (Podoleanu et al. 1997) mais elles étaient planes et leur interprétation était difficile. Le progrès technologique a permis par la suite l'acquisition des coupes C-scan, « en face », de la rétine en suivant la concavité du pôle postérieur de l'œil, ainsi que des images tridimensionnelles. En fonction de la pathologie rétinienne à explorer l'opérateur peut choisir le profil de la couche rétinienne à analyser : MLI pour les pathologies vitréorétiniennes, CPE pour l'œdème maculaire et EPR pour les altérations de la rétine externe ou de la choroïde (Lumbroso et al. 2012).

L'OCT-A associe une analyse fonctionnelle à l'OCT structurel conventionnel pour mieux explorer les pathologies vasculaires et néovasculaires. Cette nouvelle

technique repose sur le principe de détection des mouvements des particules réfléchissantes (globules rouges) dans les B-scans séquentiels effectués plusieurs fois au même endroit de la rétine. Un logiciel compare ensuite le contraste sur les B-scan consécutifs au même endroit et identifie des zones avec un changement de contraste au fil du temps et des zones avec un contraste stable. La variation temporelle du contraste est attribuée aux érythrocytes et indique donc l'emplacement des vaisseaux. Comme pour l'OCT « en face », l'opérateur peut choisir la couche rétinienne à analyser : CCG pour le plexus capillaire superficiel (figure 2C), la CNI pour le plexus capillaire profond (figure 2D), l'EPR pour les néovaisseaux pré épithéliaux et la choroïde pour la choriocapillaire et les néovaisseaux occultes.

II.3.2. Analyse de la rétine en SD-OCT

Le SD-OCT a révolutionné la capacité d'analyse de la structure rétinienne avec une résolution quasi histologique et la possibilité de suivi dans le temps de l'évolution des pathologies de la rétine par un recalage parfait des images grâce aux systèmes «d'eye tracking ».

Un B-scan rétinien normal est composé de plusieurs bandes en alternance hypo et hyperréfléctives avec un profil antérieur lisse et qui s'incurve vers le centre de la fovéa.

Spaide et Curcio ont identifié trois ou quatre bandes hyperréfléctives dans la rétine externe en SD-OCT, en fonction de la zone analysée (figure 9 et 10). Pour la bande 1, la plus interne, et 4, la plus externe, l'origine anatomique de l'hyperréfléctivité est consensuelle. La bande 1 est la MLE qui histologiquement correspond aux complexes jonctionaux entre les SI des PR et les cellules de Müller. La bande 4 représente l'EPR et l'hyperréfléctivité est donnée par l'EPR lui-même avec une participation possible de la membrane de Bruch ou de la choriocapillaire (Spaide & Curcio, 2011). Pour les bandes 2 et 3 l'origine de l'hyperréfléctivité en SD-OCT est plus controversée. La bande 2 est identifiée comme la partie ellipsoïde du SI des PR et la bande 3 comme la partie la plus externe du SE des PR où se trouve un cylindre de contact avec l'EPR. Au niveau fovéal la bande 3 et 4 fusionne, le cylindre de contact des cônes étant très proche du corps cellulaire des cellules pigmentaires (figure 10 ; Spaide & Curcio, 2011).

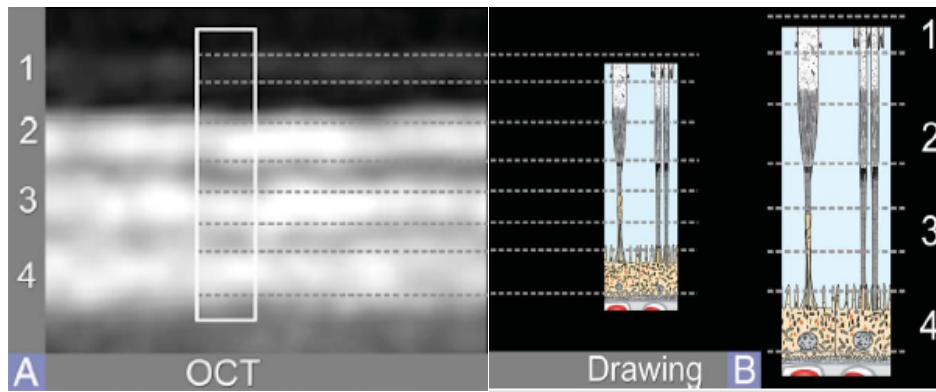


Figure 9. Correspondance OCT – histologie au niveau de la région périfovéale, d'après Spaide & Curcio, 2011. A) Image OCT des 4 bandes de la rétine externe périfovéale. B) Schéma agrandi de la partie externe des PR à partir de la MLE.

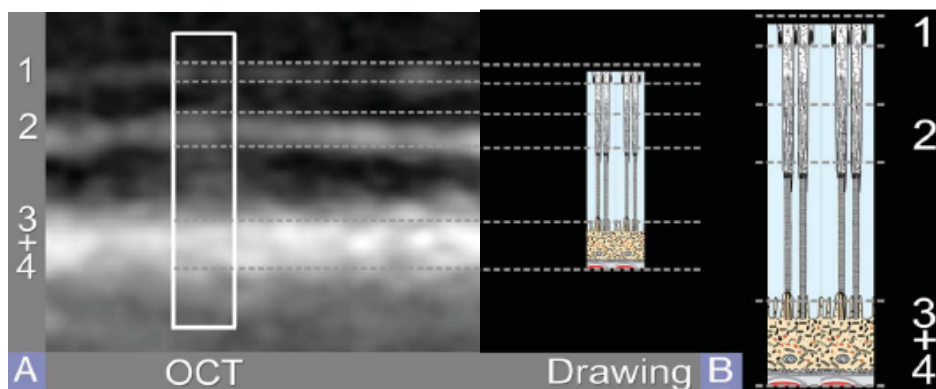


Figure 10. Correspondance OCT – histologie au niveau de la région fovéale, d'après Spaide & Curcio, 2011. A) Image OCT des 4 bandes de la rétine externe fovéale. À noter la fusion des bandes 3 et 4. B) Schéma agrandi de la partie externe des PR à partir de la MLE.

Un consensus sur la nomenclature des couches ou bandes rétiniennes et choroïdiennes visibles sur le SD-OCT a été élaboré par un comité d'experts en 2014 (figure 11, Staurenghi et al. 2014). De l'intérieur vers l'extérieur on retrouve 18 zones :

1. vitré cortical postérieur, hyperréfectif
2. espace prérétinien, hyporéfectif
3. CFN, hyperréfective
4. CCG, hyporéfective
5. CPI, hyperréfective
6. CNI, hyporéfective
7. CPE, hyperréfective

8. CNE avec la partie interne constituée de fibres de Henle, bande hyporéflexive
9. MLE, hyperréflexive
10. zone myoïde des PR, hyporéflexive
11. zone ellipsoïde des PR, hyperréflexive
12. segment externe des PR, hyporéflexive
13. interdigitations des PR avec l'EPR, hyperréflexive
14. complexe membranaire EPR - membrane de Bruch, parfois séparé en plusieurs bandes, bande hyperréflexive
15. choriocapillaire, couche de réflectivité modérée au niveau de la choroïde interne
16. couche de Sattler, couche située au milieu de la choroïde et constituée des formes rondes ou ovalaires hyperréflexives avec centre hyporéflexif
17. couche de Haller, couche externe de la choroïde
18. jonction choroïdo-sclérale

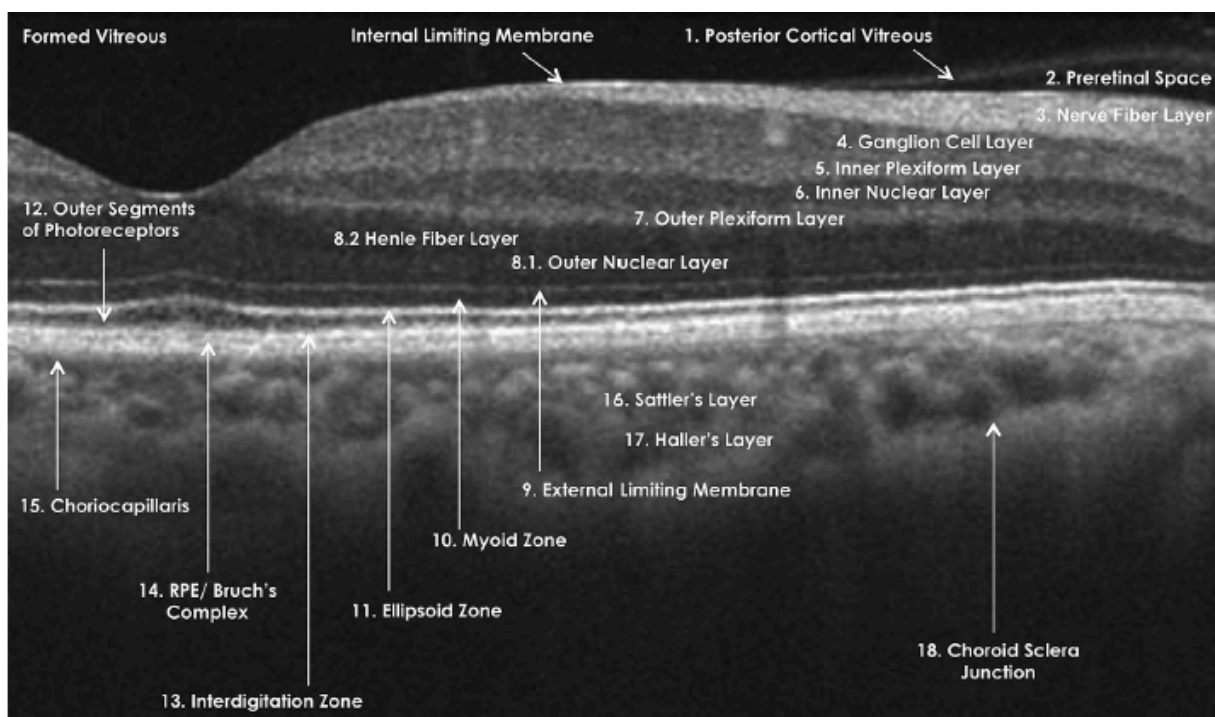


Figure 11. Nomenclature des couches rétinienne normales en SD-OCT, proposée et adoptée par International Nomenclature for Optical Coherence Tomography Panel, d'après Staurenghi et al. 2014. Image B-scan d'une rétine normale avec Spectralis® HRA, Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Allemagne. RPE, épithélium pigmentaire rétinien.

II.4. Pathologies de la rétine externe

La rétine externe est formée par les PR et l'EPR. Une atteinte pathologique à ce niveau peut impliquer directement les PR et/ou l'EPR ou la choroïde. Ces affections peuvent être acquises ou héréditaires et de nature atrophique, néovasculaire ou inflammatoire.

Dans notre étude nous avons rencontré plusieurs de ces pathologies :

- Affections rétinienne acquises :
 - Atrophiques : dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique, épithéliopathie rétinienne diffuse
 - Néovasculaires : DMLA exsudative, vasculopathie polypoïdale choroïdienne, néovascularisation secondaire (télangiectasies maculaires type II, cicatrice toxoplasmose, pseudoxanthome élastique)
 - Inflammatoires : choroïdite serpigneuse, maculopathie placoïde persistante
- Affections rétinienne héréditaires :
 - Rétinite pigmentaire, maladie de Stargardt, pattern dystrophy

II.4.1. Dégénérescence maculaire liée à l'âge

La DMLA est la plus fréquente des pathologies maculaires acquises et représente la principale cause de perte visuelle sévère et irréversible dans les pays occidentaux, chez les patients de plus de 60 ans.

La prévalence globale de la DMLA, entre 45 et 85 ans, est de 8,7%, avec la forme précoce plus fréquente chez les patients d'origine caucasienne (Jonas et al. 2017). Après 75 ans la prévalence de la DMLA augmente fortement. Le nombre d'individus atteints par la DMLA augmente progressivement du fait de l'allongement progressif de l'espérance de vie et 288 millions de personnes seront atteintes en 2040 selon une estimation faite par Jonas (Jonas et al. 2017).

La DMLA est une pathologie chronique complexe, polygénique et multifactorielle dont la physiopathologie n'est toujours pas entièrement expliquée. Elle ne correspond pas à un simple vieillissement maculaire, mais à un vieillissement pathologique accéléré dû à des anomalies de l'EPR, de la choriocapillaire et à une inflammation chronique, probablement médiée par le complément. L'âge favorise une accumulation de lipofuscine dans l'EPR, un épaississement de la membrane de Bruch principalement par des dépôts lipidiques, une diminution des échanges entre l'EPR et la

choriocapillaire à travers la membrane de Bruch qui a une perméabilité réduite, une baisse du flux sanguin au niveau de la choriocapillaire et une augmentation du stress oxydatif (Cohen et al. 2012). Le vieillissement provoque également une perte préférentielle des bâtonnets maculaires, avec épargne relative des cônes centraux (Curcio et al. 1993). La lésion primaire dans la DMLA est supposée à être au niveau de l'EPR avec accumulation excessive de lipofuscine intracellulaire qui est ensuite éliminée et va former des dépôts laminaires basaux entre les cellules épithéliales et des dépôts linéaires basaux sous l'EPR, très caractéristiques de la DMLA (Atmani et al. 2009). Ce dysfonctionnement de l'EPR va augmenter la perte physiologique des bâtonnets et va toucher également les cônes. Les cônes centraux sont les derniers PR à disparaître dans la DMLA atrophique (Curcio et al. 1996).

Les principaux facteurs de risque de cette maladie sont : l'âge avancé, les facteurs environnementaux (tabagisme, obésité, hypertension artérielle) et génétiques (gènes impliqués dans la cascade du complément, facteur H en particulier ; gène de l'apolipoprotéine E ; polymorphisme des gènes HTRA1, ARMS2).

Ferris (Ferris et al. 2013) a classifié la DMLA en trois stades cliniques et il a différencié les drusen physiologiques, liés au vieillissement physiologique (« drupelets » ou drusen inférieurs à 63 μm), des drusen pathologiques. La DMLA précoce est caractérisée par des drusen de taille moyenne, entre 63 et 125 μm , sans anomalies pigmentaires. Le stade intermédiaire présente des drusen larges, au-delà de 125 μm et des anomalies pigmentaires. Le stade avancé présente deux formes : la DMLA néovasculaire (DMLAn) et l'atrophie géographique (AG) qui peuvent être isolées ou associées.

Les altérations de l'EPR sont représentées par des hyperpigmentations (métaplasie des cellules pigmentaires) ou des hypopigmentations (augmentation de la lipofuscine avec une diminution de la mélanine).

Les drusen sont caractéristiques de la DMLA aux stades précoces et intermédiaires. Leur nature est complexe et formée de plusieurs molécules et cellules : lipides (contingent le plus important), protéines, dérivés de glucides, bêta-amyloïdes (molécules mises en cause aussi dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer, Dentchev et al. 2003), facteurs du complément (Nozaki et al. 2006), résidus terminaux du processus de stress oxydatif, cellules inflammatoires. Ils sont localisés entre la membrane de Bruch et l'EPR.

Il y a trois grands types de drusen selon l'aspect et la localisation du matériel drusénoïde (Spaide & Curcio, 2011 ; figures 12 et 13) :

- drusen séreux (« soft drusen ») à bords nets ou flous.
- drusen cuticulaires : nombreux drusen de petite taille, nodulaires, hyperfluorescents (« stars in the sky ») en angiographie à la fluorescéine (AGF).
- pseudo-drusen réticulés ou dépôts drusénoïdes sous-rétiniens, localisés entre l'EPR et les PR.

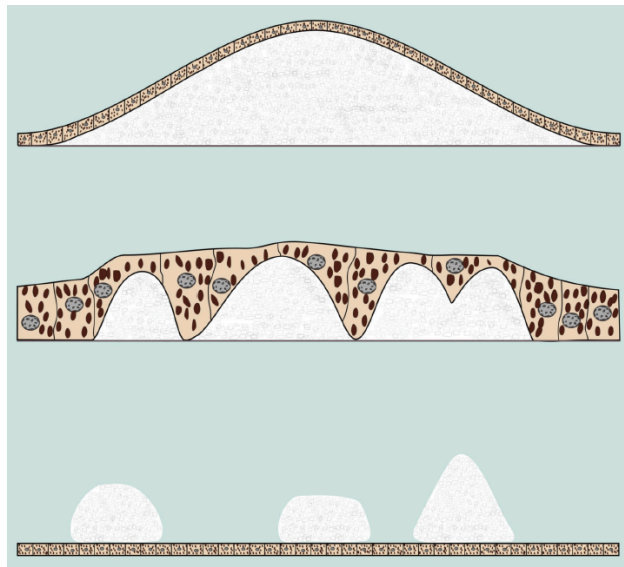


Figure 12. Schéma des drusen : localisation, forme et dimensions, d'après Spaide & Curcio, 2011. Les drusen séreux forment un monticule de matériel sous l'EPR, de taille entre 63 et 1000 μm . Les drusen cuticulaires ont un diamètre entre 50 et 75 μm et font saillie dans l'épaisseur de l'EPR sus-jacent. Les dépôts drusénoïdes sous-rétiniens ont une taille très variable, pouvant confluer entre eux.

Les drusen ont une évolution dynamique, avec un modèle de croissance oscillant entre agrandissement et régression, mais avec une tendance globale vers l'élargissement de la taille des drusen dans le temps. Ils peuvent ainsi s'agrandir, diminuer de taille, confluer pour former des décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) plus ou moins grands ou se résorber complètement laissant place soit à une simple altération de l'EPR, soit à une atrophie de l'EPR et des PR (Yehoshua et al. 2011). L'aspect et la taille des drusen sont importants dans l'évaluation du risque de progression vers les formes avancées de DMLA (DMLAn et AG). À cinq ans, ce risque

a été évalué à 3,1% en cas de présence des drusen larges ou d'anomalies pigmentaires sur un seul œil et augmente à 47,3% si le sujet associe les deux anomalies sur les deux yeux (Ferris et al. 2005).

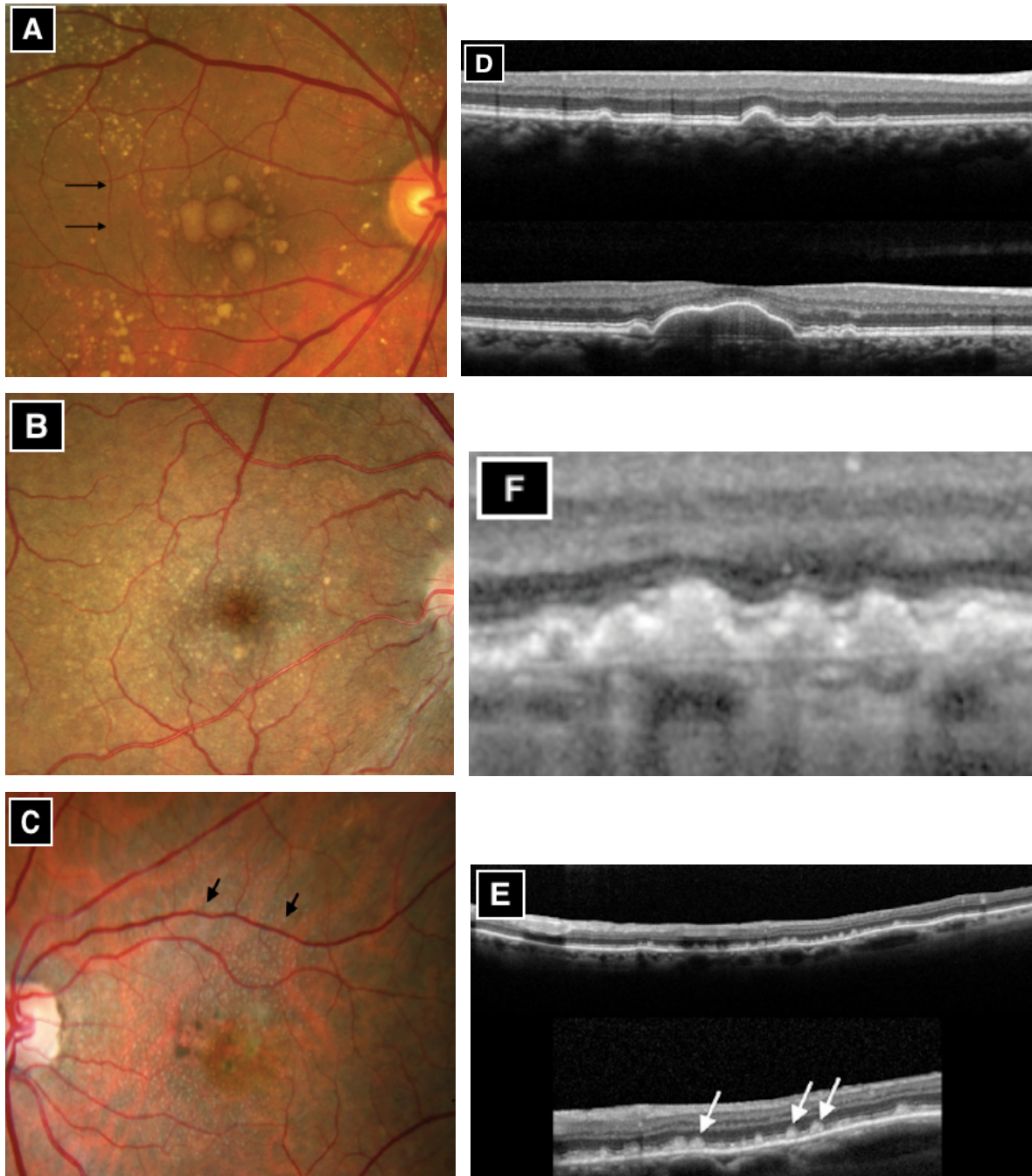


Figure 13. Caractérisation des drusen en cliché couleur et SD-OCT d'après Spaide & Curcio, 2011. A) et D) Drusen séreux; les flèches noires indiquent l'endroit des scans. B) et F) Drusen cuticulaires ; C) et E) Pseudo-drusen : en rétinophotographie on identifie des nombreuses lésions petites jaunâtres qui ressemblent aux drusen cuticulaires (flèches noires).

La forme atrophique de la DMLA et son stade final, l'AG, sont caractérisés par une perte localisée de l'EPR, suivie secondairement par une apoptose des PR et une diminution de la choriocapillaire. L'atrophie se traduit au niveau fonctionnel par un scotome absolu. L'acuité visuelle (AV) est parfois préservée, même dans les stades avancés, par une épargne des cônes centraux (Curcio et al. 1993) (figure 14B). Le diagnostic de cette forme est essentiellement clinique, mais la zone d'atrophie est mieux appréciée en imagerie multimodale : cliché en lumière infrarouge, autofluorescence (figure 14A), SD-OCT. L'évolution naturelle de cette forme se fait vers une progression, plus ou moins lente, de l'atrophie avec atteinte de la fovéa, entraînant une baisse de l'AV sévère. Une néovascularisation choroïdienne peut survenir à tout moment avec un risque plus important si la zone d'atrophie est de petite taille (choriocapillaire environnante préservée) ou s'il y a des néovaisseaux choroïdiens (NVC) dans l'œil controlatéral (Atmani et al. 2009).

Il n'y a actuellement pas de traitement pouvant arrêter la progression de l'AG, mais plusieurs molécules sont en essai. Les compléments alimentaires type acides gras oméga-3, pigments maculaires (lutéine, zeaxanthine), antioxydants, minéraux et vitamines, selon la formule AREDS (Age Related Eye Disease Study) peuvent être utilisés, mais il n'y a pas de preuve formelle de leur efficacité sur le ralentissement de la progression de la DMLA précoce ou intermédiaire vers une forme avancée.

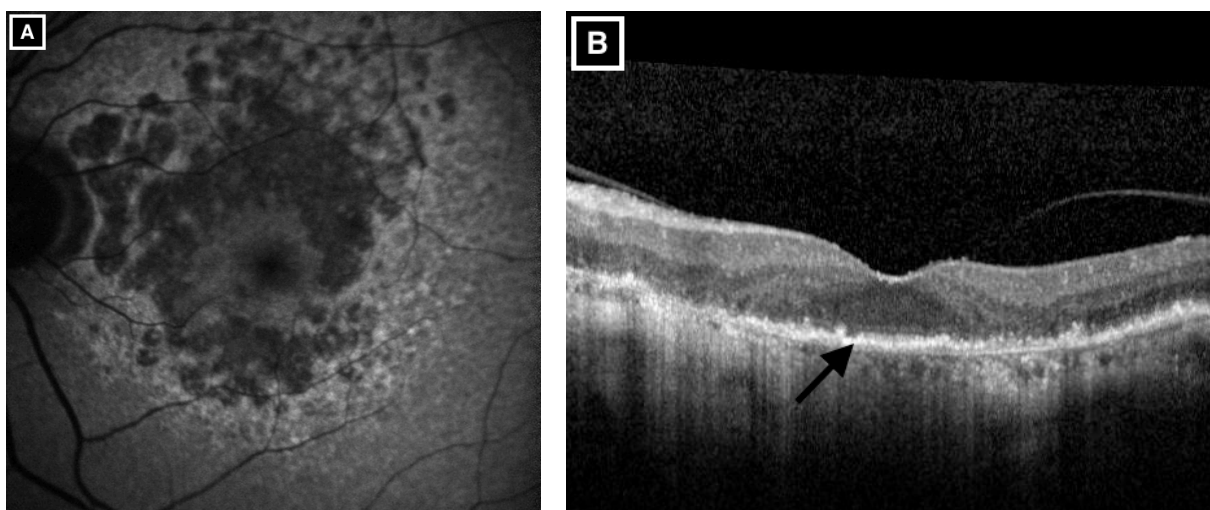


Figure 14. DMLA atrophique. A) Cliché en autofluorescence. B) SD-OCT (Spectralis® HRA) : à noter l'épargne fovéolaire (flèche noire).

La DMLA exsudative ou néovasculaire (DMLAn) se distingue par l'apparition de NVC anormaux. La souffrance de l'EPR va générer un déséquilibre entre les facteurs pro et anti-angiogénique, avec augmentation importante du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Les néovaisseaux proviennent de la choriocapillaire et sont immatures, générant une exsudation sous ou intrarétinienne ainsi que des hémorragies rétiniennes. L'évolution des NVC peut être strictement sous l'EPR, et sont alors de symptomatologie variable, rarement asymptomatique, ou alors il peut y avoir un envahissement de l'EPR avec importante exsudation intrarétinienne et atteinte fonctionnelle sévère. La baisse de la vision dans la DMLA est associée en 80% des cas avec la forme néovasculaire (Hyman et al. 2002). Au stade final, les NVC sont remplacés par une cicatrice fibrovasculaire disciforme.

Freund (Freund et al. 2008) décrit trois types de NVC:

- NVC occultes, sous-épithéliaux – type 1
- NVC visibles, pré-épithéliaux – type 2
- anastomose chorio-rétinienne ou prolifération angiomateuse rétinienne – type 3

On peut ajouter un quatrième type de NVC, les DEP néovascularisés (Cohen et al. 2012). Leur diagnostic est multimodal : rétinophotographie, AGF, angiographie au vert d'infracyanine (ICG) et SD-OCT.

Les NVC occultes sont les plus fréquents (85% des cas récemment diagnostiqués) et les plus typiques de DMLA (Haddad et al. 2002). Le diagnostic de NVC type 1 se fait sur l'ICG (figure 15A) et plus récemment en OCT-A, les seules capables de mettre en évidence directement le lacis néovasculaire choroïdien. L'AGF et le SD-OCT montrent des signes indirects d'exsudation liés à l'activité du NVC (figure 15B et 15C). L'évolution naturelle des NVC occultes peut être très variée : stabilité du mode sous-épithélial avec activité à bas bruit, apparition d'une composante pré-épithéliale, formation d'un DEP adjacent ou progression vers une forme cicatricielle (atrophie, fibrose) (Atmani et al. 2009).

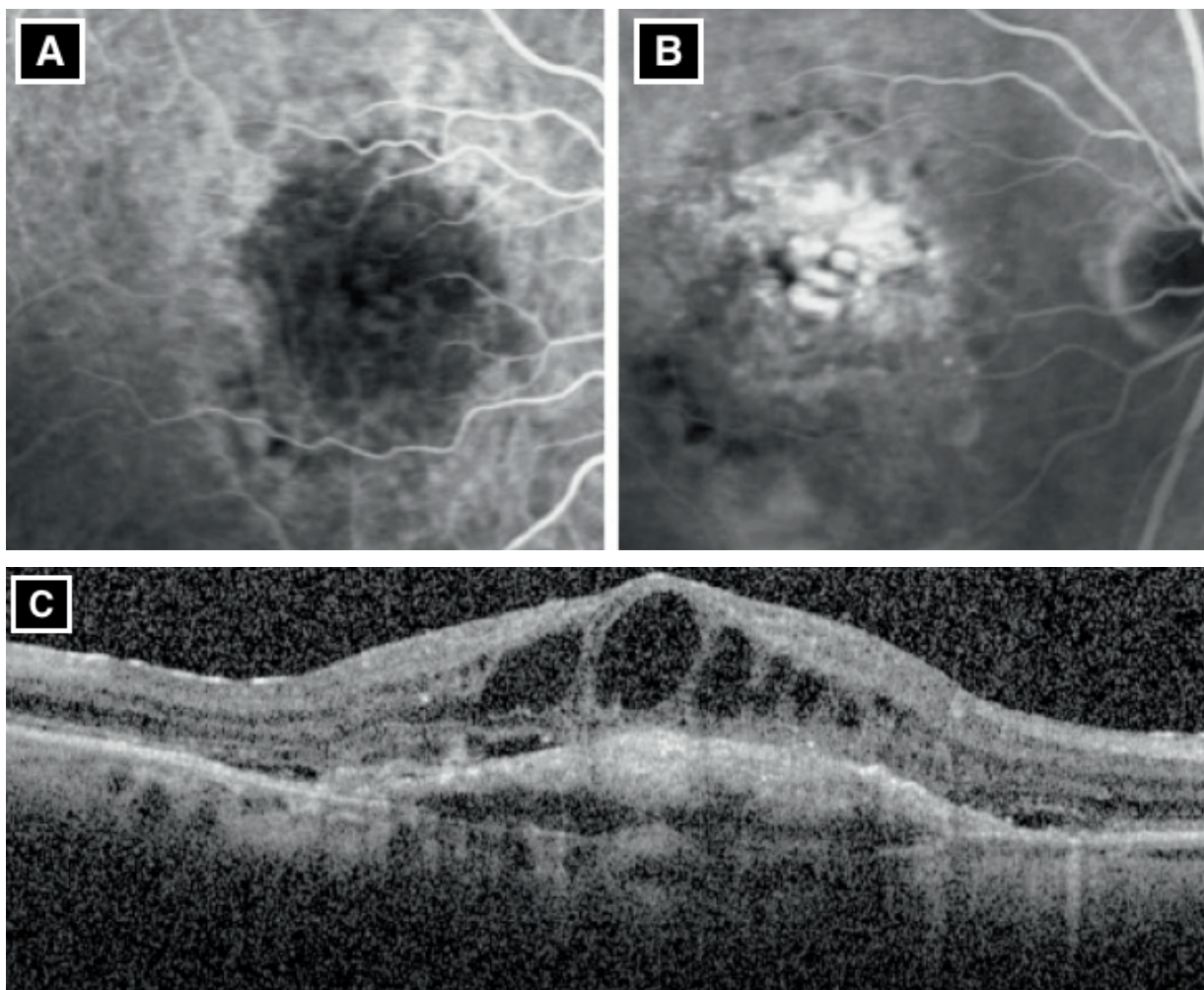


Figure 15. Néovaisseau choroïdien sous épithélial type 1, d'après Soubrane, 2017. A) Angiographie au vert d'indocyanine, temps précoce : hypocyane-scence centrale. B) Angiographie à la fluorescéine, temps tardif : hyperfluorescence centrale avec cystes maculaires visibles. C) SD-OCT (Spectralis® HRA) : décollement de l'EPR hyperréfléctif, œdème maculaire cystoïde et décollement séreux rétinien.

Les NVC de type 2 à composante purement pré-épithéliale sont rares dans la DMLA. Il s'agit généralement de NVC sous-épithéliaux qui ont franchi la membrane de Bruch et deviennent donc « visibles » en AGF. En fonction de la proportion du contingent pré-épithélial on distingue (Atmani et al. 2009) :

- NVC visibles prédominants (predominantly classic) quand la partie pré-épithéliale est supérieure à 50%
- NVC occultes prédominants (minimally classic)

La composante pré-épithéliale a un aspect caractéristique en AGF : réseau vasculaire hyperfluorescent en « éventail » ou « rayon de roue » au temps très précoce (figure

16A). Le SD-OCT montre des signes indirects d'exsudation, ainsi que de signes directs (hyperréflexivité fusiforme en général au niveau du complexe EPR - membrane de Bruch) (figure 16B). Le retentissement fonctionnel des NVC type 2 est plus sévère et constitue un signe d'aggravation important dans la DMLA.

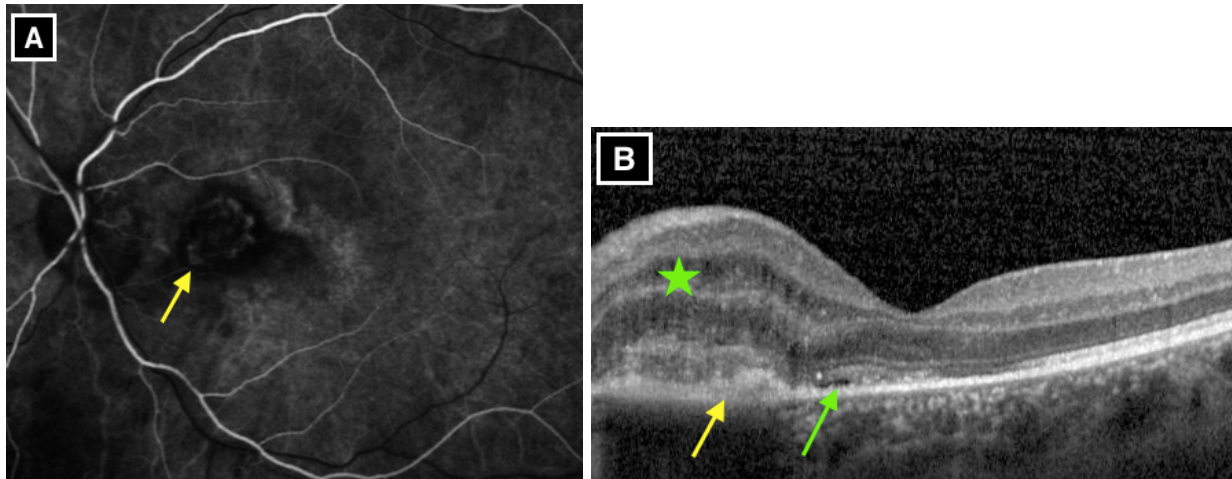


Figure 16. Néovaisseau choroïdien pré-épithélial type 2. A) Angiographie à la fluorescéine temps précoce (10 secondes) : réseau vasculaire hyperfluorescent (flèche jaune). B) SD-OCT (Spectralis® HRA) : hyperréflexivité au niveau du complexe EPR - membrane de Bruch (flèche jaune), signes indirects d'exsudation : œdème intrarétinien (étoile verte) et décollement séreux rétinien (flèche verte).

Selon Freund (Freund et al. 2008) le type 3 de NVC regroupe :

- néovascularisation focale, prenant son origine dans les couches rétinienne externes (prolifération angiomateuse rétinienne)
- extension néovasculaire intrarétinienne à partir d'un NVC occulte de type 1 (anastomose chorio-rétinienne occulte)
- rupture de la membrane de Bruch de novo avec infiltration néovasculaire de la rétine

L'ICG retrouve un point hypercyanescent (« hot spot ») (figure 17A) au niveau de l'ACR et le SD-OCT distingue trois stades évolutifs de ce type de NVC (Kuhn et al. 1995) :

- stade 1 : érosion de l'EPR (figure 17B)
- stade 2 : rupture du complexe EPR-membrane de Bruch avec signe du clapet
- stade 3 : ACR formée avec signe du double entonnoir ou « kissing sign »

Leur reconnaissance est importante, car ils ont un très grand risque d'atteinte bilatérale, évalué à 100% à trois ans (Gross et al. 2005).

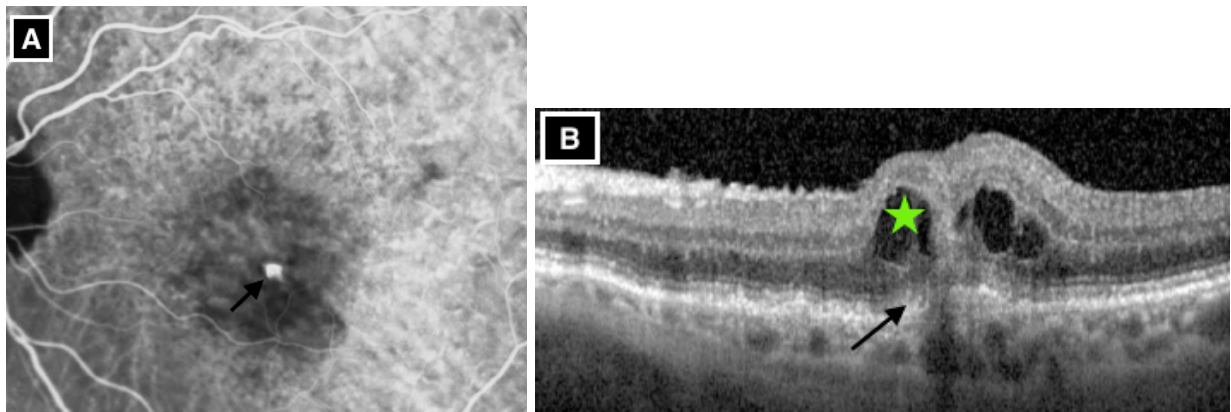


Figure 17. Néovaisseau choroïdien type 3, d'après Nagiel et al. 2015. A) Angiographie au vert d'indocyanine : hypercyanescence type « hot spot » (flèche noire). B) SD-OCT (Spectralis® HRA) : érosion de l'EPR (flèche noire), œdème intrarétinien (étoile verte).

Le traitement de la forme exsudative de DMLA est basé essentiellement sur des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF : bevacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®) et aflibercept (Eylea®). Actuellement, seuls le ranibizumab et l'aflibercept disposent de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, le bevacizumab pouvant être utilisé dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Dans les cas où les IVT d'anti-VEGF sont inefficaces on peut y ajouter des corticoïdes intra vitréens (triamcinolone ou implant intravitréen de dexaméthasone, Ozurdex®) ou effectuer une photothérapie dynamique à la vertéporphyne (Visudyne®) (PDT). Ces deux types de traitements sont hors AMM dans la DMLAn.

II.4.2. Vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC)

Décrite à la fois comme une entité à part ou bien une forme de DMLA exsudative, la VPC est une prolifération pathologique des vaisseaux choroïdiens qui provoque une exsudation séreuse et hémorragique récidivante. Elle présente des différences (apparition à un âge plus jeune, particulièrement fréquente dans la population d'origine asiatique, prédilection pour la zone péripapillaire, moindre efficacité des IVT anti-VEGF), mais aussi des similitudes (associe parfois des drusen ou des anomalies pigmentaires) avec la DMLA.

Selon un groupe de recherche japonais (Japanese Study Group Guidelines, 2005), pour avoir un diagnostic de certitude de VPC il faut au moins un des critères suivants:

- lésion unique ou multiple au fond de l'œil, rouge orangé, de taille variable, soulevant l'EPR et/ou
- aspect de la lésion polypoïdale typique en ICG.

Les VPC probables doivent avoir au moins un des critères :

- identification uniquement de la trame vasculaire choroïdienne pathologique en ICG ou
- hémorragies récidivantes et/ou
- DEP sérohémorragiques.

L'ICG permet la visualisation du réseau vasculaire choroïdien pathologique à l'origine des polypes aux temps précoces et au temps tardif identifie les polypes en bordure de ce réseau (figure 16A), parfois avec un phénomène de « wash-out ».

Le SD-OCT permet d'identifier deux éléments pathognomoniques de VPC (Quaranta-El Maftouhi & Mauget-Faÿsse, 2012, figure 16B) :

- réseau vasculaire anormal au niveau du complexe EPR – membrane de Bruch avec signe du dédoublement (partie externe de la membrane de Bruch rigide et ondulations de l'EPR) : le « branching vascular network ».
- dilatation polypoïdale (DEP), qui change d'aspect en fonction du stade: optiquement vide et de petite taille en phase quiescente, plus volumineuse avec des zones hyperréfléctives sur la partie externe du DEP au stade exsudatif et finalement hyperréfléctives, beaucoup plus petites au stade cicatriciel.

Le traitement des formes actives se base sur des IVT d'anti-VEGF, mais leur efficacité est moindre que dans la DMLA. La PDT à la Visudyne® peut être ajoutée avec des

résultats satisfaisants dans 80% à un an, avec stabilité ou amélioration de l'AV (Akaza et al. 2008).

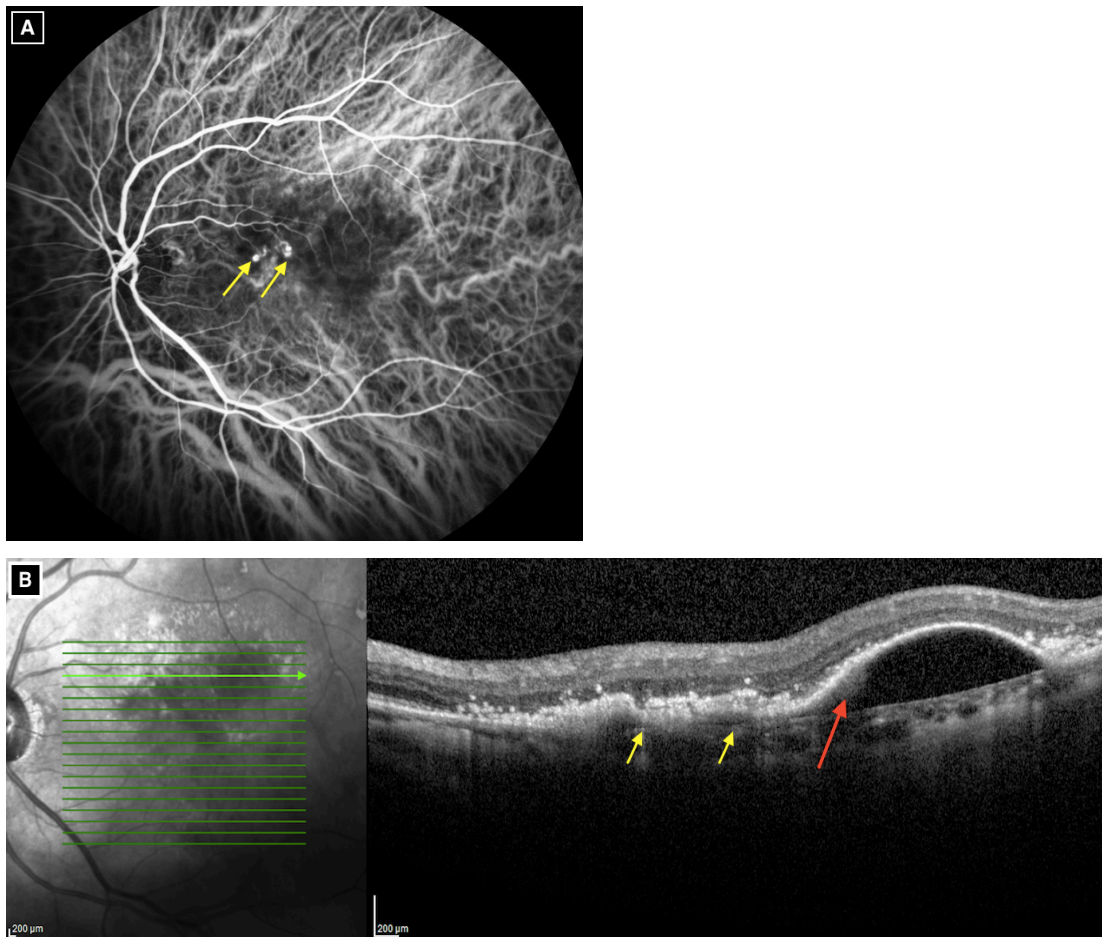


Figure 18. Vasculopathie polypoïdale choroïdienne. A) Cliché ICG 45 secondes: hypercyanescence des polypes (flèches jaunes) et réseau vasculaire choroïdien anormal. B) SD-OCT (Spectralis® HRA) : signe du dédoublement (flèches jaunes) et DEP polypoïdal actif avec matériel hyperréfléctif (flèche rouge).

III. Article

III.1. Introduction

La première description des tubulations de la rétine externe (TRE) a été faite en 1996 sur des coupes histologiques. Curcio et al ont mis en évidence chez trois patients sur cinq analysés pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative des poches (« pockets ») sous-rétiniennes interconnectées contenant des photorécepteurs dégénérés et enveloppés par des processus des cellules de Müller (Curcio et al. 1996).

Le développement de la tomographie par cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT) a révolutionné l'imagerie rétinienne avec l'obtention des coupes quasi histologiques de la rétine in vivo. Les TRE ont été mis en évidence en SD-OCT pour la première fois par Zweifel et al, également chez un patient avec DMLA exsudative. Elles ont été décrites comme des structures tubulaires ramifiées dans la couche nucléaire externe (CNE). En coupe B-scan les TRE forment des zones rondes ou ovalaires avec une paroi hyperréflexive et un centre hyporéflexif (Zweifel et al. 2009). Les études histologiques, en corrélation avec le SD-OCT, ont montré que la bande hyperréflexive des TRE est formée par la membrane limitante externe (MLE) et les mitochondries des segments internes (SI) des photorécepteurs déplacées au même niveau que la MLE par atrophie des SI (Litts et al. apr & may 2015). Les analyses histochimiques de l'activité de l'anhydrase carbonique (AC) ont identifié les photorécepteurs des TRE comme étant des cônes rouges et verts, AC+ (Curcio et al. 1996).

Les TRE peuvent apparaître dans quasiment toutes les pathologies rétinienne associées à une atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) importante ou à une néovascularisation choroïdienne (NVC) entraînant une fibrose sous-rétinienne avec altérations de l'EPR. Les TRE ont déjà été décrites en association avec la DMLA atrophique (Panorgias et al. 2013), la vasculopathie polypoïdale choroïdienne (Takagi et al. 2017), les NVC du myope fort (Takagi et al. 2017), les dystrophies maculaires héréditaires (Dolz-Marco et al. 2013 ; Goldberg et al. 2013 ; Iriyama et al. 2013 ; Syed et al. 2013 ; Braimah et al. 2017), la chorioretinite séreuse centrale (Gallego-Pinazo et al. 2013), la choroïdite serpiginieuse (Mateo-Montoya et al. 2013), le pseudoxanthome élastique (Ellabban et al. 2012) et les télangiectasies maculaires type 2 (Hua et al.

2016). En général les TRE apparaissent au stade tardif, dégénératif de ces maladies, avec disruption importante des photorécepteurs (Dirani et al. 2015).

Les TRE sont assez fréquentes, avec une incidence dans la DMLA exsudative variant entre 20,5% (Iacculi et al. 2015) et 56% (Wolff et al. 2011) et une augmentation progressive au cours du suivi (Lee et al. 2014).

Schaal et al ont défini deux types de TRE: la forme fermée et la forme ouverte, parfois précédées d'un aspect des TRE « en formation » avec enroulement de la MLE au bord libre de la lésion sans centre hyporéfléctif visible (Schall et al. 2015).

Sur les coupes C-scan, « en face », il y a deux aspects différents du réseau tubulaire : les tubulations ramifiées, pseudo-dendritiques, le plus souvent dans les formes avec NVC et les tubulations peu ou pas ramifiées, périlésionnelles, en général en périphérie d'une zone d'atrophie (Wolff et al. 2012).

Les études sont contradictoires sur l'évolution naturelle des TRE et leur réponse aux injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans les pathologies associées à des NVC. Initialement décrites comme stables et peu ou pas influencées par les IVT d'anti-VEGF (Zweifel et al. 2009 ; Jung & Freund. 2012 ; Faria-Correia et al. 2013), les TRE peuvent présenter des modifications dynamiques dans le temps avec : une désorganisation par l'exsudation, une disparition ou l'apparition de nouvelles TRE ; le lien avec les IVT d'anti-VEGF étant incertain (Moussa et al. 2013 ; Lee et al. 2104 ; Hua et al. 2016).

Il est important d'identifier les TRE pour les différencier de l'œdème maculaire cystoïde (OMC), signe indirect d'exsudation des NVC, qui nécessite un traitement par des anti-VEGF (Faria-Correia et al. 2013 ; Dolz-Marco et al. 2017). Les TRE sont a priori un facteur de mauvais pronostic, associées à une acuité visuelle (AV) de base plus basse que celle des patients avec DMLA exsudative sans TRE (Lee et al. 2014 ; Dirani et al. 2015 ; Iacculi et al. 2015 ; Giachetti Filho et al. 2016). Ce fait peut être dû à une association plus fréquente avec des NVC de type 2, prérétinien, cette lésion étant plus destructrice pour la rétine externe (Faria-Correia et al. 2013). Par contre dans la DMLA atrophique les TRE pourraient avoir un rôle protecteur, l'élargissement de la lésion dans l'atrophie géographique (AG) étant plus important en l'absence des TRE (Hariri et al. 2015).

La physiopathologie des TRE n'est toujours pas clairement élucidée, le primum movens étant débattu entre les photorécepteurs (Zweifel et al. 2009 ; Hua et al. 2016), l'EPR (Iacculi et al. 2015) et les cellules de Müller (Schaal et al. 2015). Indifféremment

de la lésion d'origine, l'événement le plus important pour le développement des TRE est la perte de l'adhérence entre le segment externe (SE) des photorécepteurs et l'EPR (Goldberg et al. 2013). Les photorécepteurs perdent ainsi leur polarité, s'enroulent et forment des jonctions latérales pour se réorganiser en structures tubulaires, entraînant avec eux la MLE.

Notre hypothèse est que même si les TRE apparaissent dans les stades avancés des pathologies de la rétine externe, elles ne peuvent pas exister dans des zones où il y a eu une apoptose avec disparition complète des photorécepteurs (Dirani et al. 2015 ; Schaal et al. 2015). Dans ce cas les TRE devraient suivre les bords des lésions avec une distribution centrifuge. L'objectif de notre étude était de caractériser la topographie des TRE en mesurant la distance entre les TRE et le bord de la lésion sur le premier et le dernier examen SD-OCT avec des TRE. Nous avons également fait une analyse morphométrique et de l'évolution des TRE, ainsi qu'une bibliographie complète pour mieux comprendre l'origine de ces structures uniques.

III.2. Matériel et Méthode

Une étude rétrospective multicentrique a été réalisée dans trois services d'ophtalmologie de Marseille (centres hospitaliers universitaires Nord et Timone et hôpital d'instruction des armées Laveran). Le recueil et l'analyse des données ont été effectués dans le respect de la Déclaration d'Helsinki et de la législation française en rigueur.

III.2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons analysé tous les patients présentant des TRE, que ce soit dans le cadre d'une pathologie néovasculaire ou atrophique, entre septembre 2015 et septembre 2016.

Le critère de non-inclusion dans l'étude était l'absence d'image SD-OCT exploitable. Les patients avec des lésions trop grandes, pour lesquels les bords étaient impossibles à mesurer en SD-OCT, ou ceux qui n'avaient pas de suivi, n'ont eu qu'une analyse qualitative des TRE.

III.2.2. Imagerie rétinienne et recueil des données

Tous les yeux ont bénéficié d'une imagerie multimodale avec un Spectralis® HRA (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) permettant une analyse : SD-OCT, des clichés en infrarouge et en autofluorescence. Certains yeux ont également eu une angiographie à la fluorescéine (AGF) et / ou au vert d'indocyanine (ICG).

Un volume maculaire de 20×20° ou de 15×15° composé de 25 à 97 coupes B-scan a été recueilli en SD-OCT. La variation s'explique par la nature rétrospective de l'étude, mais chaque individu a eu un suivi effectué avec le dispositif de recalage des images lors des examens itératifs (mode follow-up). Cette technique de suivi de l'œil utilise un double faisceau (eye-tracking, TruTrack Active Eye Tracking software, Heidelberg Engineering) permettant de diminuer les artefacts liés aux mouvements oculaires et assure une corrélation point par point entre les B-scan et l'image du fond de l'œil. Pour chaque œil, nous avons analysé toutes les coupes B-scan de tous les examens disponibles et les mesures ont été effectuées sur le premier et le dernier examen qui présentait des TRE. À l'aide d'un compas (caliper) inclus dans le logiciel d'analyse des coupes B-scan, nous avons mesuré : l'aire relative de la lésion, la hauteur et la largeur des TRE ainsi que la distance la plus courte entre le centre de chaque TRE et le bord de la lésion. Nous avons évalué également l'aspect de la MLE en bord de

lésion, le type de TRE (ouverte, fermée) et la présence de matériel hyperréfléctif à l'intérieur de la TRE.

Pour tous les patients, nous avons recueilli des données démographiques et cliniques : âge, sexe, diagnostic, acuité visuelle de base et lors du dernier examen (logMAR), traitement éventuel par IVT d'anti-VEGF, nombre d'IVT, temps de suivi et délai d'apparition des TRE par rapport au premier SD-OCT disponible.

III.2.3. Définitions

L'aire relative de la lésion, exprimée en pourcentage, a été calculée en rapportant l'aire de la lésion à l'aire du scan. Les bords de la lésion ont été mesurés sur chaque B-scan et nous avons utilisé comme repère la MLE.

Dolz-Marco et al ont décrit la forme de la MLE en bord d'une lésion atrophique: plane, courbe, réfléchie et enroulée. La MLE enroulée est aussi appelée TRE en formation (« forming » TRE) (Dolz-Marco et al. 2017, figure 19).

Les TRE sont de trois types (Schall et al. 2015, figure 19) :

- TRE en formation : « forming » TRE ou MLE enroulée (« scrolled » MLE)
- forme fermée : MLE et photorécepteurs entourent complètement le lumen
- forme ouverte : la bande hyperréfléctive n'est pas complète au niveau de la partie externe des TRE

III.2.4. Analyse statistique

Les tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel gratuit disponible en ligne (BiostaTGV). Les décimales ont été arrondies au dixième le plus proche. La moyenne et l'écart-type ont été calculés pour toutes les variables continues et la fréquence et le pourcentage pour toutes les variables qualitatives. Le test t de Student a été utilisé pour comparer des données quantitatives entre deux groupes. Les différences ont été rapportées avec un intervalle de confiance à 95% et une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

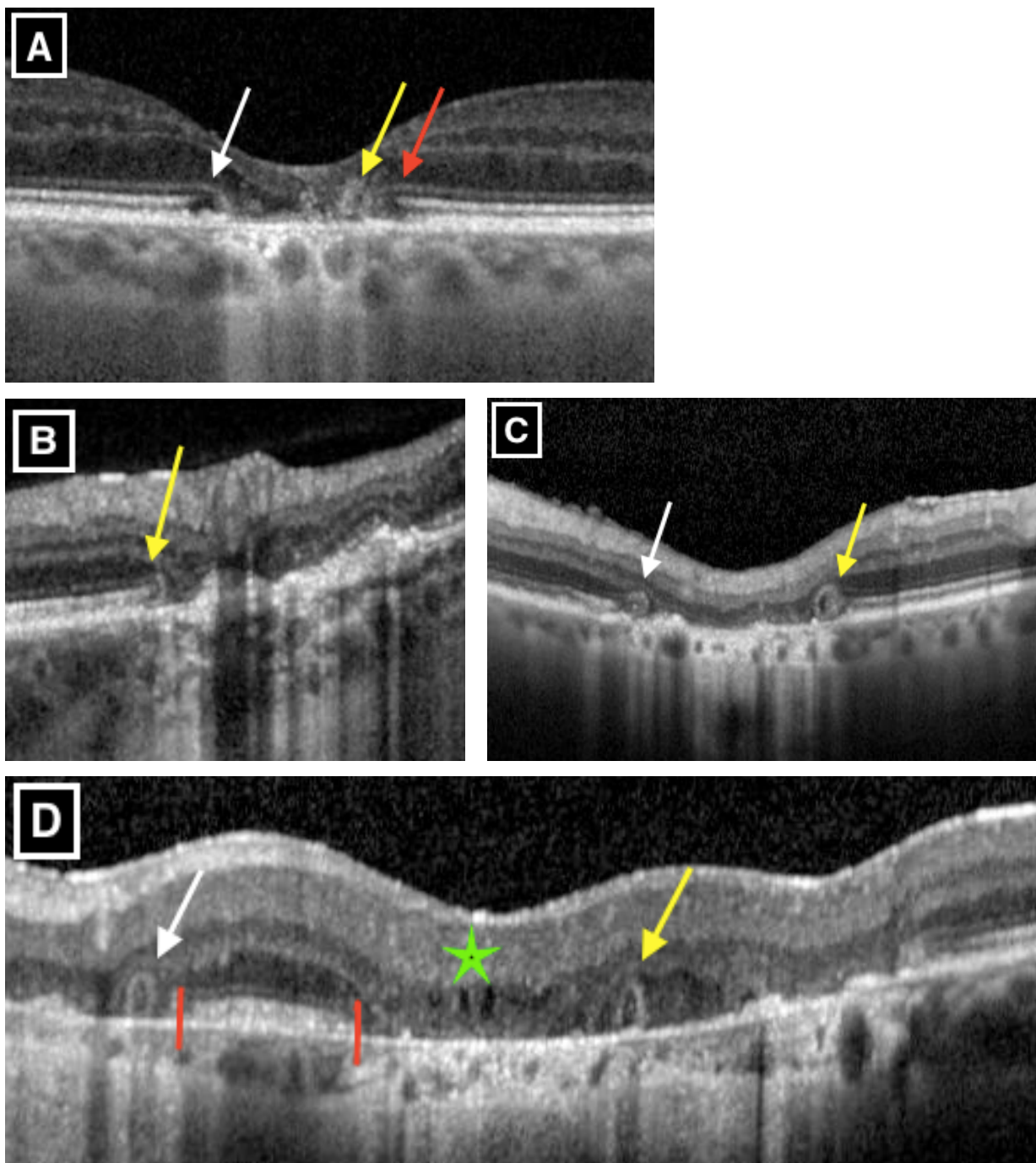


Figure 19. Différents aspects de la MLE en bord de lésion et types de TRE en SD-OCT (Spectralis® HRA). A) MLE plane (flèche rouge) et courbe (flèche blanche), TRE fermée (flèche jaune). B) MLE réfléchie (flèche jaune). C) MLE enroulée ou TRE en formation (flèche blanche), TRE fermée (flèche jaune). D) TRE fermée (flèche blanche), TRE ouverte (flèche jaune), à noter la présence de matériel hyperréfléctif dans les deux types de TRE, îlot de photorécepteurs, entre les deux lignes rouges, logettes d'œdème intrarétinien (étoile verte) à différencier des TRE.

III.3. Résultats

Nous avons identifié 78 yeux de 66 patients avec TRE, parmi lesquels deux yeux de deux patients n'ont pas été inclus en raison d'une mauvaise qualité du SD-OCT. Dans ce groupe nous avons analysé la forme des TRE, la présence de matériel hyperréfléctif au niveau du centre et l'évolution dans le temps (groupe analysé). Les mesures morphométriques n'ont été réalisées que sur 55 yeux de 47 patients (groupe mesuré), 21 patients étant exclus du fait de l'absence de suivi (9), de l'apparition des TRE que sur le dernier examen SD-OCT disponible (2) ou de lésion trop grande pour pouvoir tracer les bords sur l'imagerie disponible (10). Les caractéristiques démographiques et les diagnostics des deux groupes sont détaillés dans le tableau 1.

	Groupe analysé	Groupe mesuré
Nombre patients / yeux	64 / 76	47 / 55
Age moyen (ans) ± ET [min; max]	75,73 ± 17,28 [26 ; 93]	76,82 ± 16,58 [26 ; 93]
Sexe (hommes / femmes)	35 / 29	27 / 20
Diagnostic	40 DMLA exsudative 12 DMLA atrophique 7 CS 3 VPC 4 atrophie maculaire 2 PXE 1 MPP 1 ERD 1 maladie de Stargardt 1 pattern dystrophie 1 PPR extensive 1 cicatrice toxoplasmose 1 rétinite pigmentaire 1 télangiectasie maculaire	31 DMLA exsudative 8 DMLA atrophique 6 CS 2 VPC 2 atrophie maculaire 2 PXE 1 MPP 1 ERD 1 pattern dystrophie 1 cicatrice toxoplasmose

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et diagnostics des groupes analysés et mesurés. DMLA, dégénérescence maculaire liée à l'âge ; VPC, vasculopathie polypoïdale choroïdienne ; CS, choroïdite serpiginieuse ; PXE, pseudoxanthome élastique ; MPP, maculopathie placôïde persistante, ERD, épithéliopathie rétinienne diffuse ; PPR, panphotocoagulation rétinienne ; ET, écart-type ; [min; max], [valeur minimale; valeur maximale].

L'étude des TRE dans le groupe analysé a mis en évidence des TRE ouvertes dans 9 yeux (11,84%) et du matériel hyperréfléctif au niveau du centre hyporéfléctif dans 57 yeux (75%). L'observation de l'évolution des TRE dans le temps a montré que seulement 15 yeux avaient des TRE stables (19,73%), le reste des yeux ayant des TRE avec évolution dynamique (disparition TRE, apparition des nouvelles TRE), parfois associées avec des TRE stables (11 yeux, 14,47%) (figure 20).

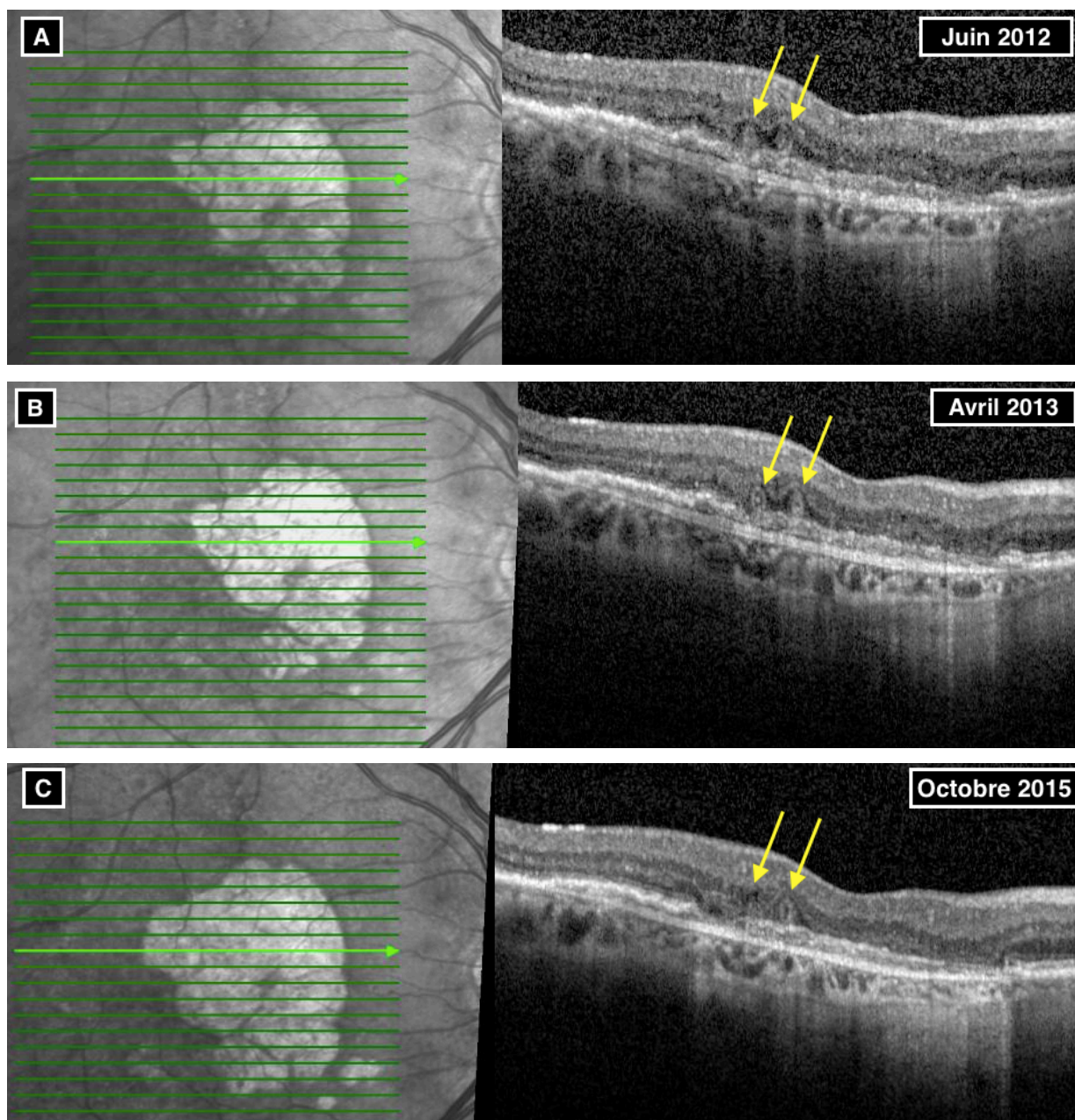


Figure 20. Stabilité d'une tubulation de la rétine externe (TRE) associée avec la disparition d'une autre TRE chez une patiente présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative évoluée. Coupes B-scan SD-OCT (Spectralis® HRA).

La période la plus longue pendant laquelle nous avons pu observer la stabilité d'une TRE a été de 103 mois. Nous avons également observé une persistance de TRE au même endroit malgré une augmentation visible de l'aire de la lésion, mais aussi un déplacement de TRE sur les coupes en follow-up vers la périphérie avec la progression de la lésion, parfois chez un même patient (conformément aux figures 20 & 21).

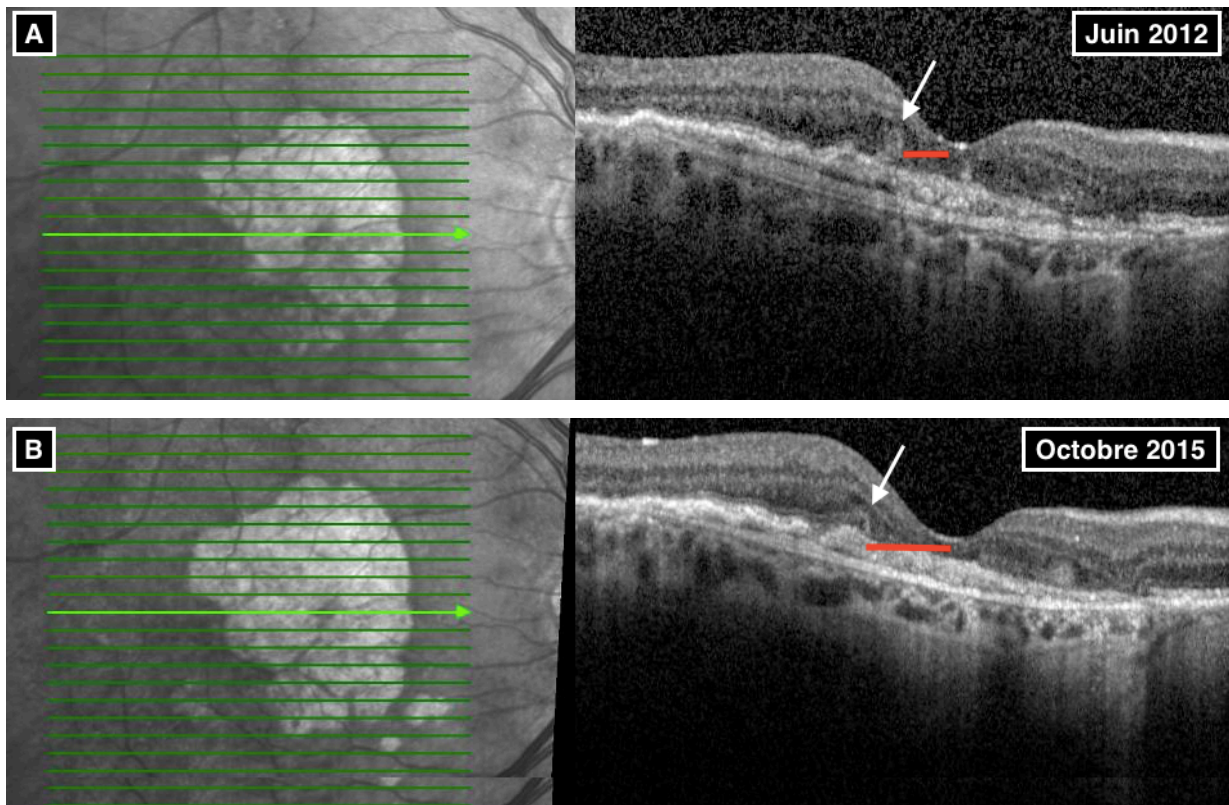


Figure 21. Déplacement d'une tubulation de la rétine externe (TRE) corrélée avec l'extension de la lésion chez une patiente avec dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (même œil que celui de la figure 20). La ligne rouge correspond à la distance entre le centre de la fovéa et le bord de la TRE. La TRE est indiquée par la flèche blanche. Coupes B-scan SD-OCT (Spectralis® HRA).

Le groupe mesuré a eu un suivi moyen de 30 ± 23 [1; 103] mois. Sur 55 yeux inclus, 42 yeux (76,36%) présentaient des TRE sur le SD-OCT dès le début du suivi et pour 13 yeux (23,63%) les TRE sont apparues au cours du suivi avec un délai moyen de 14 ± 15 [1; 55] mois. Parmi les 55 yeux mesurés, 46 avaient une atteinte maculaire (83,63%) et 9 une atteinte périphérique (16,36%). Chez 15 yeux nous avons identifié une lésion de nature atrophique et chez 40 yeux une pathologie néovasculaire. Parmi

les yeux avec NVC 29 (72,5%) ont bénéficié d'IVT d'anti-VEGF, pendant notre suivi, avec un nombre moyen de 7 ± 6 [1; 29] IVT par personne. Dans la plupart des yeux, les IVT d'anti-VEGF n'avaient soit pas d'effet sur les TRE, soit qu'un effet sur la forme et/ou la taille des TRE. Dans deux yeux, les TRE disparaissaient après IVT, avec réapparition au même endroit en cas de récurrence exsudative (figure 22 & 23) et dans trois yeux, les TRE n'étaient plus visibles lors de la récurrence exsudative, pour apparaître une fois l'exsudat résorbé (figure 24).

L'acuité visuelle (AV) et les caractéristiques morphométriques du groupe mesuré lors de l'examen initial et final avec TRE sont présentées dans le tableau 2. Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre la distance du centre de la TRE au bord de la lésion lors de l'examen initial ($417,54 \pm 320,30 \mu\text{m}$) et final ($534,08 \pm 397,12 \mu\text{m}$), ni pour l'aire relative de la lésion ($34,33 \pm 23,17 \%$ versus $39,8 \pm 26,05 \%$).

	Examen initial	Examen final	p
AV (logMAR)	$1,6 \pm 6,1$	$1,5 \pm 5,32$	0,87
Aire relative lésion (%)	$34,33 \pm 23,17$	$39,8 \pm 26,05$	0,26
Hauteur TRE ($\mu\text{m} \pm \text{ET}$) [min; max]	$80,8 \pm 18,18$ [27; 156]	$80,59 \pm 17,90$ [36; 257]	0,93
Largeur TRE ($\mu\text{m} \pm \text{ET}$) [min; max]	$155,21 \pm 56,62$ [52; 854]	$153,74 \pm 47,96$ [62; 576]	0,80
Distance TRE – bord lésion ($\mu\text{m} \pm \text{ET}$) [min; max]	$417,54 \pm 320,30$ [31; 2047]	$534,08 \pm 397,12$ [40; 2031]	0,09

Tableau 2. Analyse morphométrique des tubulations de la rétine externe dans le groupe mesuré. Valeur des moyennes avec l'écart-type (ET). AV, acuité visuelle ; [min; max], [valeur minime; valeur maximale].

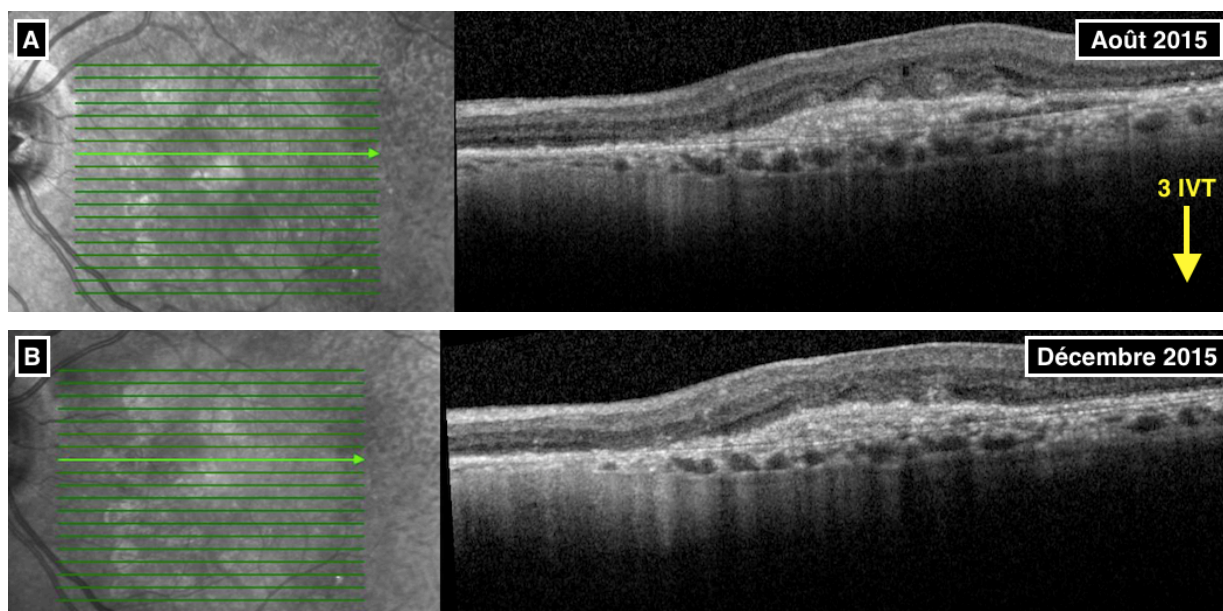


Figure 22. Effet des injections intravitréennes d'anti-VEGF sur trois tubulations de la rétine externe (TRE) dans la dégénération maculaire liée à l'âge exsudative: disparition complète de deux TRE et collapsus de la troisième TRE post traitement par anti-VEGF. Coupes B-scan SD-OCT (Spectralis® HRA).

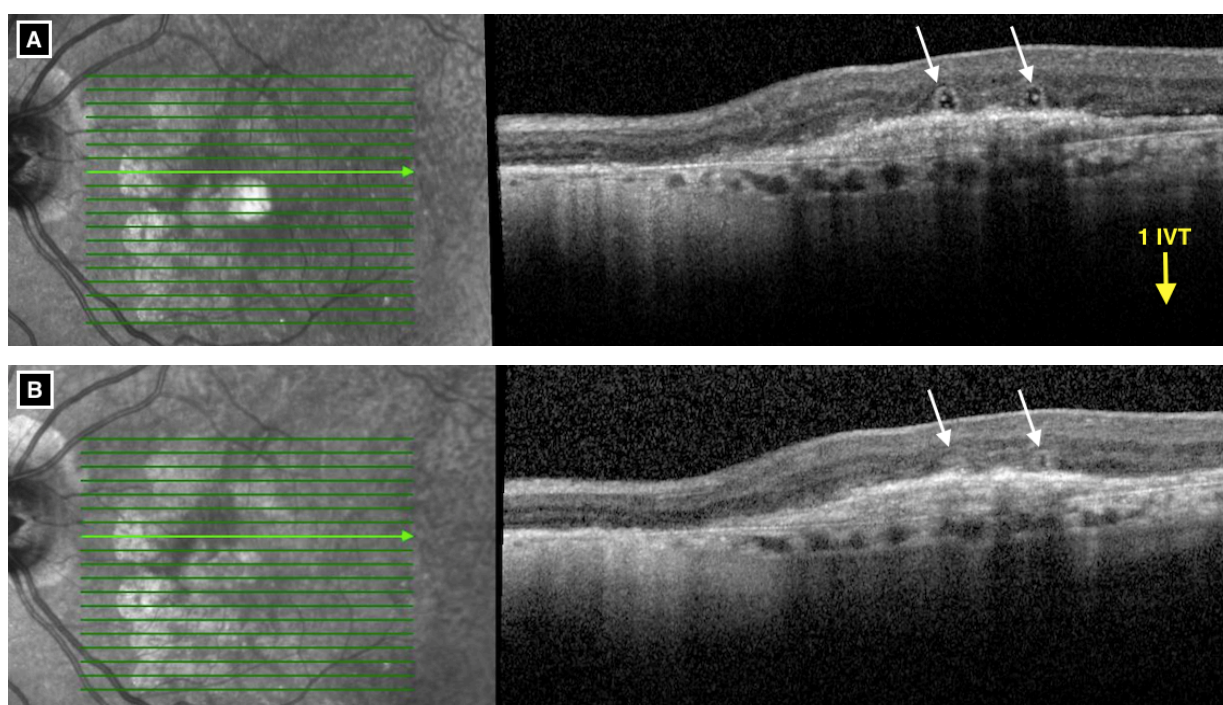


Figure 23. Effet des injections intravitréennes d'anti-VEGF sur deux tubulations de la rétine externe (TRE) dans la dégénération maculaire liée à l'âge exsudative: disparition d'une TRE ouverte et changement de forme de la TRE fermée post traitement par anti-VEGF. Coupes B-scan SD-OCT (Spectralis® HRA).

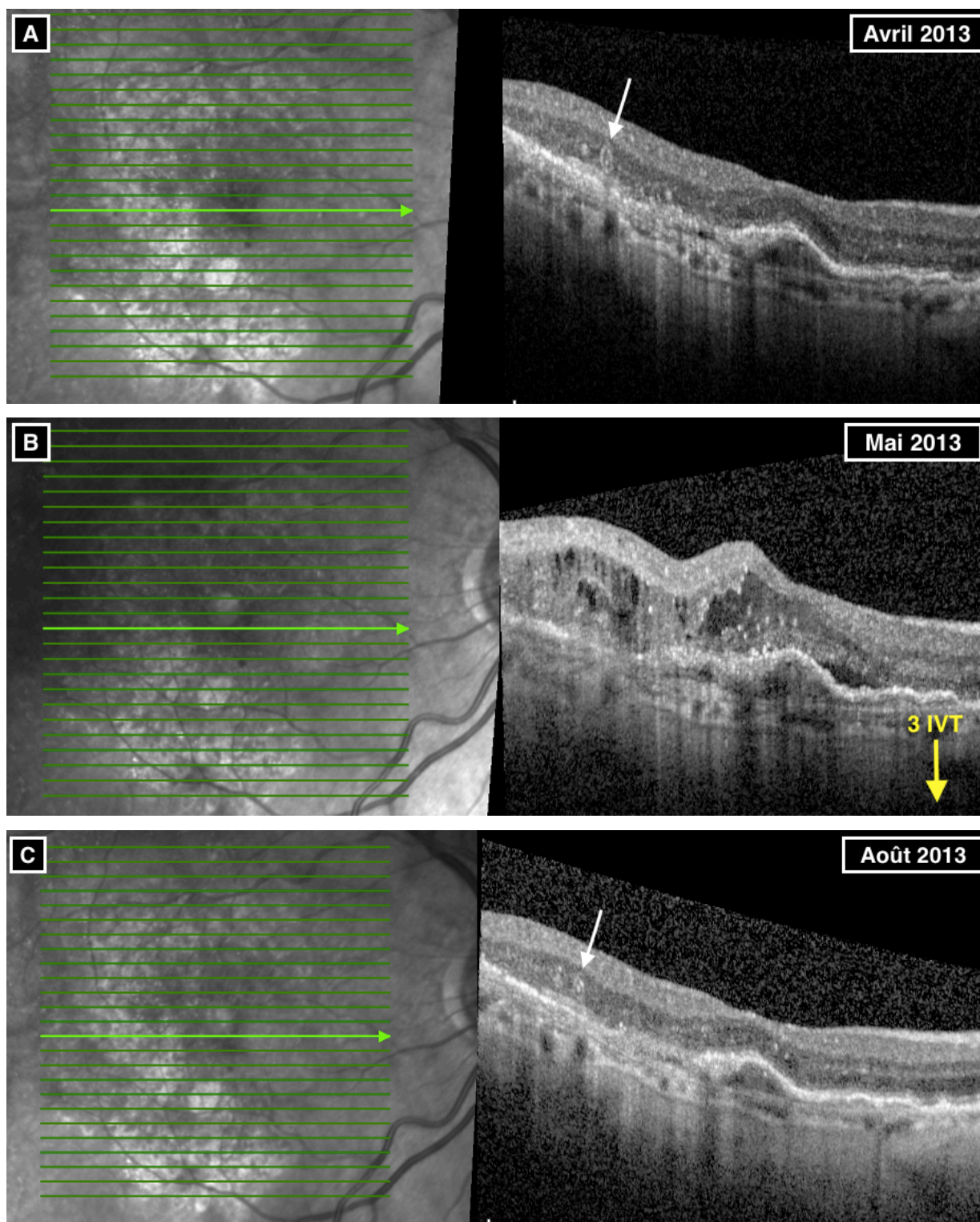


Figure 24. Effet des injections intravitréennes d'anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sur deux tubulations de la rétine externe (TRE) dans la dégénération maculaire liée à l'âge exsudative: disparition de la TRE lors de l'exsudation et réapparition au même endroit une fois le liquide intrarétinien résorbé. Coupes B-scan SD-OCT (Spectralis® HRA).

Une analyse en sous-groupe de la distance entre les TRE et le bord de la lésion a été faite : il y a une différence statistiquement significative entre la distance des TRE par rapport au bord de la lésion atrophique et néovasculaire, que ce soit en début ou en fin de suivi (tableau 3).

	Examen initial	Examen final	p
Lésion atrophique (15 yeux)	180,57	215,93	0,13
Lésion néovasculaire (40 yeux)	506,4	653,38	0,07
p	<0,001	<0,001	
IC à 95%	[-440,7; -210,9]	[-517,1; -303,7]	

Tableau 3. Analyse en sous-groupe, atrophie et néovascularisation, de la distance entre les tubulations de la rétine externe et le bord de la lésion. IC, intervalle de confiance.

III.4. Discussion

Depuis leur première description en SD-OCT par Zweifel et al. en 2009, la morphologie et la physiopathologie des TRE ont déjà été décrites dans plusieurs études (Iaculi et al. 2015 ; Litts et al. apr & may 2015 ; Schaal et al. 2015 ; Dolz-Marco et al. 2017 ; Preti et al. 2017), mais à notre connaissance, cette étude est la première à avoir mesuré la distance entre le centre de la TRE et le bord de la lésion.

III.4.1. Caractéristiques et morphométrie des TRE

Les TRE apparaissent sur les coupes B-scan du SD-OCT comme des structures rondes ou ovalaires formées d'une bande externe hyperréfléctive et d'un centre hyporéfléctif dans la CNE. Notre analyse des caractéristiques des TRE a mis en évidence les deux formes décrites de TRE : ouverte et fermée, avec une prédominance de la forme fermée (88%), considérée plus stable (Litts et al. 2016). Nous avons noté du matériel hyperréfléctif à l'intérieur des TRE dans 75% des yeux étudiés, que ce soit en début ou en fin du suivi. La présence de matériel hyperréfléctif au centre de la TRE a été déjà décrite (Zweifel et al. 2009 ; Faria-Correia et al. 2013) mais son incidence n'a jamais été quantifiée. Ces dépôts ont été initialement associés aux SE des photorécepteurs dégénérés qui forment les TRE (Curcio et al. 1996 ; Zweifel et al. 2009). Les études histologiques récentes ont également retrouvé dans le lumen des TRE de cellules nucléées type EPR ou macrophages, qui peuvent être responsable de cette hyperréfléctivité centrale (Schaal et al. 2015).

Les caractéristiques indispensables pour aboutir au diagnostic de TRE en SD-OCT, que nous avons identifiées dans notre étude sont une :

- localisation toujours dans la CNE de la rétine
- bande externe hyperréfléctive obligatoire, en conformation ouverte ou fermée
- altération ou absence de l'EPR sous-jacent
- absence de la MLE au-dessus de la TRE, la MLE faisant partie intégrante de la bande hyperréfléctive des TRE

Ces aspects sont en conformité avec ceux rapportés par la littérature (Zweifel et al. 2009 ; Schaal et al. 2015).

Nous avons mesuré la hauteur et la largeur des TRE. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces mesures faites au début ou à la fin du suivi. La hauteur moyenne des TRE était de 81 μm (variation entre 27 et 257 μm) et la largeur

de 155 μm (variation entre 52 et 857 μm). Nos mesures sont proches de celles faites par Wolff et al (TRE de dimensions entre 60 et 600 μm) (Wolff et al. 2011), mais différentes des celles faites par Zweifel et al qui retrouvent une hauteur plus petite, entre 40 et 140 μm , et une largeur plus grande, entre 40 et 2260 μm . Dans toutes les études la hauteur est plus petite que la largeur, celle-ci étant limitée par la hauteur de la CNE.

Les TRE sont associées à deux types de lésions : atrophique et néovasculaire. Notre étude retrouve plus des TRE associés aux NVC (73%) par rapport aux lésions atrophiques (27%), en concordance avec les données rapportées par Dirani et al (71% versus 29%, Dirani et al. 2015).

Les coupes en C-scan ont mis en évidence deux types de tubules (Wolff et al. 2012):

- TRE peu ou pas ramifiées, en bord de lésion (périlésionnelle). Ce pattern est plus fréquent dans les atteintes atrophiques.
- TRE pseudo-dendritique, ramifié. Il est plus souvent associé avec une lésion fibrovasculaire.

Nous avons effectué une mesure de la distance entre le centre de la TRE et le bord de la lésion afin de mieux situer les TRE. Il n'y avait pas de différence significative entre ces distances mesurées en début et en fin de suivi, mais juste une tendance à l'augmentation : 418 μm versus 534 μm ($p=0,09$). En analysant séparément les TRE associées à une lésion atrophique et celles à une lésion néovascularisée, nous avons retrouvé une significativité statistique : les TRE des atrophies rétinienne sont plus proches du bord de la lésion (200 μm en moyenne), par rapport aux TRE des néovascularisations (580 μm en moyenne) sur l'examen initial et final ($p<0,001$). L'aire relative de la lésion présentait une tendance à l'élargissement entre le début et la fin du suivi (34% versus 40%, $p=0,26$). La localisation périphérique des TRE dans l'atrophie rétinienne, entre 49 et 413 μm , qu'on retrouve dans notre étude est en accord avec les données de la littérature, mais c'est pour la première fois qu'elle est quantifiée. Hariri et al ont également décrit cette extension des TRE vers les marges de la lésion avec l'élargissement de l'atrophie géographique (Hariri et al. 2015). Dans la néovascularisation choroïdienne, les TRE sont plus au centre de la lésion, entre 115 et 2035 μm . Cette localisation correspond aux zones où les photorécepteurs sont en souffrance, mais où ils n'ont pas encore subi une apoptose : la zone de transition

(périphérique) pour l'atrophie rétinienne et la zone centrale dans les lésions fibrogliales.

III.4.2. Évolution et effet des anti-VEGF sur les TRE

L'évolution naturelle des TRE est également discutée. Initialement décrites comme des structures stables, insensibles aux IVT d'anti-VEGF (Zweifel et al. 2009 ; Jung & Freund, 2012 ; Wolff et al. 2012 ; Faria-Correia et al. 2013 ; Dirani et al. 2015 ; Hariri et al. 2015 ; Iacculi et al. 2015 ; Litts et al. 2016 ; Braimah et al. 2017 ; Preti et al. 2017), les TRE se révèlent beaucoup plus dynamiques (Lee et al. 2014).

Dans notre étude 72,72% des yeux avaient une évolution dynamique pendant le suivi avec apparition et/ou disparition des TRE, associée avec changements de forme et de taille très fréquents, dans des yeux traités ou pas par anti-VEGF. Nous avons mis en évidence dans 14% des yeux la coexistence dans un même œil des TRE dynamiques et stables. Dans deux cas, le lien entre la disparition des TRE et l'IVT d'anti-VEGF semble clair : à plusieurs reprises les TRE apparaissent lors de l'exsudation du NVC, disparaissent avec le traitement pour réapparaître au même endroit lors de la récurrence exsudative. Nous avons retrouvé aussi le cas inverse : les TRE sont désorganisées par l'œdème intrarétinien dû à l'exsudation et disparaissent pour réapparaître au même emplacement après traitement par anti-VEGF. Ce résultat est concordant avec celui de Hua et al qui rapporte un changement dans le temps des TRE avec collapsus, récurrence ou élargissement dans 71,4% des yeux avec NVC pré-épithéliaux dans une étude sur les télangiectasies maculaires type II néovascularisées. Le lien avec les IVT d'anti-VEGF est jugé incertain (Hua et al. 2016), le collapsus des TRE ayant lieu avec et sans traitement. Espina et al met en évidence une évolution dynamique dans 30% des cas de DMLA exsudative, dont la moitié avec un collapsus des TRE pendant le traitement par anti-VEGF. Cette étude conclut que certaines TRE peuvent avoir une nature vasculaire, alors que d'autres ont qu'une composante dégénérative et vont disparaître indépendamment des IVT d'anti-VEGF (Espina et al. 2016).

Autre mécanisme possible du collapsus des TRE lors du traitement par anti-VEGF est la résorption du liquide sous-rétinien, certaines études ayant émis l'hypothèse que les TRE communiquent avec cet espace (Zweifel et al. 2009 ; Hua et al. 2016). Effectivement les TRE ouvertes, décrites par Schall et al, semblent être en lien avec l'espace sous-rétinien, et nous avons observé chez un de nos patients la disparition d'une TRE ouverte post IVT.

Les études en histologie des TRE ont clairement montré qu'elles sont formées par des photorécepteurs et des cellules de Müller, sans aucune composante vasculaire (Curcio et al. 1996). D'ailleurs, les TRE ne sont pas visibles en angiographie, que ce soit à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine. Dans l'état actuel des connaissances, une composante vasculaire semble peu probable. Ce qui est sûr c'est que dans certains cas la disparition ou le collapsus des TRE peut être liée au traitement par anti-VEGF. Si pour les TRE ouvertes la résorption du liquide sous-rétinien semble en être la cause, pour les TRE fermées le mécanisme est plus discutable. Nous pouvons penser à une éventuelle communication des TRE fermées avec le liquide intra ou sous-rétinien.

III.4.3. TRE : nouveau signe d'exsudation néovasculaire ?

Cette question est légitime au vu des résultats que nous avons pu observer chez nos patients avec NVC actifs traités par anti-VEGF : deux patients (7%) sur les 29 traités par anti-VEGF ont eu une disparition des TRE en lien direct avec le traitement. Ce fait est d'autant plus important que la majorité des études considèrent les TRE comme signe d'une dégénérescence évoluée contraindiquant la poursuite du traitement (Faria-Correia et al. 2013 ; Dirani et al. 2015 ; Iaculli et al. 2015). Pour autant un certain nombre de patients présentent un potentiel visuel significatif malgré leur présence (Goldberg et al. 2013). Pour 93% des patients de notre étude, c'est effectivement le cas, et ils ont été traités sur la base des signes d'exsudation classiques, type œdème intrarétinien ou décollement séreux rétinien (DSR). Les deux patients avec TRE qui disparaissaient lors du traitement par anti-VEGF présentaient une exsudation discrète, avec des petites logettes intrarétiniennes et une fine lame de DSR (figures 22 & 23). Il peut s'agir d'une plaque néovascularisée avec une activité à minima ou latente. Dans ce cas, d'activité à bas bruit, l'apparition de TRE peut donc représenter un signe d'exsudation et leur identification sur les coupes B-scan doit nous faire rechercher avec attention d'autres signes d'exsudation plus discrets. Lorsqu'il y a une importante activité exsudative, l'indication thérapeutique ne fait aucun doute et l'œdème intrarétinien désorganise la rétine et les TRE préexistantes, comme nous avons pu remarquer chez trois de nos patients. Dans cette situation leur analyse est donc de moindre intérêt.

III.4.4. Hypothèses sur la physiopathologie des TRE

La physiopathologie des TRE est toujours débattue. L'élément déclencheur, qui fait qu'avec un même type de lésion, il y a des yeux qui développent des TRE et d'autres n'en développent pas, reste inconnu. Que la lésion initiale soit au niveau de l'EPR ou des photorécepteurs, il y a une perte des jonctions adhérentes entre les SE des photorécepteurs et les microvillosités de l'EPR. Les photorécepteurs en voie de dégénérescence, par perte du support nutritionnel et métabolique, se réorganisent dans la rétine externe en formant des tubulations. En histologie les TRE sont composées par (Schaal et al. 2015) :

- la MLE, elle-même formée par des complexes jonctionaux entre les SI des photorécepteurs et les processus des cellules de Müller, considérée comme indispensable pour la formation des TRE
- les photorécepteurs, en particulier des cônes, à différents stades de dégénérescence et présentant leurs SE vers l'intérieur de la TRE

L'analyse en sous-groupe de la distance entre les TRE et la marge de la lésion nous a permis de mettre en évidence un comportement différent des TRE en fonction de l'étiologie de la lésion. Dans les pathologies néovasculaires les TRE sont plus au centre de la lésion (580 μm en moyenne) et dans les pathologies atrophiques elles sont plus proches des bords de la lésion (200 μm en moyenne), dans la zone de transition. Dans ces régions nous pouvons penser qu'il se trouve encore des photorécepteurs en souffrance. Ce fait soutient notre hypothèse sur la nécessité de la présence des photorécepteurs pour former des TRE, comme le prouve les également les études histologiques (Curcion et al. 1996 ; Schaal et al. 2015). Cette location périlésionnelle dans les atrophies rétinienne peut être expliquée par un lien des TRE avec une zone rétinienne non atrophique pour apporter un support trophique (Litts et al. 2016). Dans les pathologies néovasculaires, l'EPR et les photorécepteurs sont agressés directement par les NVC pré-épithéliaux et indirectement par l'exsudation sous et intrarétinienne des NVC occultes et visibles. L'exsudation récidivante détériore les adhérences entre les photorécepteurs et l'EPR constituant ainsi le lit à la formation des TRE. Ceci explique l'augmentation de l'incidence des TRE dans le temps, malgré un traitement par anti-VEGF. Dirani et al retrouve la même augmentation des TRE dans le temps dans la DMLA exsudative traitée par anti-VEGF (Dirani et al. 2015) et

l'étude CATT met en évidence une association entre TRE et la plaque fibrovasculaire (Lee et al. 2014).

Les TRE pourraient ainsi être une forme de survie des photorécepteurs lors d'une atteinte de l'EPR. Cette hypothèse est soutenue également par d'autres études (Dolz-Marco et al. 2017 ; Preti et al. 2017). Goldberg et al a même retrouvé une préservation de l'AV chez des patients avec TRE rétrofovéale, indiquant un certain degré de fonctionnement des photorécepteurs qui forment les TRE (Goldberg et al. 2013).

III.4.5. Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites. Une des principales limites est la nature rétrospective avec aires de scan inhomogènes à travers l'étude. Ce défaut est en grande partie limité par l'analyse avec l'eye-tracking en follow-up pour chaque œil analysé. Une autre limite est le nombre de patients avec suivi, 47 sur 64, ce qui peut limiter la significativité des tests statistiques.

III.4.6. Perspectives de recherche

Cette étude nous a permis de situer quantitativement, pour la première fois, les TRE par rapport au bord de la lésion, mais pour obtenir des résultats plus concluants un nombre plus important de patients devra être analysé, dans cet objectif nous continuons à inclure des patients.

Les TRE gardent encore beaucoup de zones d'ombre que nous devons explorer, notamment l'effet des anti-VEGF sur les TRE associées aux NVC, l'évolution naturelle et le rôle des TRE dans l'analyse clinique des maculopathies. Une étude prospective incluant des patients avec NVC naïfs, de toutes étiologies, serait intéressante pour essayer d'étayer un lien possible des TRE avec le traitement par anti-VEGF. Pour les pathologies atrophiques, comme l'incidence des TRE est plus faible, une étude prospective sera plus difficile à mettre en place, mais pas moins intéressante, surtout dans l'atrophie géographique pour établir le rôle des TRE dans la progression de cette pathologie.

III.5. Conclusion

Les TRE sont associées à des lésions de la rétine externe très variées, d'origine dégénérative ou néovasculaire. Notre étude est la première à mesurer quantitativement la distance entre le centre de la TRE et le bord de la lésion. Nous avons ainsi identifié deux types de localisation en fonction de l'étiologie de la lésion rétinienne : les TRE périphériques, en bord de la lésion, en cas d'atrophie rétinienne et les TRE plus centrales en cas de plaque fibrovasculaire. Cette topographie des TRE nous permet une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques impliqués dans leur apparition. Ces régions sont des zones frontière avec des photorécepteurs en souffrance qui s'organiseraient en TRE pour assurer leur survie dans les pathologies qui amènent à la perte de leur support trophique. Cette analyse nous permet aussi de considérer les TRE comme des lésions dynamiques et dont l'évolution est très hétérogène. Enfin, elles peuvent constituer du fait de leur comportement, un nouvel élément d'analyse, nous permettant de caractériser le degré de stabilité ou d'évolution de la lésion causale.

Références:

Akaza E, Mori R, Yuzawa M. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2008 May ; 28(5):717-22.

Atmani K., Le Tien V., Leveziel., Souied., Coscas G., Soubrane G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-249-A-20, 2009.

Behar-Cohen F., Kowalczyk L., Keller N., Savoldelli., Azan F., Jeanny J.-C. Anatomie de la rétine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-003-C-40, 2009.

Bonnin S, Mané V, Couturier A, Julien M, Pâques M, Tadayoni R, Gaudric A. New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov; 35(11):2347-52.

Braimah IZ, Dumpala S, Chhablani J. Outer retinal tubulation in retinal dystrophies. *Retina*. 2017 Mar; 37(3):578-584.

Cohen SY, Souied E. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : une vue d'ensemble. Chapitre 1. Volume 7. 2012. Lavoisier.

Curcio CA, Millican CL, Kalina RE. Ageing of the human photoreceptor mosaic: Evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34:3278-3296.

Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37:1236-1249.

Dentchev T, Milam AH, Lee VM, Trojanowski JQ, Dunaief JL. Amyloid-beta is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol Vis*. 2003 May 14; 9:184-90.

Dirani A, Gianniou C, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Incidence of outer retinal tubulation in ranibizumab-treated age-related macular degeneration. *Retina*. 2015 Jun;35(6):1166-72.

Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Pinazo-Durán MD, Arévalo JF, Yannuzzi LA, Díaz-Llopis M. Outer retinal tubulation analysis in cases of macular dystrophy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 Apr; 88(4):161-2.

Dolz-Marco R, Litts KM, Tan ACS, Freund KB, Curcio CA. The evolution of outer retinal tubulation, a neurodegeneration and gliosis prominent in macular disease. *Ophthalmology*. 2017 Sep; 124(9):1353-1367.

Ellabban AA, Hangai M, Yamashiro K, Nakagawa S, Tsujikawa A, Yoshimura N. Tomographic fundus features in pseudoxanthoma elasticum: comparison with neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Eye (Lond)*. 2012 Aug; 26(8):1086-94.

Elsner AE, Burns SA, Weiter JJ, Delori FC. Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus. *Vision Res*. 1996 Jan; 36(1):191-205.

Espina M, Arcinue CA, Ma F, Camacho N, Barteselli G, Mendoza N, Ferrara N, Freeman WR. Outer retinal tubulations response to anti-VEGF treatment. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jun; 100(6):819-23.

Faria-Correia F, Barros-Pereira R, Queirós-Mendanha L, Fonseca S, Mendonça L, Falcão MS, Brandão E, Falcão-Reis F, Carneiro AM. Characterization of neovascular age-related macular degeneration patients with outer retinal tubulations. *Ophthalmologica*. 2013; 229(3):147-51.

Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, Schinkinger S, Foja C, Schild D, Uckermann O, Reichenbach A, Guck J. Muller cells are living optical fibers in vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 15 ; 104(20):8287-92.

Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No.18. Arch Ophthalmol. 2005 Nov; 123(11):1570-4.

Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR ; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013 Apr; 120(4):844-51.

Fercher AF. Optical coherence tomography – developement, principles, applications. Z. Med. Phys. 20 (2010) 251-276.

Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK, Lasser T. Optical coherence tomography – principles and application. Institute of physics publishing. Rep. Prog. Phys. 66(2003) 239-303.

Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, Koizumi H, Laund K, Ferrara D, Matsumoto Y, Sorenson JA, Yannuzzi L. Type 3 neovascularisation : the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. Retina. 2008 Feb; 28(2):201-11.

Gallego-Pinazo R, Marsiglia M, Mrejen S, Yannuzzi LA. Outer retinal tubulation in chronic central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Jun; 251(6):1655-6.

Giachetti Filho RG, Zacharias LC, Monteiro TV, Preti RC, Pimentel SG. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. Int J Retina Vitreous. 2016 Mar 1;2:6.

Goldberg NR, Greenberg JP, Laund K, Tsang S, Freund KB. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. Retina. 2013 Oct; 33(9):1871-6.

Gross NE, Aizman A, Brucker A, Klancnik JM Jr, Yannuzzi LA. Nature and risk of neovascularisation in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2005 Sep; 25(6):713-8.

Haddad WM, Coscas G, Soubrane G. Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exsudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jun; 86(6):663-9.

Hariri A, Nittala MG, Sadda SR. Outer retinal tubulation as a predictor of the enlargement amount of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015 Feb; 122(2):407-13.

Hua DA, Barteselli G, Chhablani J. Outer retinal tubulation in subretinal neovascularization associated with macular telangiectasia type 2. *Semin Ophthalmol*. 2016 Dec14:1-7.

Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22; 254(5035):1178-81.

Iaculli C, Barone A, Scudieri M, Giovanna Palumbo M, Delle Noci N. Outer retinal tubulation: characteristics in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2015 Oct; 35(10):1979-84.

Iriyama A, Aihara Y, Yanagi Y. Outer retinal tubulation in inherited retinal degenerative disease. *Retina*. 2013 Jul-Aug; 33(7):1462-5.

Japanese Study Group of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Criteria for diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2005, 10:417-27.

Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Sep.

Jung JJ, Freund KB. Long-term follow-up of outer retinal tubulations documented by eye-tracked and en face spectral-domain optical coherence tomography. Arch. Ophthalmol. 2012 Dec; 130(12):1618-9.

Kuhn D, Meunier I, Soubrane G, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. Arch Ophthalmol. 1995 Nov ; 113(11):1392-8.

Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, Ying GS, Toth CA, Martin DF, Jaffe GJ ; CATT Research Group. Outer retinal tubulation in the comparison age-related macular degeneration treatments trials (CATT). Ophthalmology. Dec 2014; 121(12):2423-31.

Litts KM, Messinger JD, Freund KB, Zhang Y, Curcio CA. Inner segment remodeling and mitochondrial translocation in cone photoreceptors in age-related macular degeneration with outer retinal tubulation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Apr; 56(4):2243-53.

Litts KM, Messinger JD, Dellatorre K, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Clinicopathological correlation of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration. JAMA Ophthalmol. 2015 May; 133(5):609-12.

Litts KM, Ach T, Hammack KM, Sloan KR, Zhang Y, Freund KB, Curcio CA. Quantitative analysis of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration from spectral-domain optical coherence tomography and histology. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 May 1; 57(6):2647-56.

Lumbroso B, Rispoli M, Savastano MC. L'examen OCT « en face » dans les affections de la rétine. Techniques de l'exploration de la rétine. Chapitre 5. Volume 1. 2012. Lavoisier

Mateo-Montoya A, Wolff B, Sahel JA, Mauget-Faÿsse M. Outer retinal tubulation in serpiginous choroiditis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Nov; 25(11):2657-8

Moussa K, LeeJY, Stinnett SS, Jaffe GJ. Spectral domain optical coherence tomography-determined morphologic predictors of age-related macular degeneration-associated geographic atrophy progression. *Retina*. 2013 Sep; 33(8):1590-9.

Nghiêm-Buffet S., PéroIJ., Cohen S.-Y., Fajnkuchen F., Delahaye-Mazza C., Guiberteau B., Quentel G. *Rétinophotographies, clichés en autofluorescence et angiographies : technique et interprétation*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-045-1-10, 2011.

Nagiel A, Sarraf D, Sadda SR, Spaide RF, Jung JJ, Bhavsar KV, Ameri H, Querques G, Freund KB. Type 3 neovascularisation : evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography. *Retina*. 2015 Apr; 35(4) :368-47.

Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD, Chen Y, Zhang K, Ambati BK, Baffi JZ, Ambati J. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 14; 103(7):2328-33.

Quaranta-El Maftouhi M, Mauget-Faÿsse M. *Vasculopathie choroïdienne polypoïdale*. Chapitre 17. Volume 7. 2012. Lavoisier.

Panorgias A, Zawadzki RJ, Capps AG, Hunter AA, Morse LS, Werner JS. Multimodal assessment of microscopic morphology and retinal function in patients with geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jun26; 54(6):4372-84.

Podoleanu AG, Dobre GM, Webb DJ, Jackson DA. Simultaneous en-face imaging of two layers in the human retina by low-coherence reflectometry. *Opt Lett*. 1997 Jul; 22(3):1039-41.

Preti RC, Govetto A, Filho RGA, Cabral Zacharias L, Gianotti Pimentel S, Takahashi WY, Monteiro MLR, Hubschman JP, Sarraf D. Optical coherence tomography analysis of outer retinal tubulations: sequential evolution and pathophysiological insights. *Retina*. 2017 Aug 23. [Epub ahead of print]

Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia*. 2013 May; 61(5):651-78

Sacchet D. Tomographie par cohérence optique plein champ linéaire et non linéaire. *Physique [physics]*. Université Paris – Sud Paris XI, 2010. Français. <tel-00519355>

Schaal KB, Freund KB, Litts KM, Messinger JD, Curcio CA. Outer retinal tubulation in advanced age-related macular degeneration : optical coherence tomographic findings correspond to histology. *Retina*. 2015 Jul; 35(7):1339-50.

Soubrane G. Macular edema of choroidal origin. *Dev Ophthalmol* 2017; 58:202-219.

Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN $\square$ OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN $\square$ OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014 Aug; 121(8) :1572-8.

Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011 Sep; 31(8):1609-19.

Syed R, Sundquist SM, Ratnam K, Zayit-Soudry S, Zhang Y, Crawford JB, MacDonald IM, Godara P, Rha J, Carroll J, Roorda A, Stepien KE, Duncan JL. High-resolution images of retinal structure in patients with choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Feb 1;54(2):950-61.

Takagi S, Mandai M, Miyamoto N, Nishida A, Hiramami Y, Uyama H, Yamamoto M, Takahashi M, Tomita G, Kurimoto Y. Incidence of outer retinal tubulations in eyes with choroidal neovascularization under intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in a Japanese population. *Clin Ophthalmol*. 2017 Jun 28; 11:1219-1225.

Wolff B, Maftouhi MQ, Mateo-Montoya A, Sahel JA, Mauget-Faÿsse M. Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2011 Sep; 89(6): e496-9.

Wolff B, Matet A, Vasseur V, Sahel JA, Mauget-Faÿsse M. En face OCT imaging for the diagnosis of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol.* 2012; 2012:542417.

Yehoshua Z, Wang F, Rosenfeld PJ, Penha FM, Feuer WJ, Gregori G. Natural history of drusen morphology in age-related macular degeneration using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2011 Dec ; 118(12):2434-41.

Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation : a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol.* 2009 Dec ;127(12) :1596-602.

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.

Résumé

Objectif :

Caractériser la topographie des tubulations de la rétine externe (TRE) en mesurant la distance entre les TRE et le bord de la lésion sur le premier et le dernier examen SD-OCT avec des TRE, associée à une analyse morphométrique et de l'évolution.

Matériel et méthode :

Analyse rétrospective, multicentrique de données des patients chez qui on a identifié des TRE en SD-OCT. Sur les coupes B-scan du SD-OCT initiales et finales avec TRE, nous avons mesuré: l'aire relative de la lésion, la hauteur et la largeur des TRE, la distance la plus courte entre le centre de chaque TRE et le bord de la lésion. Nous avons analysé l'évolution des TRE, le type de TRE (ouverte, fermée) et la présence de matériel hyperréfléctif à l'intérieur de la TRE.

Résultats :

Nous avons analysé 76 yeux de 64 patients avec TRE : 40 dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) exsudatives, 12 DMLA atrophiques, 7 choroïdites serpigneuses, 4 atrophies maculaires, 3 vasculopathies polypoïdales choroïdiennes, 2 pseudoxanthomes élastiques, 1 maculopathie placode persistante, 1 épithéliopathie rétinienne diffuse, 1 maladie de Stargardt, 1 pattern dystrophie, 1 NVC sur cicatrice de toxoplasmose, 1 rétinite pigmentaire, 1 télangiectasie maculaire type II et 1 panphotocoagulation extensive. Les mesures morphométriques n'ont été réalisées que sur 55 yeux de 47 patients (21 patients exclus) avec un âge moyen de 76,82 ($\pm 16,58$) ans. Des 55 yeux, 42 yeux (76,36%) présentaient des TRE sur SD-OCT dès le début du suivi avec une surveillance moyenne de 30 (± 23) mois. La hauteur moyenne des TRE était de 81 μm (27-257 μm) et la largeur de 155 μm (52-857 μm). Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative ni pour la distance du centre de la TRE au bord de la lésion : 417,54 ($\pm 320,30$) μm versus 534,08 ($\pm 397,12$) μm ($p=0,09$), ni pour l'aire relative de la lésion : 34,33 ($\pm 23,17$) % versus 39,8 ($\pm 26,05$) % ($p=0,26$), lors de l'examen initial et final. Une analyse en sous-groupe en fonction de l'étiologie retrouve une distance entre TRE et le bord de la lésion de 200 μm en moyenne pour les atrophies réiniennes et de 580 μm en moyenne pour les lésions fibrovasculaires sur l'examen initial et final ($p<0,001$). Parmi les 76 yeux analysés, 88% avaient une forme fermée de TRE, 75% présentaient du matériel hyperréfléctif à l'intérieur des TRE et 72,72% avaient une évolution dynamique pendant le suivi.

Conclusion :

Les TRE sont associées à des lésions de la rétine externe très variées, d'origine dégénérative ou néovasculaire. Notre étude est la première à mesurer quantitativement la distance entre le centre de la TRE et le bord de la lésion. Nous avons ainsi identifié deux types de localisation en fonction de l'étiologie de la lésion rétinienne : TRE périphériques, en bord de la lésion, en cas d'atrophie rétinienne et TRE plus centrales en cas de plaque fibrovasculaire. Cette topographie des TRE nous permet une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques impliqués dans leur apparition. Ces régions sont des zones frontalières, comportant des photorécepteurs en souffrance, qui s'organiseraient en TRE pour assurer leur survie dans des pathologies qui amènent à la perte de leur support trophique.

Mots clés : tubulations de la rétine externe, SD-OCT, néovascularisation choroïdienne, atrophie rétinienne