



**HAL**  
open science

**Analyse de trois paramètres morphologiques postopératoires après implantation d'une prothèse épitréiniennne : distance entre la matrice et la rétine, rotation de la matrice et développement des tissus fibreux, et leur influence sur la récupération de la fonction visuelle**

Maxence Lapeyre

► **To cite this version:**

Maxence Lapeyre. Analyse de trois paramètres morphologiques postopératoires après implantation d'une prothèse épitréiniennne : distance entre la matrice et la rétine, rotation de la matrice et développement des tissus fibreux, et leur influence sur la récupération de la fonction visuelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02495861

**HAL Id: dumas-02495861**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02495861>**

Submitted on 2 Mar 2020

**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.

Année 2019 Thèse N° 3163

**THESE  
d'Exercice**

Pour l'obtention du

**DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**U.F.R. des sciences  
médicales**

**Présentée et soutenue publiquement**

Le 21 Octobre 2019

**Par MAXENCE LAPEYRE**

Né le 12 Juillet 1989 à Bourg-la-Reine

**Analysis of three postoperative morphological parameters after  
epiretinal prosthesis implantation : Array-to-retina distance, array  
rotation and development of fibrotic tissues, and their influence on  
visual function recovery**

**Directeur de la thèse :** Madame le Professeur Marie-Noëlle DELYFER

**Rapporteur de thèse :** Monsieur le Docteur Éric FOURMAUX

**Membres du Jury :**

Monsieur le Professeur Jean-François KOROBELNIK  
Madame le Professeur Marie-Noëlle DELYFER  
Monsieur le Professeur David TOUBOUL  
Monsieur le Professeur Jean-Rodolph VIGNES  
Monsieur le Docteur Éric FOURMAUX

Président  
Directeur de thèse  
Juge  
Juge  
Juge

# ARGUS, LE GÉANT AUX CENT YEUX

ARGUS, DANS LA MYTHOLOGIE GRECQUE, GÉANT AUX CENT YEUX AUQUEL LA DÉESSE HÉRA, ÉPOUSE DE ZEUS, AVAIT ASSIGNÉ LA TÂCHE DE SURVEILLER IO, DONT ELLE ÉTAIT JALOUSE.

ZEUS CHANGEA IO, QU'IL CONVOITAIT, EN UNE GÉNISSE BLANCHE AFIN DE LA SOUSTRAIRE À LA JALOUSIE D'HÉRA.

LE DIEU HERMÈS, ENVOYÉ PAR ZEUS AU SECOURS D'IO, RÉUSSIT À TROMPER LA VIGILANCE D'ARGUS (QU'ON APPELAIT AUSSI PANOPTÈS, « CELUI QUI VOIT TOUT ») EN LE BERÇANT DE SA MUSIQUE AU POINT DE L'ENDORMIR, ET LUI COUPA LA TÊTE.

SELON LA LÉGENDE, HÉRA SEMA LES YEUX DU GÉANT SUR LA VASTE QUEUE DÉPLOYÉE DU PAON

A notre Directeur de thèse et membre du Jury,

**Madame le Professeur Marie- Noëlle Delyfer,**

Je souhaite tout d'abord vous remercier de m'avoir encadré, guidé et aidé dans la réalisation de cette thèse et ce pendant toute la durée de ce travail.

Je tiens également à vous faire part de toute ma reconnaissance, tant pour votre enseignement médico-chirurgical que pour l'ensemble de votre investissement à l'égard des internes et de notre formation.

Je n'oublierai certainement pas la disponibilité et la bienveillance dont vous avez fait part à mon égard pendant ces années d'internats ainsi que les rebondissements de dernières minutes lors des choix d'ouvertures et fermetures des postes avant les adéquations.

Je vous remercie de toute l'aide que vous m'avez apportée dans la recherche de mon post internat ainsi que votre soutien lors des moments de doute à cet égard.

Soyez assurée de mon respect et de ma reconnaissance totale.

A notre Président de thèse et Chef de service,

**Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. J'ai eu le privilège de vous voir opérer et d'apprendre à vos côtés au cours de mes stages dans l'unité de rétine.

Je garde un bon souvenir des staffs du mercredi soir malgré un caractère plus sucré que salé aux rendez-vous.

Soyez assuré de mon respect et de ma grande reconnaissance.

Au rapporteur de ce travail et membre du Jury,

**Monsieur le Docteur Eric Fourmaux,**

Je suis honoré que tu aies accepté de relire et juger mon travail. Tu m'as appris plus de choses que je ne pourrais citer et tu m'as toujours écouté lorsque j'émettais des avis.

Travailler avec toi a été un plaisir du début à la fin.

Je te remercie avec le Pr Delyfer d'avoir fait ouvrir ce terrain de stage et j'espère qu'il restera ouvert dans les prochaines années.

Une pensée de notre passion commune pour les montres découverte en salle d'IVT.

Sois assuré de mon respect et de mon amitié

Aux membres du Jury,

**Monsieur le Professeur David Touboul,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, ainsi que pour votre disponibilité et vos enseignements dans le domaine de la cornée.  
Votre capacité à nous faire rire au détour d'un couloir, malgré les patients « ad libidum » de la consultation, restera dans mes souvenirs.  
Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

**Monsieur le Professeur Jean-Rodolphe Vignes,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse d'ophtalmologie qui sort un peu de votre domaine de prédilection.  
J'aimerais vous remercier également pour votre présence, votre aide et les bons moments passés ensemble lors de mon stage de premier semestre en Neurochirurgie A.  
Je n'oublierai pas la technique de mesure avec la main pour la voie d'abord des DVE qui m'a sauvé de plusieurs situations nocturnes délicates lors des nombreuses gardes de ce semestre.  
Soyez assuré de mon respect sincère et de ma gratitude.

Aux membres du service,

**Au Docteur Marie-Bénédicte Rougier,**

Je souhaite vous remercier sincèrement pour votre enseignement et votre disponibilité dans le domaine de la neuro ophtalmologie, rétine médicale et des uvéites que j'apprécie tout particulièrement.  
Je garderai également un très bon souvenir de nos discussions à thèmes multiples le midi à l'internat.  
Soyez assurée de mon profond respect.

**Au Docteur Cédric Schweitzer,**

Pour votre grande connaissance du glaucome, votre enseignement chirurgicale plus que nécessaire et ces bons moments au bloc opératoire. D'avance, je vous remercie pour les avis que vous me donnerez outre-mer, ainsi qu'à la publication dans le Lancet de la thèse de GC !  
Soyez assuré de mon respect et de ma gratitude

**Au Docteur Cécile Delcourt,**

Pour tes précieux conseils, pour ton aide et pour ton immense expertise dans le domaine des publications que tu as partagée avec moi lorsque j'en ai eu besoin.

Pour ton inexpugnable bonne humeur qui a rendu mon stage dans ton service tellement agréable.

Sois assurée de mon respect et de ma reconnaissance.

**Au Docteur Emilie Tournaire-Marques,**

Pour ton apprentissage et le temps que tu as pris pour réussir à me faire manier le fameux Verre Rouge qui n'était pourtant pas mon instrument préféré.

**A l'ensemble de l'équipe du service d'ophtalmologie du CHU de Pellegrin ;**

Les orthoptistes seniors pour votre disponibilité, votre aide précieuse, vos connaissances et votre sourire indélébile.

Aux équipes de cadres et d'infirmières pour votre motivation et votre aide dans les moments chauds ou difficiles qui ont été légion durant cet internat. Et surtout à nos rires au détour d'un couloir.

Une pensée particulière pour Jean-Baptiste l'incontournable chasseur et nos séances d'IVT mémorables et notre affection commune pour la Gallinette.

Aux secrétaires, sans lesquelles nous serions perdus, votre bonne humeur et votre aide qui permettent de débloquer les situations épineuses.

Une pensée particulière pour Fanny qui a toujours été disponible pour moi, qui trouve toujours une solution et ce avec un grand sourire.

Aux infirmiers du bloc, que dire ... votre présence à travers ces années de jours comme de nuits a été d'une immense aide. Le bloc c'est pas facile tous les jours surtout quand on apprend mais avec vous j'en garde de très bon souvenirs.

Xavier, entre le sport, la plancha, le dancefloor et les vidéos de Salage de viande on aura rien raté. Ne change rien tu es apprécié de tous et tu le mérites bien. A bientôt autour d'une plancha LeMarquier ... what else !

Une pensée pour Mme Tubiania qui veille aux grains lors de mes écarts ubuesques mais qui a facilité tant de situations.

**Au Docteur Yacine Ailem,**

Pour ton partage de connaissances, tu es un puits sans fond de savoir, c'est une chance d'avoir pu travailler avec toi.

Une pensée particulière pour les Staff Pizza, l'examen Écrit ET Oral que tu nous avais fait passé au 1<sup>er</sup> semestre et ou j'ai vu Helene Noel bégayer de peur (je ne faisais pas le malin non plus) et ta capacité à porter un chapeau en toute circonstance.

Sois assuré de mon profond respect.

**Au Docteur Wilfried Williamson,**

Le Maître et Gardien des clefs de la forteresse de Pau, je vous remercie pour l'ensemble de votre enseignement médico-chirurgicale et pour m'avoir montré qu'il était possible de faire une cataracte en moins de 5min...

Nos échanges sur le rugby et votre passion pour l'équipe d'Ecosse (qui a pourtant une mêlée un peu faible)

Nos journées au bloc opératoire à la recherche des précieuses abeilles dans la nuée de mouches...

Je garderai un souvenir inoubliable de mes stages à Pau

Veillez recevoir l'expression de mes sentiments les plus respectueux

**A l'ensemble du Centre Rétine Gallien tenu d'une main de fer et de velours par l'inoubliable Émilie Delage ;**

**Au Docteur Marcel Dominguez,**

La force tranquille !!! Merci pour ton enseignement et surtout au bloc opératoire où ta sérénité m'a permis d'avancer et d'être plus confiant dans le combat Chirurgien vs Œil.

Tous ces bons moments passés intra et extra stage, ton aide pour le post internat, ton vélo allemand, les cocktails et j'en passe...

Merci Marcel, la sagesse est ta force

**Au Docteur Laurence Rosier,**

Ton immense connaissance des Tumeurs que tu nous partages avec plaisir et passion, les souvenirs d'échographies, ta joie de vivre contagieuse, ton combat permanent contre la morosité des autres, les éclats de rire en salle d'IVT et ton écoute dans les moments difficiles.

Je n'oublierai rien !

Une pensée particulière pour la transformation en Ewoks le temps d'un weekend...

Tous les moments passés en ta compagnie sont de bons souvenirs.

**Au Docteur Laurent Velasque,**

A toute la confiance que tu m'as apportée intra et extra bloc opératoire, au médecin Canadien des IVT, à nos vidéos de chirurgie en anglais, les études et publications, les terrasses avant le Bloc, me faire manger de la salade et mes premières cataractes ...  
Je suis chanceux d'avoir fait ta connaissance  
Je n'oublie pas, Je suis un LION

**Au Docteur Seguy,**

Au CHU ou au CRG tu es toujours pleine de joie et prompte à la partager. Je suis heureux d'avoir pu travailler avec toi.

**Aux Docteurs Gattoussi, Robinet, Montferme, Payat, Andrebe et Longueville,**

Chacun dans votre style vous m'avez apportez des connaissances à des moments différents de mon internat et je vous en remercie. Vous êtes chacun à votre manière, Unique...  
Vous vous retrouverez chacun dans un des mots suivants :

Opéra / Musculation / Architecture du XVIII<sup>ieme</sup> / Prison / Boxe / Nimbus 2000

**Aux Docteurs Mercier, Coste et Govare,**

Audrey-E, tu es une perle, ta petite taille cache une montagne d'humour et de gentillesse. J'espère que tu continueras toujours à courir lors de moments improbables comme tu le fais si bien. Un bisou à Girth. (Qui ça ? GIRTH..)

Valentine, tu as su rendre la pédiatrie fun et intéressante, tu as même réussi à me faire gazouiller et jouer avec des stylos bizarres pour attirer le regard des enfants.  
Merci pour ton sourire et ta bonne humeur H24.  
Le 3ieme étage est ton fief.

Marc, merci pour tout ce que tu m'as appris lors de tes débuts comme chef en Rétine, les premiers blocs etc. Merci également pour l'immensité du travail que tu avais accompli pour la première partie de ce travail sur Argus II et ton aide pour la réalisation de la mienne.

**Aux Docteurs, Gimbert et Jecko,**

Edouard et Vincent, que de souvenirs de ce premier semestre...  
Votre bonne humeur et votre humour n'ont d'égal que votre immense talent dans la réalisation de votre métier tous les jours. Vous êtes tous les deux des exemples à suivre.  
La Slicks Team du Billard ne sera pas oubliée.  
PS : Franche amélioration au billard en 6 mois, je cherche toujours un coéquipier pour les championnats d'Europe...



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

**A mes co-internes, chefs,**

Antoine B, le Premier Chef de nous qui m'a appris tant de chose en opthalgo alors que je n'étais encore qu'un bébé interne.

Entre payer Hélène pour qu'elle te reprenne tes astreintes première ligne et acheter un château à Pau, tu as su rester toi-même. Tu as créé ton propre cinéma et fondé une magnifique famille avec Maelys mais il te reste encore à acheter un Bar...

PS : J'ai vu ton Van mais je n'ai pas vu cette Porsche dont tu as tant parlé ;-)

A bientôt au CABINEET

Quentin, un seul stage ensemble m'a suffi pour voir que tu es un grand médecin, une seule soirée en boite m'a suffi pour voir que tu es un grand fêtard, une seule bière (une ou quatre but You know what I mean) m'a suffi pour savoir qu'on allait bien s'entendre...

J'aurais probablement encore pleinsde questions pour toi dans ma pratique future et je t'attends à la réunion.

Thibaut G, entre l'EBO à Paris, les patients bizarres, les avis à D... et les histoires de ton séjour en prison ça rigole à tout va !!! Outre les marrades, merci de m'avoir formé à l'UBM

Thomas C, le soir tout le monde te regarde en coin subtilement pour voir à quel moment Dr Thomas Cornut va passer en mode Thomas des soirées. Plein de souvenir de l'EBO, du SKI des discussions de 1h du matin éméchés où l'on change de stage à la dernière minute ...

Tu allies le talent au travail et une forte dose d'humour avec une profonde gentillesse. C'est très rare de nos jours les hommes comme toi, j'espère que tu ne changeras jamais. A bientôt à la réunion...

Valentine S, Gros souvenir de l'EBO 2018 !!! Toujours été disponible pour moi et mes 1000 questions de Segment Ant... avec le sourire en plus !!!

Vive les vacances en septembre pour être bronzée pdt 6 mois ...

Helene C, une Helene de poche, toujours souriante et une hôte exemplaire lors des soirées BBQ ! Avec Cyril vous allez dompter Périgueux

Cyril, en soirée en sac à dos ou avec des OMEGA au poignet tu es toujours Présent. Ne change pas (mais change ton Q3), entre les voitures et les travaux tu m'as appris plein de choses, grâce à toi j'utilise ma perceuse avec parcimonie et ubiquité. A bientôt à la Réunion pour plonger au milieu des requins.

Caroline M, l'inséparable duo avec Camille, le calme et la tempête ! Vous vous êtes bien trouvés et apparemment rien ne vous sépareras ;-) Longue vie à toi et au sieur OG King des soirées. Une pensée pour toi au milieu de la boîte de nuit ou tu étais parfaitement à l'aise entouré de gens en maillot de bain dansant du Sean Paul

Caroline D, ta candeur et ta façon d'attacher ton vélo ne sera pas oublié ! Cuidado aux cheveux longs...

Camille C, On se sera connu qu'à la moitié de l'internat mais c'était tellement dense en conneries et en rire que c'est peut être mieux comme ça ... Sinon tu aurais fini plagiste à Santa Monica et moi Cellule B27 !!! Tu es le bâton de dynamite de l'ophtalmo, une soirée sans toi pour : secouer le serveur, casser un truc, danser sur BAZARDER ou t'endormir lâchement à minuit etc ... et bien c'est vraiment moins bien... J'espère qu'on va encore se voir pour continuer cette lignée de calvaïrisation intempestive... Mais pour ça il faut que tu mettes tes lentilles !! TU VOIS RIEN sinon ;-)

De bons souvenirs des Bières à 17h lors de nos pseudo-stage eeeeeeeet ?

« ATTENTION on va ManoeuFFFFrer »

Je finirais sur les paroles de Lao Tse ou Aristide Brian je sais plus : « T'es seule dans ta chambre et tu ... »

Gobain, depuis le bus du Wei en P2 jusqu'à maintenant on en aura fait des conneries... DEBOUT, tête dans le seau, démonter la maison de Mimizan, le sport à gogo, la chasse, la vague, tu m'as même fait pêcher BRO !!! La vie se marre avec toi et tu ne t'arrêtes jamais. Je suis fier d'avoir été à tes côtés pour le début de ta longue vie avec Marion (autour de 5 côtes de bœufs). Il nous reste encore tant de choses à SALER... No one can stop us

Gabrielle, l'organisatrice folle et reine de l'internat du 1<sup>er</sup> semestre. Merci pour tous ces weekends (#chalaisduChai), pour ta fraîcheur et ta motivation sans limite. Tu sais ce que tu veux et tu finis toujours par l'avoir ! C'est à mes yeux une immense qualité !! Vive les Lapeyre

Laura, que de qualités et de gentillesse dans une seule personne.

Résumons ton internat : Claquages-rire avec Gobain-Claquages-passer ta thèse en 2ieme semestre-rencontrer un mec trop bien et le garder-aller en Australie genre 4ans- dompter la paupière-Claquages-bientôt opérer les paupières du président in PARIS- Thug Life miss EID

Helene, LA SLICKSEUSE, unique en son genre, tellement de magie en toi, tu rayannes sur les autres avec tes esclaffades et tes gloussements. Personne n'échappe à ta bonne vieille natte de coupable qui fait tant d'effet... Tellement de souvenirs, je ne sais même pas quoi dire, entre l'escrime dans le couloir, les pâtes carbo à réveiller les morts... je pourrais écrire 10 pages. J'ai peut être changé l'ophtalmologie à Bordeaux comme tu dis mais je n'aurais jamais réussi sans mon acolyte de tous les instants, celle qui incarne l'essence même de l'ophta-life !!! Toujours prête à tailler un pneumo ou va-nu-pieds quelconque avec moi. Tu as toujours été présente en astreinte avec moi pour qu'on soit Nul ensemble !! (très important de pas savoir à deux). Je pars mais je ne serai jamais loin ! Slicks la Night

Rabia, Battatta, de la spécialiste clin d'œil coupable tu es devenue une co-interne exceptionnelle et compétente. C'était un plaisir de faire ce dernier semestre avec toi et j'envie ceux qui travailleront avec toi plus tard. Peut-être que le sort fera qu'on passe notre thèse le même jour...

Grégoire, malgré tes câlins notoires qui plaisent tant à Cyril tu as su rester toi, détente dans l'adversité du CHU et Recordman du nombre de remplas !!! Tu as bien fait de faire ce remords il manquait un larron comme toi dans notre promo.

Pierre, toi aussi l'attrait de notre promo était si Forte que tu y as succombé, tu es la seule personne sur cette terre à ce jour qui m'ait appelé « petit chat » ... Respect ! (mais doucement quand même jeune loup)

Benoit, Trinh van flumpt, Flumpt van dam /  
Je te vois partout mais souvent ce n'est pas toi qui suis-je ?  
Partenaire sur le Dancefloor, pour la musique de N\*, le seul avec moi qui connaît les paroles et qui yahourt pas à tout va !!! Tu as également ramené le BRAWL dans nos vies et nos staff well done for that. Co-inventeur du Ca VAAAAA et solide même dans l'adversité du CHU. J'espère te recruter à la réunion my brother

Paulin, Brawl Stars partner et grand pourvoyeur de dossier au staff rétine !!! Je t'adresserai mes tumeurs dans le futur ...

Camille M, vive la rive Droite et l'anapath enfin surtout la rive droite... Tu as traversé tout ton internat avec un sourire contagieux. C'est toujours un plaisir de te croiser au détour d'un couloir...

Sarah, de taille raisonnable mais on sait quand tu es la ! Toujours joyeuse dans ce CHU plein de grincheux ou de simplets, tu joues tantôt le prof à secouer les dormeurs tantôt la copine prévoyante qui tend le mouchoir salvateur lorsqu'on atchoum mais ce qui est sûr c'est que tu n'es pas timide...  
(Et oui jeune Sarah j'ai bien réussi à citer les 7 nains... étonnante analogie...)

Elise, la glousseuse des temps modernes... Pas un instant à perdre IL FAUT RIRE et GLOUSSER ! Ce fut toujours un plaisir de te croiser dans un couloir car ta bonne humeur constante n'a d'égale que ta puissance de gloussement.

Arthur, le mangeur d'échelle, entre les Dabs, les Rolex, les gardes et les petits gens on se sera bien marré. Nous sommes d'accord les gens sont pas ouf ...

Boris, si calme au CHU, si efficace dans les Bars...

Marie, la sportive du groupe. Rentable de s'asseoir à côté de toi aux EPU vu que tu écoutes aussi peu que moi...

Delphine, la terreur des soirées !!! qui aurait cru qu'une si gentille petite chose puisse se transformer en loup garou et envoyer autant de kiff en soirée. Merci de me prêter un peu la Réunion

Maxime, notre Lillois préféré (enfin le seul qu'on connaît et qu'on tolère, mais c'est qd même toi le meilleur) Entre les consensus de milieu de couloir en rétine puis en SA, les verres post stage pour débriefer des intempéries journalière et les Kebab de 5h du mat tu as toujours été présent... Solide sur les appuis. Malgré ton dialecte incompréhensible en fin de soirée tu restes une des meilleurs rencontres de la fin de mon internat.

Marine, Il y a eu le avant et après Marine Assoun en ophtalmologie. Tout le monde est d'accord (toute spé et tout hôpital confondus) pour dire que rien n'est pareil après ta rencontre, comme Attila tu laisses des marques indélébiles sur ton passage.

Avec des petites attentions, ton rire si contagieux ou tes petites blagues bien placées tu apportes la magie à tes co-internes.

Marine fait l'anapath buissonnier pour venir avec nous aux IVT, puis elle va en pédiatrie co-inventer, avec votre serviteur, un nombre incalculable de jeux à base d'unidoses... ABANDON à pau, à dax puis c'est le retour au CHU groupe Rétine 2.0 qui changera de nom grâce au Zèle de notre ami Benoit, puis vient le remords ...

Même après ton remords en Dentisterie appliquée tu es présente dans la gestion du fun et de la bonne humeur pour tes collègues ophtalmos et surtout tu en sors encore plus forte si c'est possible. Je n'ai aucun doute sur le fait que tu seras une excellente référente et je suis fier de te léguer la gestion du groupe facebook OPHTA-LIFE que tu vas surement amener à un autre Level...

Because life is this (main en bas) and we're like this (main en haut)

Des milliers de souvenirs avec toi, je suis heureux que tu n'aies pas choisi Paris ...

Mon unique regret est de ne pas avoir encore un semestre à faire avec toi comme co-interne.

Pour toi aussi je pars mais je ne serai jamais loin.

Moé, même si parfois tu me glaces le sang, tu es un bosseur et un fonceur tu as plein de qualités ne laisse personne te dire le contraire

Guillaume, une belle découverte de cette fin d'internat sur le thème : les gens sont nuls

Pour notre défense, ils sont en effet, pas « de ouf »

Malheureusement on n'a pas fait de stage ensemble, tu es arrivé trop tard Bro !!! tu aurais dû sauter genre la D3 ou la D4 comme font si bien les externes Bordelais que l'on croise en stage les années bissextiles...

On a beaucoup trop de passion en commun pour pas se revoir t'inquiète.

A bientôt à la Réunion, en vacances ou comme interne ;-)

Diane, sérieuse et efficace mais tellement cool, un plaisir de travailler avec toi  
(vive la triplète)

Anais, entre les Balles dans le Buffet et celles dans le cigare on aura été bien occupé pendant les cs du SA, ta bonne humeur aura fait du bien ce semestre. (Vive la Triplète)

Thomas, tu as un grand cœur et tu es adorable mais tu as cette capacité à me fatiguer en 25 secondes ... aie pitié de ta référente senior quand je serai plus là, il y a du travail pour 2 ne la saoule pas trop vite !!!

Maud, LA VRAI du sud-ouest, toujours bronzée même lorsqu'il fait gris. Tu seras probablement de garde (ta 124ième) le jour de ma thèse...

Julia, un internat erratique avec des stages toujours plus loin, Langon ou Marmande que choisir... ;-)

Nicolas, qui aurait cru que tu étais un Party Lover every night Fever style, tu avais pourtant l'air si agneauifique en stage. Une honnête surprise

Marion, une perle dans ce monde de brutes. Tout le monde t'adore, il doit bien y avoir une raison... (vive la triplète)

PH, le digne successeur de ta sœur, elle était très appréciée de tous, tout comme toi

Nathalie, N GOMASHI, un masque FFP2, des gants, 2 charlottes pour les cheveux, un tablier, un bouclier en acier trempé et de l'aniogel jusqu'aux épaules : c'est bon tu peux aller examiner les patients

Thibault, Professeur Andres, tu parles encore plus fort que moi et tu bois la bière plus vite ! peut-être un prochain leader référent ?... (mais attention à ne pas être trop Toi non plus)

Émilie, et oui c'est chiant voir des patients !! Courage plus que 5 ans ;-)

Anis, qui ça ? le compère d'Émilie qui a dû me reprendre 10 fois sur la prononciation de son nom de famille... L'internat est long, le travail est légion, lie toi d'amitié avec le plus de co-interne possible, c'est le conseil que je te donne.

Axel, Un vrai calvaire, un vrai padawan en puissance, surtout ne change pas il faut quelqu'un comme toi en ophtalmo

Romain M,

Une honnête découverte, on se voit bientôt pour un jeu de société à Minuit OKLM,  
Attention le code de la porte du bas ne marche plus... Et surtout on habite plus là...  
2 Toucans !!!

A tous les autres que je n'ai pas cités parce qu'il faut bien arrêter d'écrire des trucs et  
imprimer cette thèse... Je ne vous oublie pas et surtout vous vous en tapez d'être cités ici  
sinon vous seriez pas mes potes. Cordialement

### **Aux Slickseurs ;**

Que ce soit les slicks de base from downtown internat du CHU ou les slickseuses arrivées peu  
après, ce groupe est indélébile de slickitude. On aura vécu pas mal de slicks et il n'y a  
aucune raison que ça s'arrête là. La distance ne nous a jamais freiné dans nos conneries, nos  
frasques et nos slicks. Vous êtes à vous 6 la base solide de mon internat à Bordeaux.  
Gardez la slicks attitude et comme dirait la slickseuse en chef : « slicks la night »

Stefano,

On a bien fait de se barrer hein Bro !!! J'aurais pas envisagé ces 5 ans sans toi.

We always said, whatever happens NO regrets

Always looking forward and that's what we're going to do now, not in the same place again  
but fuck that !!! I'll see you soon nevertheless !! And next time you'll have a gorgeous piece  
of Timekeeping on your wrist and we'll drink to that. Next time I'll see you we'll be diving  
with sharks...

Le combat contre la médiocrité ne fait que commencer...

Benjamin Z,

Tu es toujours dans une ville différente de nous mais tu es là quand il faut et je sais qu'on se  
retrouvera tous un jours dans ton fameux potager à boire de l'hydromel maison.

Julien A,

Que dire... On a jamais eu besoin de se dire les choses entre nous On sait c'est tout : Quand  
ça va, CA VA et quand ça va pas on va voir l'autre avec une bouteille de whisky et là on  
parle... mais pas plus que nécessaire...

It is and always have been the same with you Bro, Thug attitude for a Thug life. That is how  
we roll !!! Don't change, I know I wont

See you soon, on My Island or in Prison ...

Pierre-Édouard,

Toujours aussi loin, but never far when it counts.

My brother from another mother !! Je suis fier de l'homme que tu es devenu

## **A ma famille,**

Mes grands-parents que je suis content de rendre fiers en ayant choisi la voie de la médecine, toujours contents d'entendre les bonnes comme les mauvaises histoires de ces longues années d'études et toujours un plaisir pour moi de vous les raconter. Ne vous inquiétez pas même si une page de mes études se tourne j'ai et j'aurai encore pleins d'histoire à vous raconter...

Ma sœur, tantôt grande, tantôt petite, peu importe je suis là et je protège !! Ce qui est sûr c'est qu'on s'est beaucoup rapprochés ces dernières années et j'en suis ravi. Tu es une belle personne pleine d'attentions envers les autres, ne change pas c'est une qualité rare de nos jours. Merci pour ton soutien moral et de croire en ton frère.

Un grand merci pour avoir relu cette thèse et corrigé mes 1000 fautes d'orthographe car oui c'est vrai je suis un calvaire en français. Tu as empêché les milliers/douze lecteurs de cette thèse de faire un AVC en pensant au Bescherelle non utilisé posé mollement sur ma bibliothèque lorsque j'étais au collège.

Mes parents, qui m'ont accompagné pendant ces longues années pas toujours marrantes d'études sans fin et même avant ça, les années du collège/lycée ... c'était pas gagné avec ma motivation relative, mon travail inexistant et mon arrogance... Mais vous avez tenu bon et avez toujours eu confiance en moi. Vous avez toujours dit pendant ces études de médecine que vous m'aidiez comme vous pouviez mais que vous n'étiez pas médecin. Vous n'aviez pas besoin de l'être, vous m'avez soutenu et aidé dans les moments de doutes et apporté les moments de rire quand il fallait.

Encore maintenant vous êtes toujours présents quand il faut, même lorsque je vous dis que Ca Vaaaaaa (Mais en vrai MOI ça vaaaaa...)

Pa, j'ai bien écouté et je suis totalement d'accord : Pas de transport en commun (avec tous les gens) ... quelle idée !

Les LAPEYRE = la réussite d'abord ;-)

Man, un clin d'œil à tous ces professeurs qui t'ont convoquée parce que je ne travaillais pas et qui me disaient cancre ...

On ne pourrait rêver de meilleurs parents, je suis fier d'être votre fils

A Lucille Dechansiaud, LAPEYRE,

Je sais que tu penses 2 choses :

1) Après avoir écrit autant de remerciements pour les autres tu te dis que tu mérites bien 1 page entière... Tu as bien raison car tu mérites même plus, cependant il est difficile de s'appesantir sur ses sentiments devant tous ces lecteurs avides...

2) Tu te dis également que lorsque je m'enfermais dans le bureau pour travailler ma thèse en fait j'écrivais plein de remerciements... ET OUI je suis un calvaire je ne t'apprends rien.

Je suis même Ton calvaire, qui même si il parle d'une grosse voix et aime être le chef de tout le monde, sait que sans toi il n'irait nulle part. Merci de m'avoir soutenu, surtout quand je râlais parce que je n'aime pas bosser et merci de m'avoir montré ZOTERO (parce que : Connais pas...)

Encore un palier de passer et il y en aura plein d'autre... Le prochain sur la liste La Réunion, mais tu es toi et je suis moi Donc même pas peur...

Je suis fier du médecin que tu es devenue et j'ai hâte de te voir t'épanouir en gynécologie. Quoi qu'il se passe aujourd'hui je repartirai avec toi à mon bras et c'est ça le plus important...

PS : Je serai content si j'arrive à présenter ma thèse ne serait-ce que moitié aussi bien que tu l'as fait.



# TABLE DES MATIERES

I.	Liste des abréviations	17
II.	Table d'illustration : Tableaux et Figures	18
	1. Introduction	
	2. Article	
III.	Introduction	19
IV.	Objectif de l'étude	37
V.	Article	38
	1. Main Text	40
	2. Methods	41
	3. Results	53
	4. Discussion	64
VI.	Perspectives	69
VII.	Conclusion	74
VIII.	Bibliographie	75

# I. LISTE DES ABREVIATIONS

DMLA = dégénérescence maculaire liée à l'âge

DOM = Direction of motion

EPR = épithélium pigmentaire de la rétine

ERG = électrorétinogramme

FLORA = Functional low-vision observer rated assessment

FO = fond œil

GVA = Grating visual acuity

IQR = Interquartile range

OCT = optical coherence tomography / tomographie à cohérence  
optique

OMC = œdème maculaire cystoïde

PIO = pression intra oculaire

RP = rétinopathies pigmentaires

SL = Square Localization

## II. TABLE DES ILLUSTRATIONS : Tableaux et Figures

### INTRODUCTION :

- Figure 1 : Description générale de l'implant ARGUS II 32
- Figure 2 : Représentation schématique de l'implant ARGUS II et du mode de repérage des électrodes et Imagerie grand champ d'un implant Argus II post implantation 34

### ARTICLE :

- Figure 3 : Identification of electrodes and regions of an Argus implant in a right eye 45
- Figure 4 : Rotation angle measurements 48
- Figure 5 : Measurement of the fibrosis developed between the implant and the retina using SD-OCT in patient 61-103 50
- Figure 6 : Implant-retina distance at month 1 and 24 following surgery according to the area 54
- Figure 7: Variation of the rotation angle over the first 24 months after implantation 55
- Table 1 : Characteristics of Implanted Patients who developed or not fibrosis over the 24 first months 57
- Figure 8 :
  - A : Evolution of fibrosis through the 24-month follow-up 58
  - B : Evolution of Fibrosis during the 24 month follow-up according to the three different areas 59
- Figure 9 : Functional evaluation through time with system ON or OFF 61
- Figure 10 : Functional evaluation (SL test only) through time with system ON or OFF of electrode-to-retina and implant rotation subgroups. 62
- Figure 11 : Evaluation of functional vision using GVA test system ON 63

### III. INTRODUCTION

Le traitement des dystrophies rétiniennes est la cible constante d'innovations techniques.

La rétinopathie pigmentaire (RP) est une affection dégénérative héréditaire de la rétine externe, résultant d'une atteinte primitive du couple cellulaire « épithélium pigmentaire – photorécepteurs » avec perte progressive de la fonction visuelle.

Elle est la plus fréquente des dystrophies rétiniennes et représente la première cause de cécité d'origine héréditaire dans les pays industrialisés avec une prévalence dans le monde estimée à 1/4000 (1–4). Elle peut être isolée ou syndromique (associée à des anomalies systémiques).

Dans la plupart des cas, la dégénérescence concerne primitivement les bâtonnets puis secondairement les cônes: on parle de *rod-cone dystrophy*.

L'hétérogénéité des RP est majeure et concerne autant la présentation clinique que les mécanismes génétiques impliqués.

Les symptômes peuvent apparaître dès l'adolescence, mais les problèmes plus sévères de vision ne surviennent généralement pas avant le début de l'âge adulte.

Au cours des premiers stades de la maladie, les personnes souffrant d'une RP font état d'une héméralopie (perte de la vision nocturne) et de difficultés accrues à voir dans des conditions à faible luminosité. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, ces personnes commencent à perdre leur vision périphérique et à développer une « vision télescopique ».

Dans les stades plus avancés, une personne souffrant de RP peut devenir totalement non-voyante.

## SIGNES FONCTIONNELS ET CLINIQUES

L'âge d'apparition est variable, les symptômes apparaissent autour de la première ou seconde décennie mais des formes à début précoce (2-5 ans) ainsi que des formes à début tardif (40-50 ans) existent.

Les deux symptômes majeurs sont :

- L'héméralopie (cécité nocturne) traduisant l'atteinte des bâtonnets responsables de la fonction scotopique. (Non pathognomonique)
- La réduction concentrique du champ visuel, d'installation insidieuse et évoluant progressivement sur plusieurs années. L'atteinte scotomateuse du champ visuel est bilatérale et symétrique, débute généralement en moyenne périphérie et prédomine dans le champ visuel supérieur. Jusqu'à un rétrécissement des 50° centraux (5), les patients peuvent ne pas ressentir de handicap dans leurs activités quotidiennes.

Une photophobie ainsi que des photopsies sont fréquemment rapportées par les patients. Une dyschromatopsie acquise d'axe bleu jaune (déficit des cônes S / tritanopie acquise) est possible dans les cas avancés.

L'acuité visuelle varie de 10/10 à l'absence de perception lumineuse en fonction de : l'âge de début de la maladie, durée d'évolution, mode de transmission et type de mutation. Habituellement conservée jusqu'aux stades avancés de la maladie elle peut néanmoins être majorée par la présence d'une cataracte, d'une membrane épi maculaire ou d'un œdème maculaire cystoïde. Notons que les données réfractives rapportent une incidence plus grande de myopie et/ou astigmatisme par rapport à la population générale. Sur 268 yeux atteints de RP, *Sieving et al.* ont retrouvé 75% de cas de myopie.

Chez 40 à 50% des patients atteints de RP isolée ou syndromique (9–11) on retrouve une cataracte sous capsulaire postérieure.

Les signes cliniques cardinaux de la RP retrouvés à l'examen du segment postérieur sont : un rétrécissement diffus du calibre artériolaire rétinien, une décoloration grisâtre de la moyenne périphérie rétinienne avec migration pigmentaire en ostéoblastes, une papille d'allure cireuse et une atrophie maculaire. Les cas débutants peuvent néanmoins présenter un fond d'œil normal. L'atténuation du calibre vasculaire est significativement corrélée à la fonction visuelle (6).

En histologie, les migrations pigmentaires correspondent à des cellules de l'épithélium pigmentaire qui migrent dans la rétine interne en réponse à la dégénérescence des photorécepteurs, formant des couches épithéliales autour des vaisseaux rétiens et près de la membrane limitante interne (7).

## DONNEES PARACLINIQUES

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

Il est possible de distinguer 3 stades ERG :

- *stade débutant* : atteinte prédominante dans les conditions scotopiques avec une fonction photopique préservée.
- *stade moyen* : la réponse scotopique est plate, la réponse photopique altérée.
- *stade avancé* : les réponses scotopique et photopique sont éteintes.

L'ERG permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte (l'amplitude de l'onde b est corrélée avec l'acuité visuelle (8)), de suivre l'évolution de la maladie (9), de donner un pronostic visuel, et d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques (10,11).

Le champ visuel (statique ou cinétique) en mettant en évidence une atteinte scotomateuse périphérique annulaire permet d'apporter des arguments pour le diagnostic positif et est un élément important dans le suivi de la maladie. Il permet, associé aux chiffres d'acuité visuelle, de définir le stade OMS de déficience visuelle (<http://www.snof.org/public/conseiller/malvoyance-et-handicaps-visuels>).

L'OCT maculaire est un examen non invasif utile pour le diagnostic et le suivi. Plusieurs paramètres OCT sont corrélés à la fonction maculaire : l'épaisseur rétinienne des 1000 µm centraux (12), l'intégrité de l'ellipsoïde (13), l'intégrité de la membrane limitante externe (14), intégrité de la zone interpapillomaculaire (15). Il permet le dépistage des cas d'œdème maculaire cystoïde et le suivi de l'efficacité des thérapeutiques anti œdémateuses (16).

## FORMES SYNDROMIQUES

Le syndrome de Usher représente 12% des cas de RP toutes formes confondues (4) ce qui en fait la plus fréquente des formes syndromiques. De transmission autosomique récessive, il associe rétinopathie pigmentaire et surdité neurosensorielle selon trois formes cliniques différentes.

Le syndrome de Bardet-Biedl représente 5% des cas de RP (4,17). Il associe de façon variable six caractéristiques principales : une RP, une ob sitt , un retard mental, un hypogonadisme, une polydactylie et une atteinte rénale.

D'autres syndromes sont décrits, ils sont cependant beaucoup plus rares.

## HETEROGENEITE GENETIQUE

La plupart des cas de RP sont monogéniques, transmises sur le mode mendélien mais il existe une grande variabilité génétique. De nos jours, plus de 300 mutations ont été identifiées.

Environ 45% des cas sont sporadiques (absence d'antécédent familial) contre 55% qui ont une histoire familiale de RP.

Les modes de transmission et leurs répartitions sont les suivants : (1-3)

- autosomique dominant (30 à 40 % des cas)
- autosomique récessif (50 à 60 % des cas)
- lié à l'X (5 à 15 % des cas)

Des modes de transmission non mendéliens tels que des mutations de l'ADN mitochondrial (18) et des formes digéniques (19) ont également été décrits.



## THERAPEUTIQUES ACTUELLES

### PROTECTION SOLAIRE

L'intérêt d'une limitation de l'exposition à la lumière a été étudié chez un modèle de souris transgéniques exprimant une rhodopsine mutée. Les rétines des souris exposées à une stimulation lumineuse cyclique avaient une perte en photorécepteurs majorée par rapport aux souris non exposées à la lumière (20). Il semble qu'aucune étude sérieuse chez l'homme n'ait tenté de confirmer ces résultats. Le port de filtres oranges jaunes diminue la photophobie (21).

### SUPPLEMENTATIONS MEDICAMENTEUSES

#### I. Supplémentation en vitamine A (*vitamine A palmitate*) :

*Berson et al.* en 1993 ont mis en évidence l'intérêt d'une supplémentation vitaminique A dans la prise en charge des rétinopathies pigmentaires (11). Une dose journalière de 15000 UI de vitamine A diminuait de façon significative le déclin des amplitudes à l'ERG ( $p=0,01$ )

#### II. Supplémentation en DHA (acide docosahexaénoïque) :

Le DHA est un oméga 3 présent en grande quantité dans les membranes cellulaires des segments externes des photorécepteurs (22). Deux essais en 2004 ont testé l'intérêt d'une supplémentation journalière de 400 mg de DHA (23) et de 1200 mg de DHA associée à une supplémentation de journalière de 15000 UI de vitamine A (24) dans le ralentissement de la dégradation de l'ERG. Aucune efficacité n'a été mise en évidence.

Cependant, une analyse de sous-groupe concernant les patients naïfs de toute supplémentation a retrouvé un ralentissement significatif de la dégradation du champ visuel et de l'ERG pendant les 2 premières années chez les patients supplémentés en DHA + vitamine A versus ceux supplémentés en vitamine A seule (25).

## TRAITEMENTS DES COMORBIDITES OCULAIRES

Chirurgie de la cataracte :

Indiquée chez les patients présentant une baisse de vision en lien avec une opacité cristallinienne. L'acuité visuelle s'améliore de manière significative chez les patients présentant une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/200 ; le bénéfice est moindre pour les patients avec acuité inférieure ou égale à 20/400 du fait de l'atrophie maculaire évoluée.

Œdème maculaire cystoïde :

Sa chronicité accélère l'évolution vers l'atrophie maculaire. Le traitement de référence est l'acétazolamide per os (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) qui a prouvé son efficacité dans la réduction de l'œdème et l'amélioration de l'acuité visuelle. Une posologie journalière entre 250 et 500 mg est suffisante (16,26). Le dorzolamide par voie topique ne permet pas d'améliorer l'acuité visuelle dans les cas d'OMC (27). La corticothérapie intra vitrénne paraît être efficace dans certains cas réfractaires à l'acétazolamide (28) tout comme les anti-VEFG intra vitréens (29).

## THERAPEUTIQUES D'AVENIR

### **Les thérapies géniques ou cellulaires :**

Représente l'unique traitement potentiellement curatif des dystrophies rétiniennes. L'hétérogénéité génétique est telle que, de nos jours, plus de 300 mutations ont été identifiées.

Dès 2001, Acland et al (30) montrent une amélioration de la fonction visuelle chez les chiens atteints d'amaurose congénitale de Leber (mutation RPE65), une des dystrophies rétiniennes les plus sévères, en utilisant un adénovirus recombinant qui contient RPE65 de type sauvage.

En 2017, Russel et al (31) démontrent l'efficacité et la bonne tolérance, chez des patients ayant une dystrophie rétinienne RPE65 médiée, des injections sous rétiniennes de 0,3 mL de vecteurs du voretigène néparvéc.

### **Les facteurs de croissance :**

Pour ralentir la dégénérescence des photorécepteurs, plusieurs facteurs de croissance ont montré un intérêt sur des modèles animaux : le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) (32), le *glial-derived neurotrophic factor* (GDNF) (33), la *cardiotrophin-1*, le *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) (32) et le *fibroblast growth factor* (bFGF) (34). A ce jour chez l'homme, aucune amélioration d'acuité visuelle, du champ visuel ou de modification structurelle rétinienne à l'OCT n'est démontrée (35).

## **La restauration de la fonction visuelle :**

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

### *I. Les greffes de rétine :*

Consiste à greffer des fragments de rétine pour éviter que l'ensemble des cellules visuelles ne meurent. Cela permettrait peut être de préserver les cônes, indispensables pour la vision, car ceux-ci ont tendance à disparaître à la suite des bâtonnets. Les recherches actuelles concernent par exemple :

- La transplantation de cellules souches embryonnaires humaines, dérivées de tissus rétiniens, dans l'espace sous rétinien. Étude effectuée chez le chat (36).
- La transplantation de photorécepteurs matures avec l'épithélium pigmentaire de la rétine compris (EPR) dans le greffon. Étude effectuée chez des rongeurs ayant une dégénérescence rétinienne. La présence de l'EPR dans le greffon améliorerait la survie des photorécepteurs post transplantation (37).
- La transplantation de précurseurs des photorécepteurs a montré un gain d'acuité visuelle chez l'animal, les essais cliniques chez l'homme sont en cours (38).

### *II. Les prothèses rétiniennes :*

## Généralités

Les voies visuelles peuvent être simplifiées en une chaîne de trois neurones transportant l'information visuelle des photorécepteurs (cônes et bâtonnets) au cortex visuel (siège de l'intégration).

Le premier neurone en relais du photorécepteur est la cellule bipolaire, en connexion synaptique avec la cellule ganglionnaire (2<sup>ème</sup> neurone) dont l'axone forme la fibre visuelle qui via le nerf optique et le tractus optique rejoint le ganglion géniculé latéral dans le tronc cérébral. Le 3<sup>ème</sup> neurone prend le relais du ganglion géniculé latéral au cortex visuel via les radiations optiques pour transmettre l'information visuelle.

La phototransduction est la réaction rétinienne biochimique qui convertit l'information lumineuse physique (photons) en un signal électrophysiologique. Les segments externes des cônes et bâtonnets sont le site de cette phototransduction.

Les photopigments rétiens décrivent un cycle de photo-isomérisation et de régénération à l'obscurité. Cette phase initiale est à l'origine d'une cascade d'activations et d'inactivations moléculaires, qui constituent la phototransduction. Successivement une protéine G puis une phosphodiesterase sont impliquées dans la mobilisation d'un messager intracellulaire, la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). C'est la disparition de cette dernière qui conditionne l'hyperpolarisation membranaire de la cellule photoréceptrice.

Ce message électrique sera ensuite intégré et transmis à toutes les cellules nerveuses de la rétine. Il existe deux catégories de cellules nerveuses rétiennes : celles qui se dépolarisent à la lumière (ON) et celles qui s'hyper polarisent (OFF). Cette dualité est à la base du codage de l'information dans la rétine. Les circuits nerveux rétiens sont spécifiques des cellules photoréceptrices (un circuit cône et un circuit bâtonnet). Ceci est la neurotransmission rétinienne.

Une cellule ganglionnaire est en lien avec plusieurs cellules bipolaires, elles-mêmes en lien avec plusieurs photorécepteurs. C'est la convergence de l'information visuelle du photorécepteur à la cellule ganglionnaire. Ainsi la rétine comprend 125 millions de

photorécepteurs (120 millions de bâtonnets et 5 millions de cônes), et seulement un million de cellules ganglionnaires.

### **Notions d'électrostimulation rétinienne**

En 1929 *Foerster* découvre la capacité de créer des percepts par la stimulation électrique externe du cortex cérébral (un percept correspond à la forme perçue d'un stimulus externe).

En 1952, *Hodgking et Huxley* démontrent que la transmission de l'information neuronale se fait par la propagation de potentiels d'actions le long de l'axone (39).

Ces découvertes seront suivies en 1968 par la première implantation d'une électrode corticale occipitale par *Brindley et Lewin* (40).

En dehors de la stimulation corticale, une stimulation électrique le long des voies visuelles afférentes (rétine, nerf optique) est capable de créer des percepts visuels (41). Les avantages de la stimulation rétinienne sont une accessibilité plus aisée du tissu rétinien comparé aux risques d'une intervention intracrânienne, une visualisation directe de l'implant, facilitant sa surveillance dans le temps, et une organisation spatiale de la réponse neuronale rétinienne à des stimuli électriques prédictibles et reproductibles pour l'élaboration de l'image finale (42).

La stimulation neuronale fait intervenir une stimulation électrique extracellulaire. Les électrodes de stimulation ne pénètrent pas à l'intérieur de la rétine mais envoient une charge électrique au compartiment extracellulaire du tissu cible. Cette stimulation électrique peut être toxique pour le tissu cible via des réactions électrochimiques de type électrolyse de l'eau, électrolyse du sel, dissolution du métal de l'électrode, et réaction d'oxydoréduction des molécules organiques (43).

L'un des principes de sécurité est l'utilisation d'un matériau noble et stable pour l'électrode, afin de ne pas altérer le tissu cible. Le platine (Pt) est un métal largement utilisé dans l'électrostimulation neuronale, avec une grande sécurité d'emploi et une grande stabilité dans le temps.

Luo et Da Cruz (42) rappellent les 5 fondements de l'électrostimulation rétinienne par implants rétiniens :

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

### **Champ de vision des implants**

Les implants actuels ne couvrent qu'une petite partie du champ de vision, à peine moins de 20° pour l'implant Argus II. Cela nécessite donc pour le patient un mouvement de la tête afin de scanner la cible à voir.

Un champ horizontal de 5° et vertical de 3° permettrait la lecture (44), alors qu'un champ d'au moins 30° (associé à une résolution spatiale maculaire d'au moins 500 pixels) permettrait au patient de se déplacer à vitesse normale et de reconnaître facilement les obstacles (42).

## Les implants rétiniens

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

Deux grands types d'implants rétiniens sont individualisables à ce jour :

- I. **les implants avec une stimulation directe**, (électrodes placées au plus près de la rétine) tels que les implants épi-rétiniens et sous rétiniens ayant pour cible respectivement les cellules ganglionnaires et les cellules bipolaires.
  
- II. **les implants avec stimulation indirecte**, (électrodes placées plus à distance de la neurorétine) tels que les implants supra choroïdiens.

N'est détaillé ici que l'implant ARGUS II faisant partie des implants à stimulation directe.



## Implant ARGUS II

L'implant ARGUS II® (SecondSight Medical Products Inc., Sylmar, California, USA) est le premier dispositif homologué au monde destiné à restaurer une certaine vision fonctionnelle chez les personnes souffrant de cécité ainsi que la seule prothèse épi-rétinienne à avoir reçu à la fois le marquage CE en 2011, l'approbation par la FDA en 2013 et tout récemment en 2019, l'aval de l'HAS pour le remboursement. C'est à ce jour la prothèse qui a le plus grand recul d'utilisation, avec plus de 350 implantations dans le monde. Uniquement validée comme dispositif médical pour la restauration visuelle dans les cas de RP.

La prothèse rétinienne Argus II comprend deux parties: un dispositif implantable et un dispositif externe (figure 1).



Figure 1: Description générale de l'implant ARGUS II. A. partie implantable, B. dispositif externe, C. schéma de la localisation de la partie implantable, D. exemple de dispositif externe porté.

Le dispositif implantable comprend :

- I. une partie intra oculaire faite d'une plaque de 60 électrodes (6×10) de platine grise, clouée en position épi-rétinienne sur la macula (Figure 2). Les électrodes sont repérées par une lettre pour chaque ligne (de A à F) et un chiffre pour chaque colonne (de 1 à 10) . Chaque électrode a un diamètre de 200 µm et un espacement entre électrodes (centre à centre) de 525 µm ; la plaque d'électrodes couvre un champ de vision 11° par 19°, soit environ 22° en diagonale.
  
- II. une partie extra oculaire composée d'une antenne réceptrice et d'un boîtier électronique, fixés en épi-scléral, sous les muscles oculomoteurs droits à la manière d'une indentation sclérale circonférentielle. Des languettes perforées facilitent sa fixation sclérale. Un câble métallique polymérisé relie le boîtier électronique à la plaque d'électrode en pénétrant la sclère au niveau de la pars plana.

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

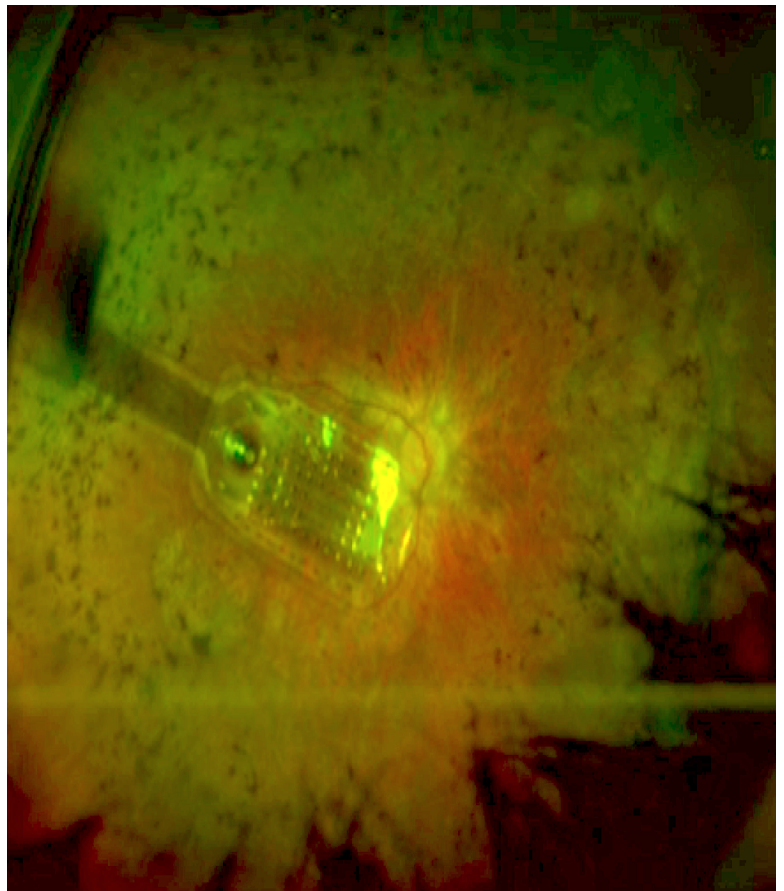
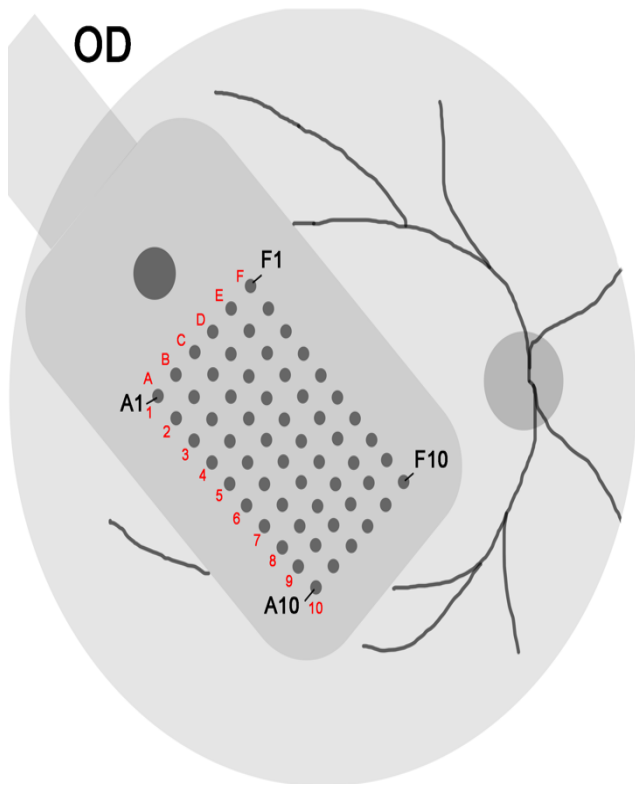


Figure 2 : Représentation schématique de l'implant ARGUS II et du mode de repérage des électrodes et Imagerie grand champ d'un implant Argus II post implantation (45).

**Le dispositif externe : paire de lunettes et VPU (video processing unit)**

Les lunettes sont équipées d'une caméra vidéo miniature, filmant un champ d'une vingtaine de degrés, et d'un émetteur fixé sur la branche homolatérale à l'œil implanté, capable de communiquer par une technologie sans fil avec le dispositif implantable. La caméra vidéo envoie les informations au VPU via un câble électrique.

Le VPU, qui fonctionne sur batteries rechargeables (autonomie de 2 heures), transforme l'information numérique en données de stimulation électriques qu'il renvoie à l'émetteur via le même câble. Ces données sont alors transmises sans fil au dispositif implantable qui stimule électriquement la rétine.

Des potentiels d'action sont alors générés au niveau des fibres visuelles, transmises au cortex cérébral via les voies visuelles afférentes. Ces stimulations électriques sont à l'origine de percepts (formes lumineuses) que le patient doit apprendre à interpréter. Le VPU fonctionne sur batteries rechargeables et offre une autonomie d'environ deux heures.

## État actuel des connaissances sur Argus II

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

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

Ces deux facteurs ont comme conséquence la stimulation d'une surface de rétine plus large, avec parfois co-stimulation par deux électrodes de voisinage d'une même zone de rétine.

Il apparaît donc que pour améliorer la résolution spatiale des prothèses épi-rétiniennes, la priorité soit davantage de développer des solutions pour permettre un contact parfait entre électrode et rétine, plutôt que de développer des implants avec un plus grand nombre d'électrodes de plus petite taille.

Le mode de fixation de la plaque d'électrode, en plus de permettre ce contact rétine-implant, doit également offrir une stabilité positionnelle parfaite dans le temps. L'utilisation d'un seul clou dans le cas de l'implant Argus II ne permet pas d'atteindre ces deux objectifs dans 100% des cas.

## IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Étudier l'évolution à 24 mois post implantation : de la distance Implant-rétine, de la rotation de l'implant, des conditions du développement de fibrose entre l'implant et la rétine et leur influence sur la récupération de la fonction visuelle.

## V. ARTICLE

# **Analysis of three postoperative morphological parameters after epiretinal prosthesis implantation : Array-to-retina distance, array rotation and development of fibrotic tissues, and their influence on visual function recovery**

Marie-Noëlle Delyfer, MD, PhD, <sup>1,2</sup> Maxence Lapeyre, MD,<sup>2</sup> David Gaucher, MD, PhD,<sup>3,4</sup> Melanie Le-Goff, MSc.,<sup>1</sup> Pierre-Olivier Barale, MD,<sup>5,6</sup> Sarah Ayello-Scheer, MD,<sup>6</sup> Saddek Mohand-Saïd, MD PhD, <sup>5,6</sup> Marc Govare, MD,<sup>2</sup> Fouzia Rezaiguia-Studer, BSc,<sup>7</sup> Audrey-Cougnard-Grégoire, PhD,<sup>2</sup> Hélène Dollfus, MD, PhD,<sup>7,8</sup> Cécile Delcourt, PhD,<sup>1</sup> Jean-François Korobelnik, MD, <sup>1,2</sup> José-Alain Sahel, MD.<sup>6,7,9,10</sup>

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team LEHA, UMR1219, F-33000 Bordeaux, France

2. Department of Ophthalmology, Bordeaux University Hospital, F-33000 Bordeaux, France.

3. Nouvel hôpital civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France

4. Laboratoire de Bactériologie (EA-7290), Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Université de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France

5. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM U968, CNRS UMR 7210, Institut de la Vision, F-75012 Paris, France

6. CHNO des Quinze-Vingts, DHU Sight Restore, INSERM-DGOS CIC 1423, F-75012 Paris, France

7. Centre de Référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique, CARGO, Filière SENSGENE, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67091 Strasbourg, France.

8. Medical Genetics Laboratory, INSERM U1112, Institute of Medical Genetics of Alsace, University of Strasbourg, Strasbourg Medical School, F-67000 Strasbourg, France

9. Fondation Ophtalmologique Rothschild, F-75019 Paris, France

10. Department of Ophthalmology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA 15213, United States

## ***Key Words***

Argus II

Epiretinal prosthesis

Retinitis pigmentosa

End-stage outer retina degeneration

Retinal fibrosis

Implant-retina distance

Implant rotation

Visual function

Functional recovery



## **Main Text**

Retinitis pigmentosa (RP) is a rare inherited retinal condition resulting in progressive photoreceptor cell loss. A large genetic heterogeneity is associated with the RP phenotype with over 300 identified mutations (<https://sph.uth.edu/retnet/disease.htm>) (46). Targeted gene therapies represent the only way to cure the disease and have demonstrated an efficacy in selected early cases (30,31,47). For patients not eligible to such therapies, the main current therapeutic challenge remains to overcome the tremendous genetic heterogeneity to slow down or even to stop the disease at its onset (38). Still, in some cases, RP eventually leads to complete blindness. In these late cases, whatever the genetic mutation concerned, electronic retinal prostheses can be used as a means to restore some visual perception through the electrical stimulation of the remaining inner retinal neurons (48,49). Among the different developed prostheses, the epiretinal Argus II Retinal Prosthesis System (Second Sight Medical Products, Sylmar, CA) have been the first and only one approved for commercialization in Northern America and Europe, and the most implanted worldwide (over than 350 devices). The first Argus II system was implanted more than 11 years ago, and both safety and efficiency were demonstrated in the long term (50). In France, eighteen consecutive end-stage RP patients were implanted with the Argus II system between November 2014 and October 2016 and prospectively followed-up during a two-year period (45). Comprehension of all the morphological changes occurring after epiretinal prosthesis surgery is helpful to better analyze the functional results obtained and in turn try to improve them. We previously reported that the Argus II semi-rigid 60 electrode-array is not constantly fully apposed to the retina after uneventful surgery depending of the posterior curvature of the implanted eyeball, and that its fixation with a single tack is associated with a slight but significant rotation of the device early after surgery (45). Development of fibrotic tissues at the array/retina interface was also observed in some cases (45,51,52). In the present work, we analyzed the evolution of three postoperative morphological parameters: the array-to-retina distance, the rotation of the array

and the development of fibrotic tissues over a two-year period following retinal prosthesis implantation, their association and their influence on functional recovery.

## **METHODS**

### **Study Design**

This study is a prospective, interventional, open-label, 3-center, single-group assignment, postmarket study. It is being conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the French regulations for medical device clinical trials and it was approved by the French Ministry of Health (*Ministère des Affaires Sociales et de la Santé*) and the ethics committee. All subjects signed informed consent to participate. The clinical trial is posted on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) and the trial registration number is NCT02303288.

### **Inclusion and Exclusion Criteria**

Patients were eligible to enroll if they had a confirmed diagnosis of late-stage outer retinal degeneration with visual acuity of bare light perception or less in both eyes and previous history of useful form vision. If the subject had no residual light perception, the retina had to be able to respond to electrical stimulation. The age inclusion criterion was 25 years or older.

Exclusion criteria included the following: ocular diseases or conditions that could prevent Argus II from working (e.g., optic nerve disease, central retinal artery or vein occlusion, history of retinal detachment, trauma, severe strabismus); ocular diseases or conditions that could prevent the successful implantation of the Argus II prosthesis or adequate healing from surgery (e.g., extremely thin conjunctiva; axial length <20.5 mm or >26 mm; corneal ulcers; choroidal neovascularization in the area of the intended tack location); and any diseases or conditions that prevent understanding or communication of informed consent, study demands, and testing protocols.

Full inclusion and exclusion criteria are listed at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Among the eighteen implanted patients, two were excluded from the present study, one (#61-102) due to missing follow-up data after month 6 as a result of severe intercurrent acute pathology- and the other (#62-107) due to very low quality retinal images (fundus photographs and OCT scans) that impeded appropriate anatomical analyses.

### **Clinical Eye Examination and Follow-up**

Postoperative clinical data were collected at day 1, at the end of week 1 and week 2, and at months 1, 3, 6, 12 and 24. All subjects underwent comprehensive ocular examination including slit-lamp examination with fluorescein instillation, intraocular pressure measurement using Goldman applanation tonometry, and fundus examination. At each time point, retinal 50-degree color images and spectral-domain OCT (SD-OCT; HD scans and macular cube, all with Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) were recorded. As previously specified (45), mean points for OCT acquisition were the following: recording without the eye-tracking option (to avoid artifacts due to the presence of the array that impairs the visibility of retinal vessels and to allow fast acquisition which is critical in nystagmus cases), acquisition of one custom  $30^{\circ} \times 25^{\circ}$ , 31-section, high-speed volume scan centered on the electrode array that had to include the entire electrode array and a small border of surrounding retina.

## Measurement of the array-to-retina distance

Determination of the distance between the implant and the retinal surface and its evolution over time was performed on OCT B-scans using Spectralis SD-OCT images and the Heidelberg Eye Explorer software (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) as previously described (45). For each of the 60 electrodes of the analyzed implants, the cursor was positioned on the center of the electrode visualized on the infrared image showing the scan line location. On the associated raster OCT scan, the distance (micrometers) between each electrode and the inner limiting membrane of the retina was then measured vertically using calipers (45). For analyses in this study, values obtained from the 60 electrodes of each array were gathered into three “regional” groups: the temporal area (near the tack and composed of three rows of electrodes, i.e. 18 electrodes), the macular area (composed of the central 4 rows of electrodes, i.e. 24 electrodes) and the nasal area (near the optic nerve head, composed of 3 rows of electrodes, i.e. 18 electrodes) (see description of the three areas in Figure 3). For each area, the electrode-retina distance was calculated for each electrode and the mean value of the group of electrodes was retained for analyses. First array-retina distance assessments were performed at month 1 after surgery and were compared to the array-retina distances measured at month 24 (at the end of the follow-up). All available data were used for analyses, but were only partially available for two patients: one patient (#63-103) had missing nasal and macular data and another one (#63-102) had missing temporal data.

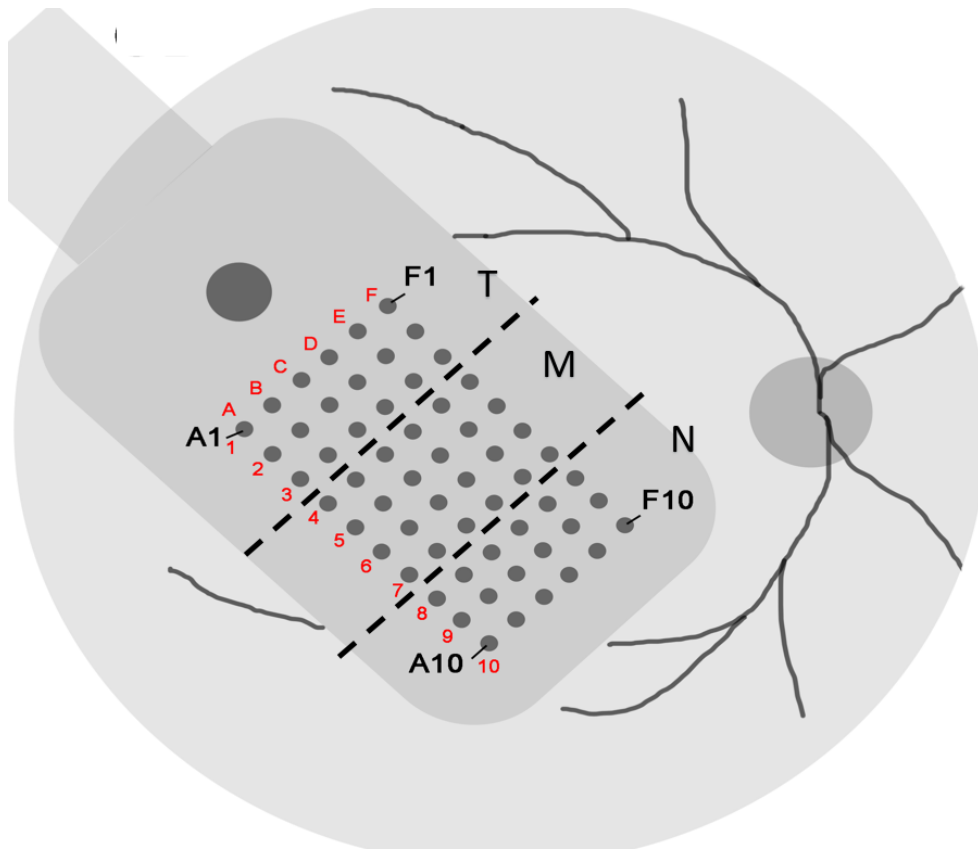


Figure 3 :  
 Identification of electrodes and regions of an Argus implant in a right eye.  
 (Six columns are called from A to F and ten rows from 1 to 10). Three different area region are considered in this study. (T) = TEMPORAL (18 electrodes) ; (M) = MACULA (24 electrodes) ; (N) = NASAL (18 electrodes)

## Implant rotation over time

We previously showed that the 60-electrode array rotates around the axis of the tack during the first 6 months following surgery (45). We here further analyzed this rotation using the two-year follow-up data available. We hence studied the position of the implant on 50° color fundus photographs at 5 time points: month 1, 3, 6, 12 and 24, position at month 1 being considered as the reference. As previously described (45), the geometric angle  $\beta$  corresponds to the inclination of the array. In order to avoid any subjective bias of measurement and to be as precise as possible, a software was developed to automatically measure this angle at each time-point. Two markers were placed, one on the optic disc (marker OD) and one at a crossing point (N) of two lines, one drawn between column of electrodes C and D in the main axis of the implant (midline), and one (perpendicular line) drawn from electrodes A and F as closest to the tack as possible (ideally on row 1) both represented on figure 4A and B. The advantage of this method is first to avoid taking into account the tack itself, which represents a source of bias due to its volume and its shadow on images. Secondly, it allows placing the perpendicular line on any row of electrodes (1 to 10), the user specifies in which row the line is placed and the software is able to relocate N on the row closest to the tack, using the standard intrinsic values of the implant, the distance between the tack and the first row of electrodes being constant (c). The software recalculates this distance c (in mm) when N is placed on another row using the following formula:

$$c_{mm} = 1400 + (\text{row } N - 1) * 525$$

and this distance is then converted to pixels using another formula:

$$c = c_{mm} \frac{d}{d_{mm}}$$

Finally, value of angle  $\beta$  was obtained using the following trigonometric formula

$$\beta = \arctan \frac{b \tan \alpha}{b+c},$$

in which  $b$  is defined as the distance between marker N and the projection of marker OD ( $a$ ) on the midline,  $c$  as the distance between tack center and marker N and  $\alpha$  as the angle between the midline and the line formed by markers N and OD (Figure 4C). All distances were considered in pixels.

Data from 16 patients were available for analysis of value of angle  $\beta$  over time.



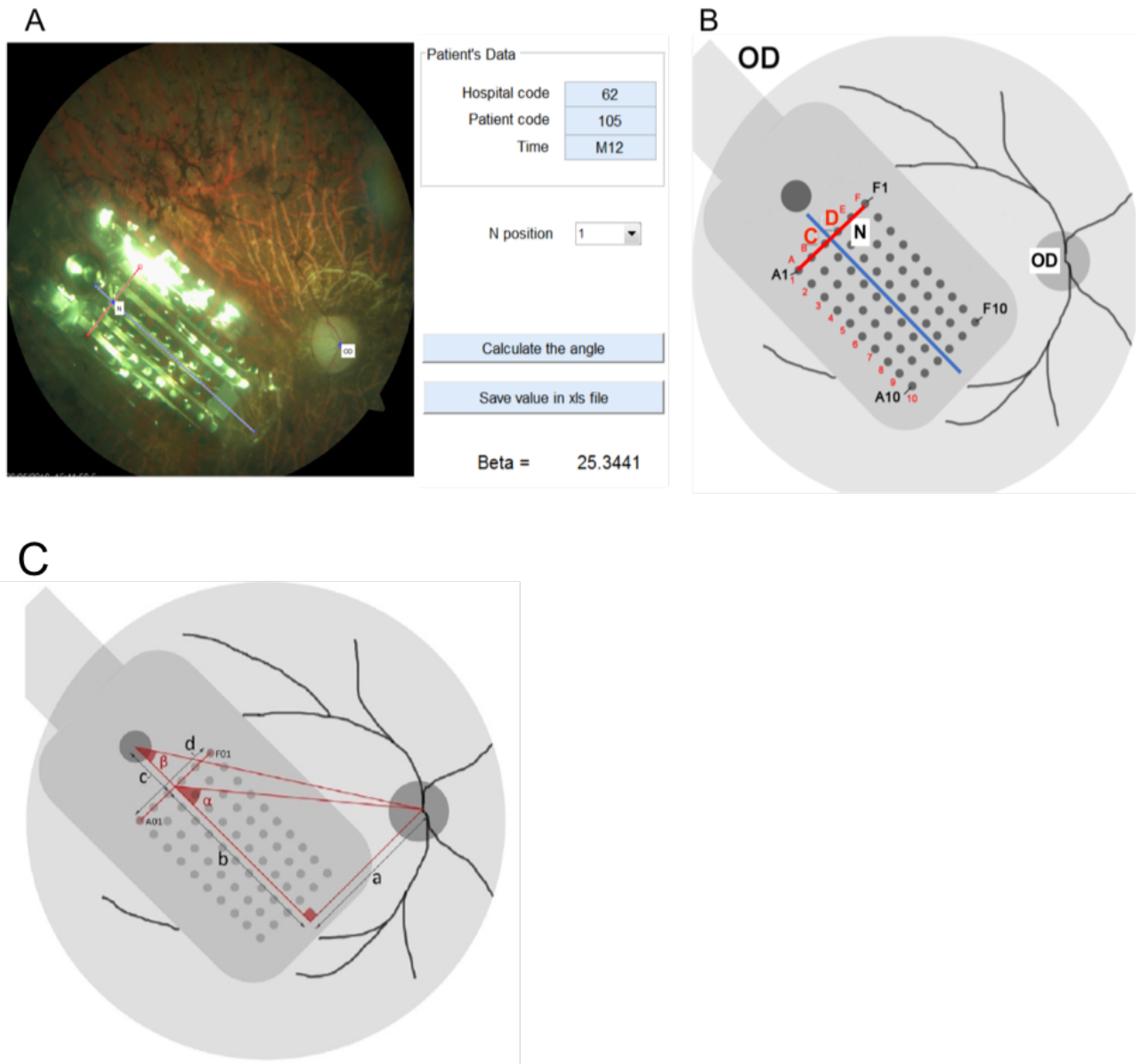


Figure 4 : Rotation angle measurements

A. Example of use of MatLab software Second Sight for patient 62-105 at M12 : Fundus image is opened in the software and two markers are placed, one on the optic disk (OD) and the other at a crossing point between a line drawn in the middle of the main axis (in between columns C and D) of the implant (blue line) and a line drawn from the center of electrodes A1 to F1 (red line).  $\beta$  angle of inclination is automatically calculated by the software. B. Chart illustrating the markers position.

C. Chart illustrating the trigonometric formula measures used by the software to obtain angle  $\beta$ .

$$\beta = \arctan \frac{b \tan \alpha}{b+c}$$

## **Postoperative fibrosis development**

Fibrosis was defined on OCT images by the development of a hyper-reflective material between electrodes and the retinal surface. Presence or absence of fibrosis was assessed independently by two different technicians at each time-point (month 1, 3, 6, 12 and 24), inconsistencies being adjudicated by a senior retina specialist (Pr Marie-Noëlle Delyfer).

When fibrosis was confirmed, the caliper measurement tool of the Heidelberg Eye Explorer software was used to measure its thickness. For each of the 60 electrodes of the array, the cursor was positioned on the center of the electrode visualized on the infrared image. On the associated raster SD-OCT scans, fibrosis thickness was measured vertically on both sides of each electrode (to avoid bias due to the shadowing effect of the electrode) using the caliper tool (micrometers). The average of the two measures was considered for further analyses. Each measurement was made in duplicate and in a blind-fashioned way by two trained technicians, in case of inconsistencies a third measurement was performed (figure 5).

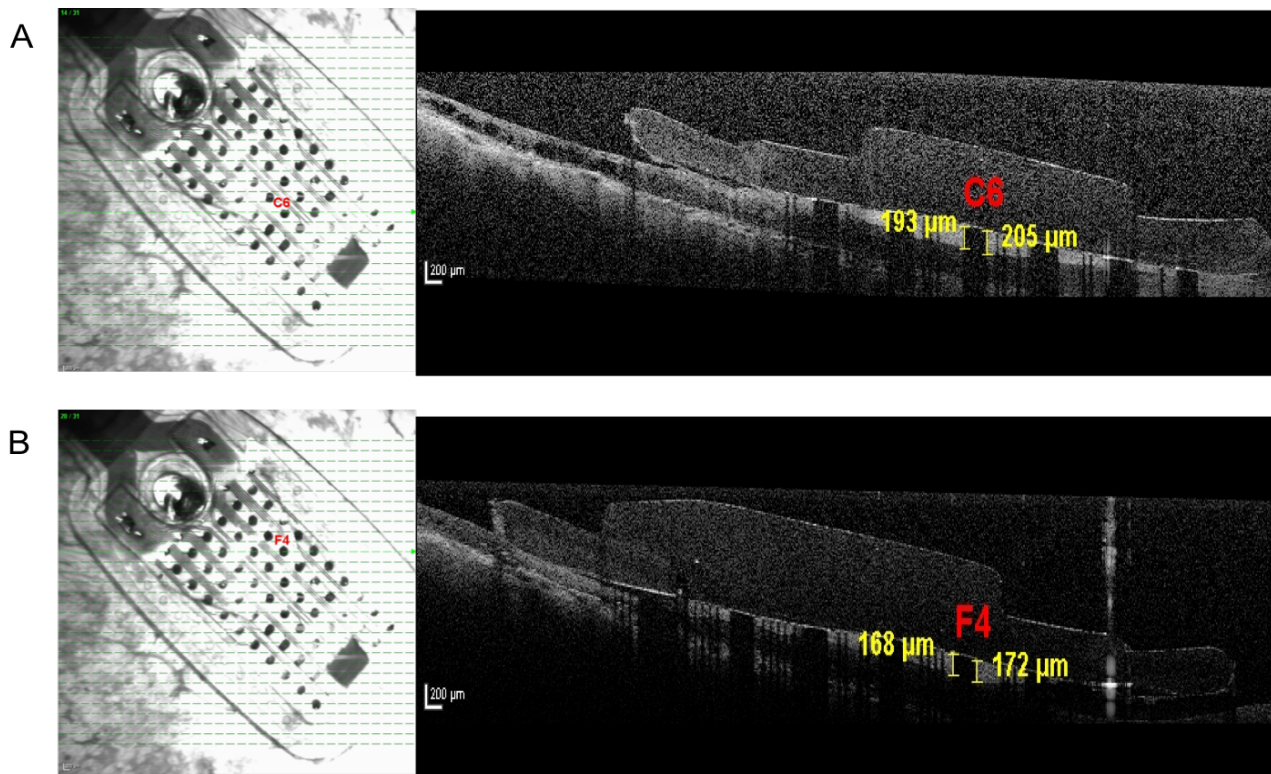


Figure 5: Measurement of the fibrosis developed between the implant and the retina using SD-OCT in patient 61-103. (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

Calipers were placed at the retinal surface and on both sides of each electrode of the implant. The software quantifies the width in micrometers ( $\mu\text{m}$ ).

A : Electrode C6, fibrosis was measured at 193 and 205  $\mu\text{m}$  on each side of the electrode.  
 B : Electrode F4, fibrosis was measured at 168 and 172  $\mu\text{m}$  on each side of the electrode.

Overall fibrosis for each implant was estimated by calculating the mean of measurements obtained for the 60 electrodes separately, at each time point considered. Value of fibrosis by area (temporal, macular or nasal area, see above in the “*Measurement of the Implant-Retina distance*” paragraph) was estimated by calculating the mean of the measurements obtained for the electrodes that composed each area subgroup. (n=16)

## Visual function assessments

Visual function was assessed through custom-designed objective tests as previously described (50). Square localization measured the ability to locate and touch a high-contrast white square of light on a black background on a touch screen monitor; direction of motion assessed patient's ability to determine and indicate the direction of a high-contrast bar that moved across the monitor; and grating visual acuity measured patient's visual acuity using square wave gratings of different spatial frequencies presented on a computer monitor. All assessments were performed with the Argus II system turned on and off.

Square localization and direction of motion were analyzed in terms of their mean error (the difference between the stimulus and response, in centimeters and degrees, respectively). Analyses were made as a group or subgroup; results from patients were pooled at each time point, the mean error representing the overall performance of the group or subgroup.

Grating visual acuity was measured on a scale of 2.9 to 1.6 logMAR. Patients who performed no better than chance at 2.9 logMAR were scored worse than 2.9 log MAR. The percentage of patients who scored better than 2.9 logMAR was compared for the 2 conditions. (n=16)

## **Statistical Analyses**

Comparisons of 2 groups were performed using Mann-Whitney test (quantitative variables) or Fisher's exact test (for qualitative variables). The angle measures at M24 were analyzed according to the presence or absence of fibrosis. A Wilcoxon rank test was used to compare beta angle values in the group of patients who developed fibrosis to the one in the group without fibrosis. To model the evolution with time, mixed linear regression models were used, with the repeated measurements (rotation, fibrosis, visual tests...) as the outcome, and the individual as the random effect. Departures from linearity were tested using quadratic terms for time, and the corresponding curves were represented graphically. Finally, correlations were estimated using Spearman correlation coefficient. P-values lower than 0.05 were considered as significant. All statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

## **RESULTS**

### **Variation of the array-to-retina distance over time**

Figure 4 shows the box-plots depicting the electrode-to-retina distance at months 1 and 24 for the implants considered in their entirety and for each area separately. A high variability was observed between patients due to individual variations in posterior eyeball curvature. No variation of the global median value of the array-to-retina distance were observed between month 1 (93,1 $\mu$ m; interquartile range (IQR) : 23,7; 385,9) and month 24 (126,9  $\mu$ m; IQR: 0; 272,8) ( $p=0,82$ ). The array being only fixed to the retina-choroid-sclera using a single tack, a regional sub-analysis was performed distinguishing the temporal area (close to the tack), the central macular area and the nasal area (near the optic disk and the most distant from the tack). Whatever the region considered, no significant variations of the array-to-retina distance was evidenced. In the temporal area, the electrode-to-retina distance was quantified at 126,6 $\mu$ m at month 1 (IQR: 0; 265,6) and at 175,4 $\mu$ m at month 24 (IQR: 0; 271) ( $p=0,62$ ). In the macular area, the electrode-to-retina distance was quantified at 123,3 $\mu$ m at month 1 (IQR: 37,9; 450,62) and at 137,1 $\mu$ m at month 24 (IQR: 0; 392,5) ( $p=0,55$ ). Finally, in the nasal area, the electrode-to-retina distance was quantified at 53,9 $\mu$ m at month 1 (IQR: 0; 295,2) and at 25 $\mu$ m at month 24 (IQR: 0; 275,3) ( $p=0,65$ ).

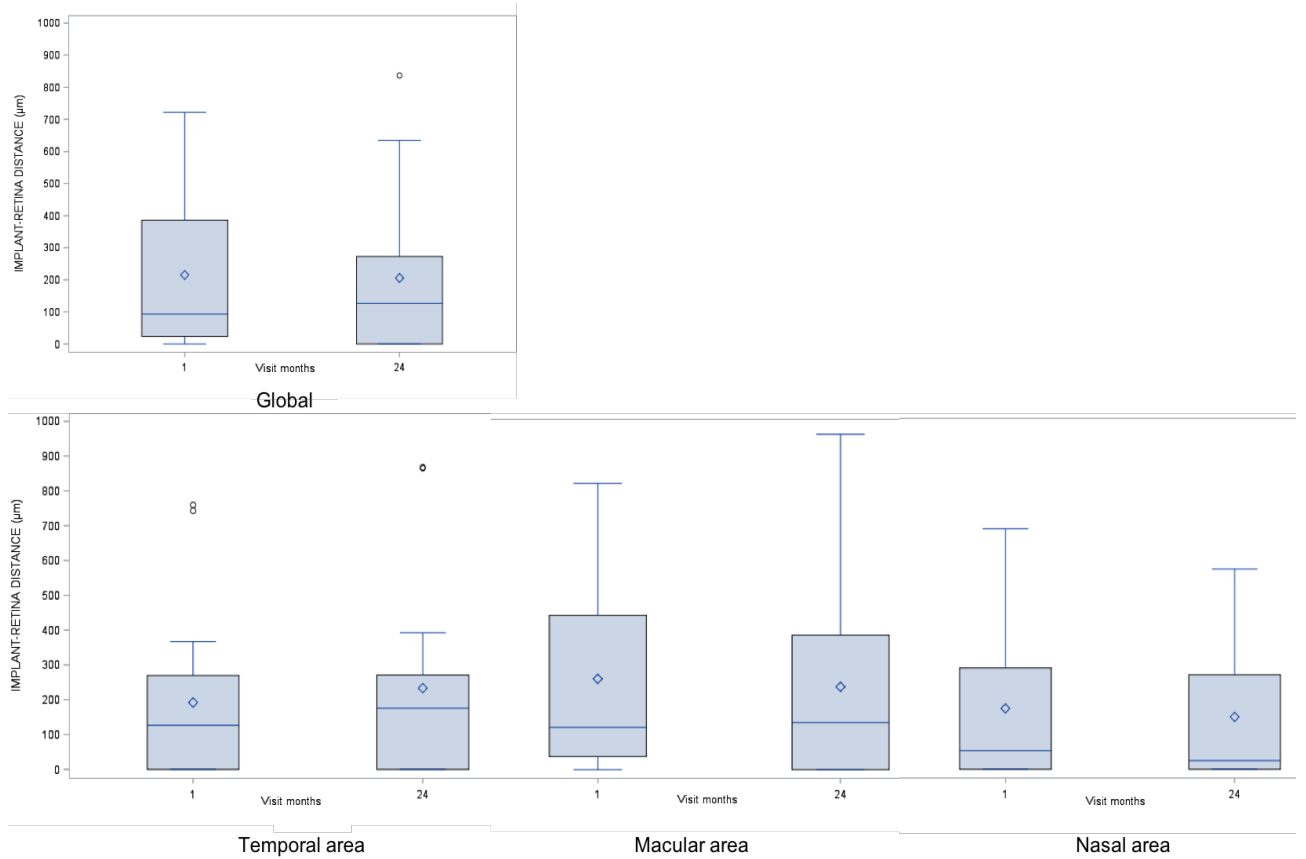


Figure 6 : Implant-retina distance at month 1 and 24 following surgery according to the area. Data are presented using notched box plot. (n=16)

Notched box plot expressing the implant-to-retina distance in  $\mu\text{m}$  for each area and global value.

The median values are indicated by the horizontal line in the boxes encompassing data points in the 25<sup>th</sup> to the 75<sup>th</sup> quartiles.

No statistical differences are shown concerning the implant-to-retina distance between month 1 and 24 for the global implant ( $p=0,82$ ), the temporal area ( $p=0,62$ ), the macular area ( $p=0,55$ ) and the nasal area ( $p=0,65$ ).

The x-axis represents months after surgery, the y-axis represents thickness in microns.

## Rotation of the device over time

Inclination of the array was determined at each time point by the measurement of the geometrical angle  $\beta$ . As shown in figure 7, the value of angle  $\beta$  increased through follow-up, demonstrating a significant rotation. It was however not linear as demonstrated by a quadratic function of time with a significant linear term ( $p= 0.0041$ ) and quadratic term ( $p= 0.0299$ ). Stabilization was observed around the eighteenth month.

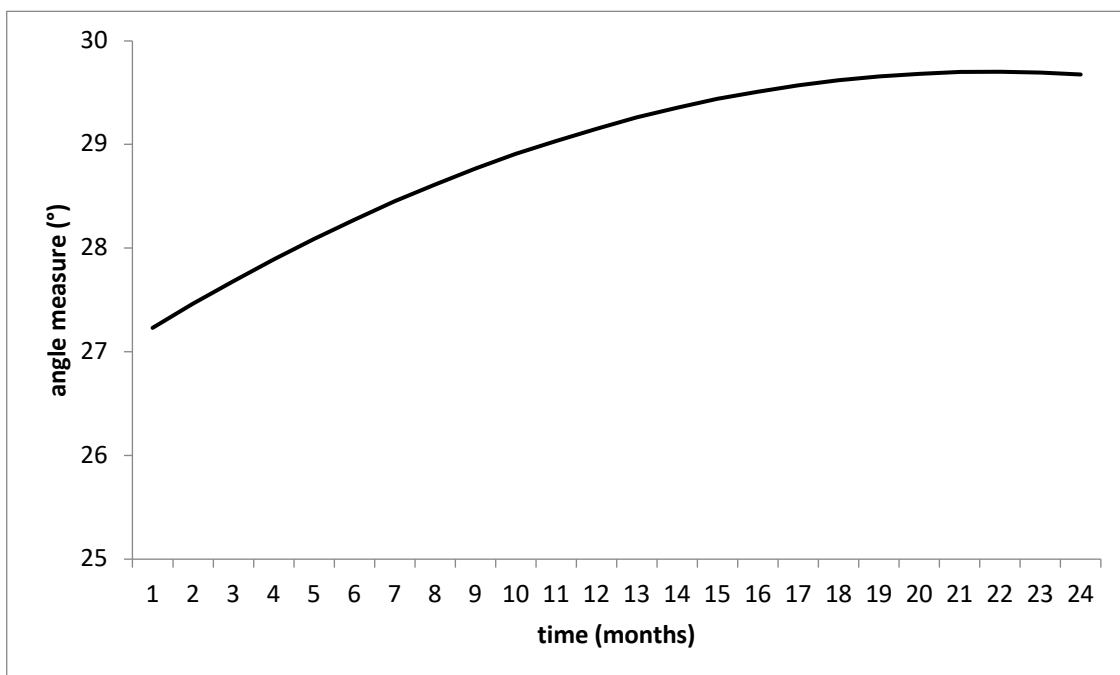


Figure 7: Variation of the rotation angle over the first 24 months after implantation ( $n=16$ )

Graph illustrating the angle measure, in degrees, during the study. The evolution during follow-up was statistically significant. However, it was not linear, as demonstrated by a quadratic function of time with a significant linear term ( $p= 0.0041$ ) and quadratic term ( $p= 0.0299$ ). The angle  $\beta$  increases through time and tends toward stabilization around the nineteenth month.



## **Fibrosis development**

Among the 16 patients analyzed, nine developed fibrosis during the 24-month follow-up, while seven did not. Postoperative fibrosis development was not found to be associated with age, gender or diabetic status (Table 1).

Fibrosis was neither associated with any of the following eye characteristics: right vs. left side, presence of a nystagmus, axial length, lens status and/or posterior hyaloid status. Posterior scleral staphyloma was present in three patients and none of the three developed fibrosis, this result however did not reach statistical significance ( $p=0,06$ ). As for peroperative recorded parameters, fibrosis development was not found to be associated with combined phacovitrectomy (as compared to vitrectomy alone), posterior hyaloid removal or tacking issues. A higher intraocular pressure (IOP) was significantly found preoperatively ( $p=0,043$ ) and at month 3 ( $p=0,014$ ) in eyes that developed fibrosis (a tendency in the same way was also observed at day 15,  $p=0,06$ ). Median value of the distance between the electrode array and the retina (whatever the area considered) tended to be much lower in eyes that developed fibrosis than others ( $p=0,08$ ).

Characteristic	Patients with fibrosis N=9	Patients without fibrosis N=7	P
Age, yrs	54.0 (52.0-58.0)	59.0 (43.0-70.0)	0.68
Gender (male)	6 (66.7)	4 (57.1)	0.99
Diabetes	1 (11.1)	0	0.99
Right eye selected for implantation	5 (55.6)	6 (85.7)	0.31
Nystagmus	2 (25.0)	1 (16.7)	0.99
Axial length, mm	24.0 (23.8-24.4)	24.1 (21.7-25.3)	0.99
Posterior scleral staphyloma	0	3 (42.9)	0.06
Combined cataract and Argus surgery	7 (77.8)	5 (71.4)	0.99
Intraocular pressure (IOP)			
Preoperative IOP	N=8 -17.5 (15.0-18.5)	12.0 (12.0-16.0)	<b>0.0429</b>
Postoperative IOP			
Day 1	N=8 10.0 (9.0-15.5)	15.0 (4.0-16.0)	0.95
Day 7	9.0 (8.0-11.0)	12.0 (3.0-17.0)	0.28
Day 15	16.0 (14.0-19.0)	9.0 (7.0-16.0)	0.06
Month 1	16.0 (12.0-17.0)	14.0 (11.0-16.0)	0.50
Month 3	17.0 (13.0-18.0)	11.0 (10.0-12.0)	<b>0.0140</b>
Month 6	14.5 (12.0-16.5)	N=6 12.5 (10.0-14.0)	0.21
Posterior hyaloid status			
Detached posterior hyaloid	0	1	0.44
Adherent posterior hyaloid	9	6	0.44
Complete removal of posterior hyaloid	8 (88.9)	4 (57.1)	0.26
Partial removal of posterior hyaloid	1 (11.1)	2 (28.6)	0.55
Retinal hemorrhages during dissection	0	1	0.44
Retinal tear(s) during dissection	0	1	0.44
Absence of posterior hyaloid removal	0	0	
Intraoperative tacking issues	0	2	0.18
Mean electrode-to-retina distance at month 1, (µm)			
Entire device	51.3 (4.7-107.3)	479.4 (70.3-557.9)	0.08
Temporal area	25.8 (0-133.8)	195.7 (119.4-742.8)	0.09
Macular area	73.5 (11.8-152.1)	525.5 (86.0-713.8)	0.09
Nasal area	47.1 (0-56.6)	313.9 (0-606.9)	0.11

*Table 1 : Characteristics of Implanted Patients who developed or not fibrosis over the 24 first months. (IOP= Intraocular pressure)*

*Data are presented as N (%) of patients if qualitative variable and median (interquartile range) if quantitative variable.*

Kinetic evolution of the observed fibrosis during follow-up is disclosed in Figure 8. A significant exponential increase was monitored over time. However, here again, it was not linear, as demonstrated by a quadratic function of time with a significant linear term ( $p= 0.0006$ ) and quadratic term ( $p= 0.0003$ ). Figure 8A shows an average fibrosis thickness around  $30\mu\text{m}$  at M6,  $53\mu\text{m}$  at M12, and  $62\mu\text{m}$  either at M18 and M24, suggesting a stabilization around the eighteenth month. Figure 8B shows the results according to the three areas of the implant, temporal, macular or nasal. A similar evolution was observed whatever the region of the array considered.

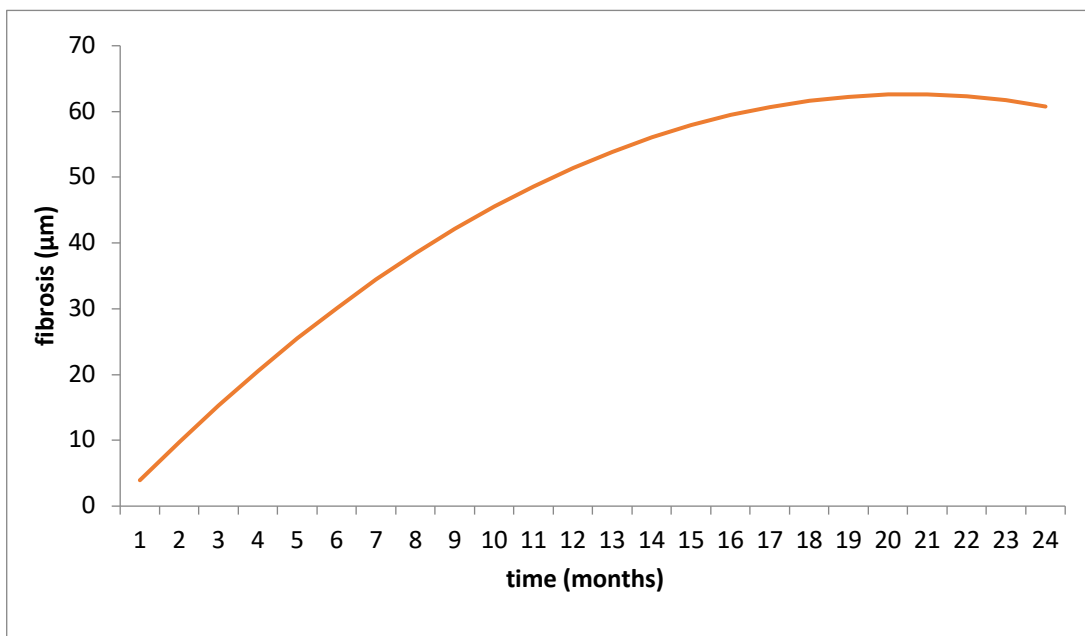
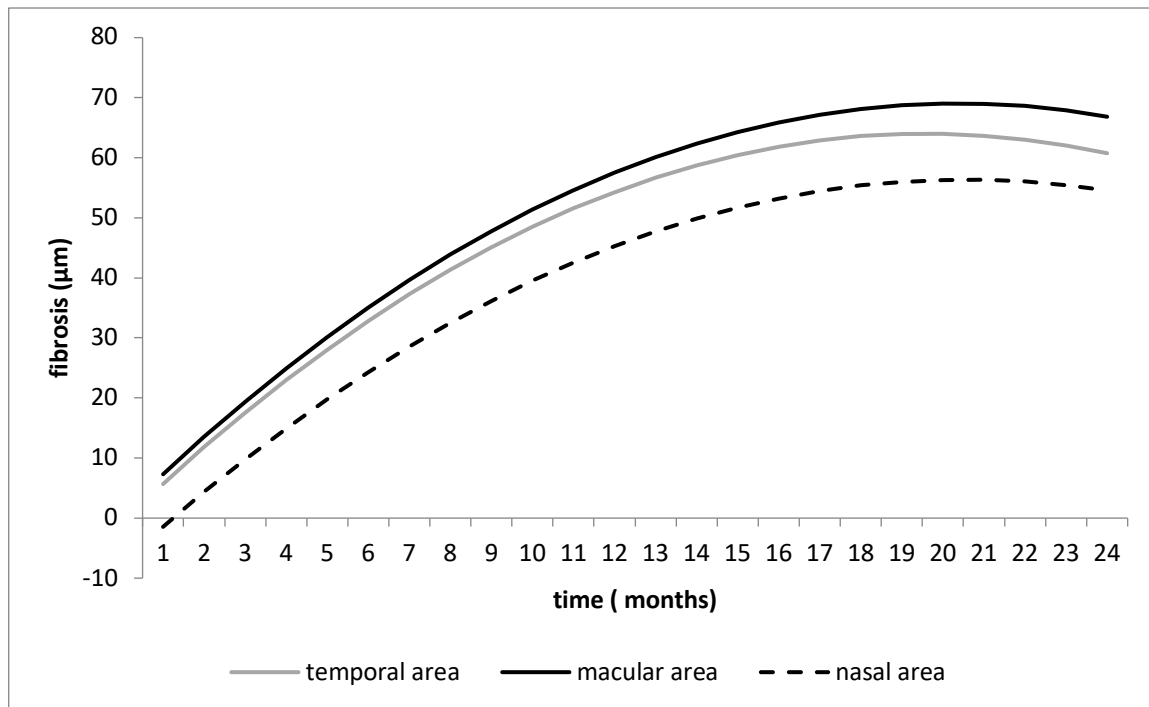


Figure 8 :

*A : Evolution of fibrosis through the 24-month follow-up (n=16)*

*Graph illustrating the amount of fibrosis in  $\mu\text{m}$  during the study. The evolution of fibrosis during follow-up was statistically significant. However, it was not linear, as demonstrated by a quadratic function of time with a significant linear term ( $p= 0.0006$ ) and quadratic term ( $p= 0.0003$ ). At six month the average quantity of fibrosis is around 30 micrometers, at twelve month around 53 micrometers and at eighteen and twenty-four month is equally around 62 micrometers so the fibrosis increases through time and tend toward stabilization around the eighteen month.*



*B : Evolution of Fibrosis during the 24 month follow-up according to the three different areas (n=16)*

*Graph illustrating the amount of fibrosis in  $\mu\text{m}$  at each month of the study for the three areas ; The evolution of fibrosis in the three areas is quite symmetrical. There is no initial differences between them and no statistically significant differences of evolution through time.*

As the array was found to rotate over time and one of the hypotheses proposed for this rotation had been fibrosis development (45), we next analyzed whether the value of rotation angle  $\beta$  at M24 could be influenced by fibrosis occurrence. We however did not observe any associations between the value of angle  $\beta$  and fibrosis ( $p=0.92$ ).

## Visual function

Results of visual function tests from baseline to M24 are presented in Figure 9 and 10.

SL test was significantly improved with the system ON than OFF at each time-point in the entire population (Figure 9A0). Amplitude of improvement was higher in the subgroup that developed fibrosis (Figure 9A2) as compared to the subgroup without fibrosis (Figure 9A1). It was also higher in the subgroup with an array-to-retina distance below 150 $\mu$ m (Figure 10 A1) as compared to the subgroup with a distance above 150 $\mu$ m (Figure 10 A2) and it was not influenced by the degree of rotation of the device (Figure 10 B1 and B2).

DOM test is -according to many authors- a really much more challenging assessment (50,51,53). At the scale of our entire studied population, it was not significantly improved by the system (Figure 9 B0). However, interestingly, in the subgroup that developed fibrosis a visual improvement was observed as from M6 with the system ON (Figure 9 B2) as compared to the subgroup without fibrosis (Figure 9 B1). Concerning the other subgroups analyzed, we did not observe any influence of array-to-retina distance or rotation on the results (Figure 10 B1 and B2). The analysis at M24 was only done on 15 patients due to insufficient data concerning patient 62-102.

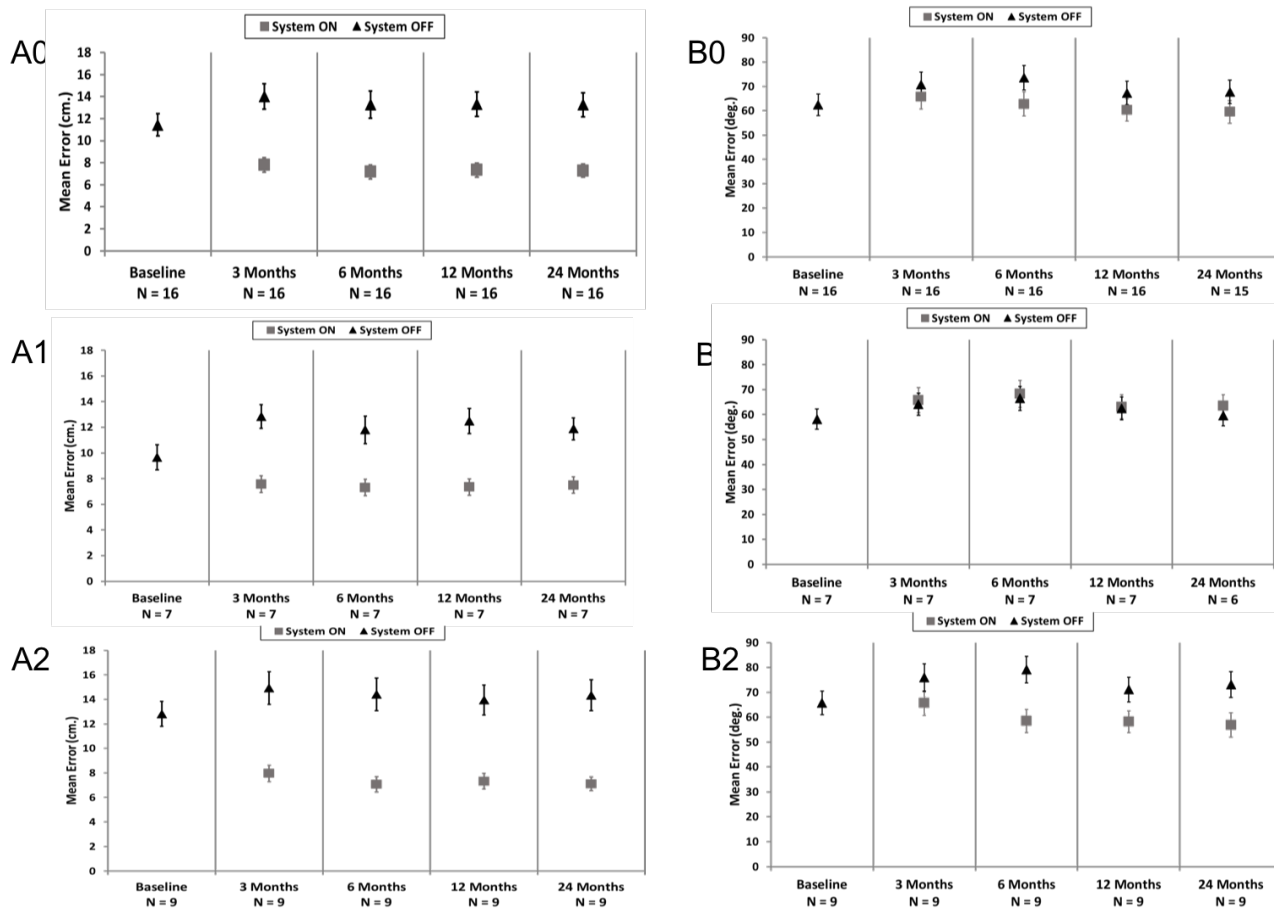


Figure 9: Functional evaluation through time with system ON or OFF

Graphs showing results for (A) square localization (SL), (B) direction of motion (DOM), at each follow up time points. A, B, Mean error with the system on is shown as squares; mean error with the system off (with residual vision only) is shown as black diamonds (the shorter the mean distance, the closer the patient's response was to the target). In the axis label is the number of patients included in the analysis for each time point.

A, results obtained in the whole studied population with the SL test. A0, significant improvement is observed with the system ON. Results obtained in the group of patients who did not developed fibrosis overtime (A1) or who did develop fibrosis (A2). In both cases a significant improvement was recorded with the system activated (ON). The improvement tends to be higher in the group with fibrosis.

B, results obtained in the whole studied population with the DOM test. B0, no significant improvement is noted with the system ON. B1, the same observations were made in the group without fibrosis. B2, Conversely a significant improvement was observed with the system ON in the group that developed fibrosis.

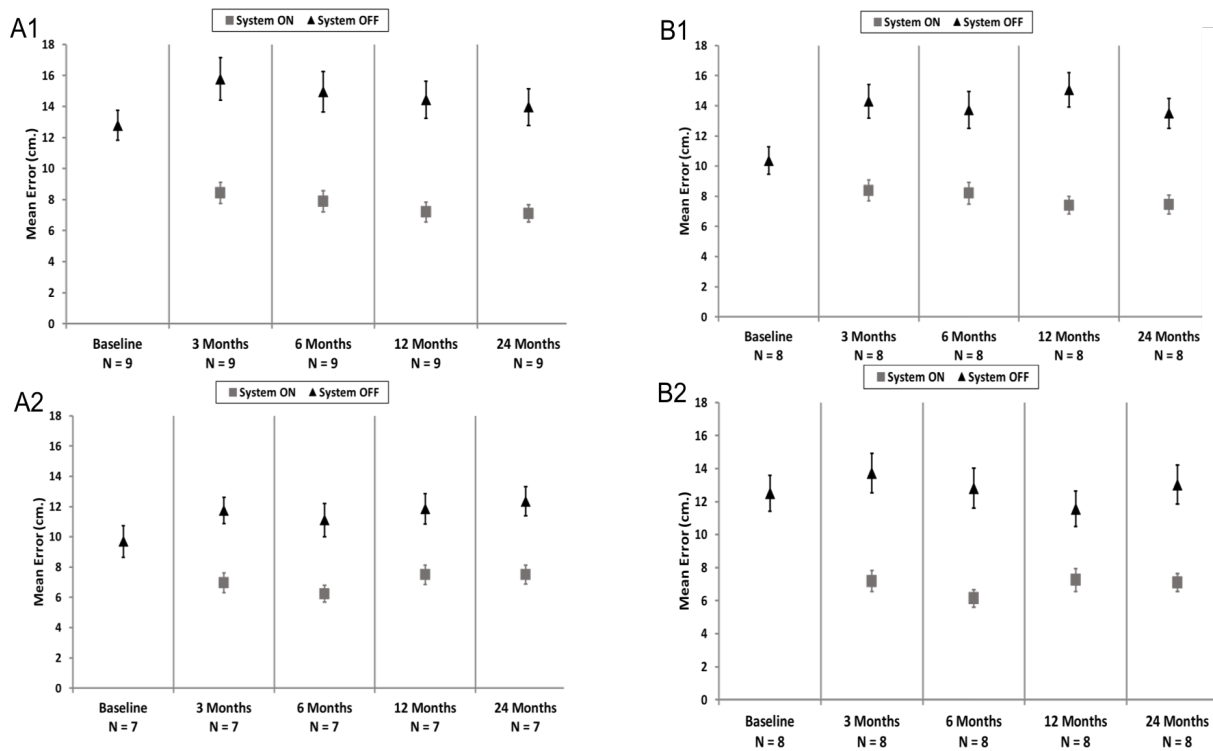


Figure 10: : Functional evaluation (SL test only) through time with system ON or OFF of electrode-to-retina and implant rotation subgroups. (n=16)

Graphs showing results for square localization (SL) at each follow up time points.

Subgroup A represents the electrode-to-retina distance, with A1 distance  $< 150\mu\text{m}$  (n=9) and A2 distance  $> 150\mu\text{m}$  (n=7).

Subgroup B represents the degree of rotation of the device, in absolute value, between the angle value at M1 and M24, with B1 rotation  $< 2$  (n=8) and B2 rotation  $> 2$  (n=8).

Grating visual acuity, the most difficult assessment, revealed better performance with the system ON. All results were worse than 2.9 logMAR with the system OFF at all time points. With the system ON, 18% to 40% of patients scored 2.9 logMAR or better depending on the time point. (Figure 11)

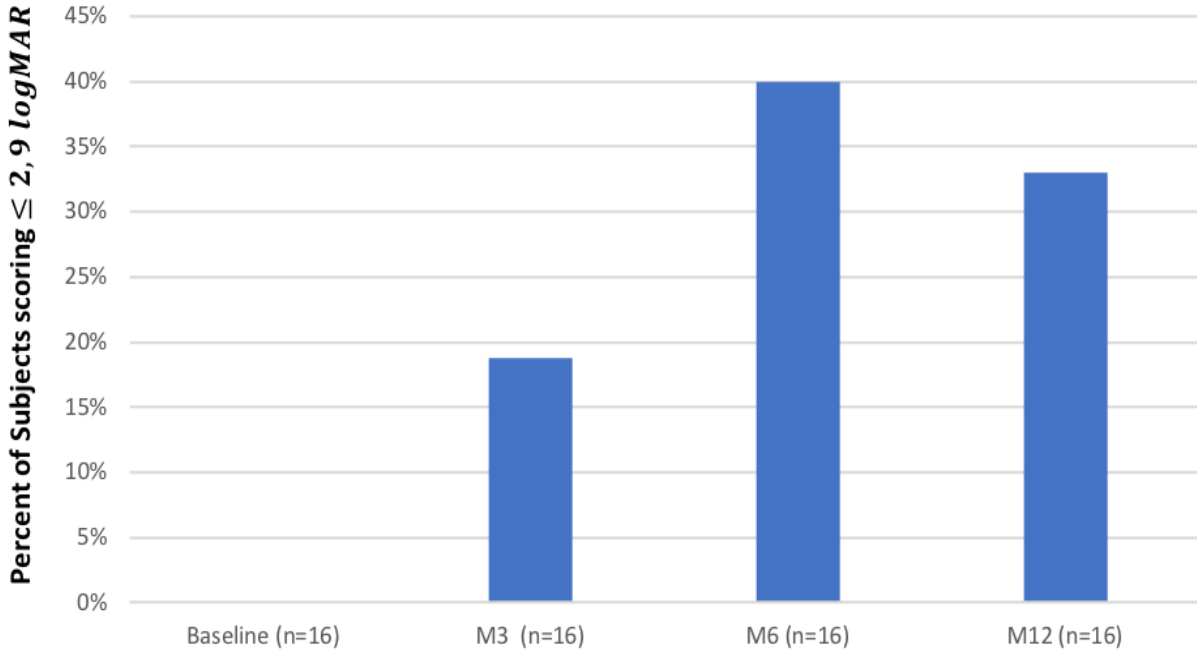


Figure 11 : Evaluation of functional vision using GVA test system ON

Graph showing the percent of patients scoring 2,9 logarithm of the minimum angle resolution (logMAR) or better on grating visual acuity with the system on (in the implanted eye) are shown at each time point (not enough data was collected at M24 time point). There were no patients who scored 2,9 logMAR or better with the system off in the implanted eye.



## **DISCUSSION**

In this study, we analyzed the evolution of three postoperative morphological parameters -array-to-retina distance, rotation of the array and fibrosis development- over a two-year period following Argus II implantation in sixteen patients. While some limited modifications of the array-to-retina distance were found, an exponential increase of both rotation and fibrosis development up to the eighteenth month was observed. Interestingly, an improvement of functional visual tests was recorded in patients with a low array-to-retina distance and with a development of fibrotic tissue at the interface between the device and the retina.

We previously reported that full apposition of the semi-rigid electronic array to the central retina cannot be achieved in some patients due to individual variations in posterior eyeball curvature and/or unexpected presence of posterior scleral staphyloma in some RP patients with normal axial length (45). This was confirmed by two large series (Gregori et al. 2018; Rizzo et al. 2019) (51,54). Variations in the array-to-retina distance were further analyzed by Gregori et al. who studied the distance between selected electrodes located on the main axis of the implant and the retinal surface during the first year after implantation (54). No variations were reported in both temporal and nasal areas while a decrease in the macular area was observed along with a macular thickening (54). On our side, we choose not to restrict our analyses to a selected row of electrodes and compared the electrode-to-retina distance for all electrodes of each implant between month 1 and month 24. We confirmed on the long term that the array-to-retina distance is not modified whatever the area considered.

We demonstrated that the fixation of the array using a single tack is associated with a slight but significant rotation of the device early after surgery (45). Our 2-year follow-up data shows that the rotation significantly continues exponentially until the eighteenth month and stabilizes thereafter. Different factors were proposed to explain this rotation: a peroperative

torsion of the cable through the sclerotomy, the electrode-to-retina distance, and/or secondary retinal fibrosis development (45). In view of our 2-year data, no significant associations were found either with the electrode-to-retina distance or with fibrosis occurrence. Hence, rotation of the array over time may mostly be explained by a peroperative torsion of the cable through the temporal 5.2mm wide sclerotomy, the memory shape of the device exerting secondary a force to restore initial neutral alignment of the system. This finding emphasizes the necessity of a strict perpendicular positioning of the cable through the sclerotomy as recommended by the manufacturer.

Postoperative development of fibrotic tissues at the interface between the array and the retina was observed in some cases (45,51,52,54). However, this was not systematic and, according to Rizzo (2019), only observed in half of cases. Our observations are in line with these findings since fibrosis was identified in 9 out 16 patients in our series (56.25%). This frequent, but not constant, observation mainly raises two questions: can fibrotic development be predictable? And what are the associated morphological and functional consequences? Risk factors for fibrosis development could be patient-related, surgery-related and/or device-related. All recorded general and ocular characteristics at baseline were compared between patients who developed fibrosis and those who did not. Among analyzed factors, a significant association was only found with higher values of intraocular pressure at some time-points without evident explanation for this observation. Further studies on a larger cohort might help us understand this result. No surgery-related events were associated with fibrosis development, especially hyaloid dissection. Regarding potential device-related factors, close contact with the device, displacement (antero-posterior movements and/or rotation) of the system with time and electric stimulation could be proposed as three potential risk factors. First, considering that all three implanted patients with posterior scleral staphyloma had poor apposition of the array to the retina (45) and no fibrotic reaction, direct array-to-retina contact certainly represented an interesting morphological parameter to evaluate. We observed that the median value of the distance between the electrode array and the retina (whatever the

area considered) tended to be much lower in eyes that developed fibrosis than the others ( $p=0,08$ , Table1). However, our results did not reach statistical significance probably due to the sample size. Rizzo and colleagues, on their side, also did not observe a significant association between array-to-retina distance and fibrosis development in their series (51), further analysis on larger samples will have to be conducted to enable to conclude.

Retinal frictions secondary to electrode-array displacement over time were then studied through analyses of the variations in the electrode-to-retina distance in the long term and rotation of the system. Modifications of the array-to-retina distance near the tack were especially interesting to consider since use of retinal tacks -initially designed for retinal detachment surgery- was shown to be responsible of secondary gliotic reactions (55,56). However, as described above, no significant modifications of the electrode-to-retina distance were observed at two years.

As for rotation, kinetic analyses of both rotation and fibrosis development after Argus II surgery showed a similar exponential increase with time and a stabilization around the eighteenth month in both cases. These two kinetic profiles would be compatible with two concomitant postoperative healing phenomena. We however failed to demonstrate an association between the two parameters. Limitation due to our sample size may be responsible for this absence of significance. Finally, electric stimulation could have participated to the development of fibrotic tissues, either due to the use of high-value parameters for the stimulation (amplitudes, frequency, interphase gap and/or pulse width) or to daily duration of use. Unfortunately, repeated recording of electric stimulation parameters after initial fitting were not planned in this post-market study and therefore not available.

Whatever the morphological variations observed over time, the main issue remains to assess their influence on patient's visual performance.

First, as intuitively expected, limited array-to-retina distance ( $\leq 150\mu\text{m}$ ) was found to improve the response to SL visual tests as compared to the response obtained in patients with an array-to-retina distance above  $150\mu\text{m}$ . Previous studies indeed demonstrated that the array-to-retina distance significantly affects perceptual thresholds (57). However, patients with high array-to-retina distance still exhibited good functional response in our series as in previous reports (58,59).

Secondly, the slight rotation of the device over time was not found to influence the functional results of the tests in our population. This is probably due to the limited amplitude of the phenomenon, although significant.

Finally, fibrosis development could be at first suspected to alter retinal stimulation by the prosthesis and thereby visual perception, as it does with cochlear implants and hearing (60). This was analyzed in implanted patients but only at an individual scale (51,52) and no alterations of individual visual performances were observed (51,52). Here, interestingly, analyses of subgroups of patients enabled us to highlight that fibrosis development not only did not alter performances but improved all functional visual assessments. Precise mechanisms underlying these findings remain however to identify. Modifications in required stimulation electrical thresholds and/or conductance might be implicated. Fibrosis development between epiretinal prostheses and the underlying retina hence should not be systematically feared.

In conclusion, epiretinal prostheses were previously demonstrated to be safe and efficient for restoring some visual percepts in end-stage RP patients (50,53). A two-year postoperative careful monitoring using both color fundus images and OCT enabled us to highlight inter-individual variations in the electrode-array positioning after surgery, rotation of the array and development of some fibrotic tissues between the array and the retinal surface. Both rotation and fibrosis were found to increase exponentially after surgery before reaching a stabilization point around the eighteenth month. Interestingly, patients who developed fibrosis exhibited better functional results than the others. Further studies are needed to identify the mechanisms by which fibrosis improves functional response in implanted patients.

## VI. PERSPECTIVES

Concernant la distance électrode-rétine, nous notons des distances très variables entre les différents patients de l'étude avec un écart-type conséquent. Ceci est probablement dû à la difficulté de la chirurgie d'implantation associée à l'anatomie du globe oculaire ainsi qu'à la forme de l'implant. Même après séparation de l'implant en 3 parties pour une meilleure compréhension de l'évolution de cette distance, nous ne pouvons tirer d'explication concluante. En effet nous supposons que la distance serait moins importante proche du clou de fixation, ce qui n'est pas le cas puisque nous ne retrouvons pas de valeurs significatives concernant l'évolution des distances entre M1 et M24 au niveau des trois parties de l'implant.

L'étude de Gregori et al (54) en revanche retrouve une diminution de cette distance au niveau central de l'implant qui correspondrait à notre région maculaire.

D'après Ahuja et al (57), la variabilité du seuil électrique de stimulation moyen des implants est en grande partie liée à la distance électrode-rétine. Compte tenu du fait que le développement de fibrose sous l'implant diminue l'espace libre entre ces deux structures il aurait été intéressant de comparer les seuils de stimulation entre les patients qui ont développé de la fibrose et ceux qui en sont exempts. Malheureusement aucune mesure de ces seuils électriques n'était prévue dans la surveillance post commercialisation de ces implants.

L'implant Argus II est fixé en position épi rétinienne par un clou unique ne permettant pas d'obtenir une stabilité parfaite de l'implant. Notre travail confirme les résultats retrouvés dans la précédente étude du Pr Delyfer et Dr Govare (45) concernant la rotation de l'implant au cours du temps. En effet l'angle calculé, correspondant à la rotation de l'implant autour du clou unique, augmente au cours du temps. Cette étude montre en plus la présence d'un effet plateau de cette valeur autour du 19ième mois post implantation, correspondant probablement à la fin de la phase de cicatrisation et une stabilisation de la position de l'implant.

Cette rotation a tendance à être expliquée par l'effet mémoire de forme tendant à rétablir avec le temps la position de la neutralité de l'implant secondaire à la torsion en peropératoire du câble à travers l'orifice de sclérotomie. Ce résultat met en avant la nécessité du positionnement strictement perpendiculaire du câble à travers l'orifice de sclérotomie comme *Second Sight* le recommande.

Concernant le développement de fibrose entre l'implant et la rétine, on remarque qu'il n'est pas systématique chez tous les patients mais cependant bien présent pour un nombre non négligeable de cas, 50% pour Rizzo et al 2019 contre 56,25% dans notre étude. Devant ces résultats similaires, se pose la question : Quels sont facteurs prédictifs d'apparition de cette fibrose.

Concernant les caractéristiques des patients de notre étude ayant développés ou non de la fibrose en post opératoire, les seules différences significatives ayant été mises en avant sont la PIO préopératoire et la PIO à 3 mois qui sont toutes deux plus élevées chez les patients développant de la fibrose cependant nous n'avons pas à ce jour d'explication à proposer pour ce résultat. La chirurgie d'implantation combinée avec la prise en charge de la cataracte qui est pourtant une chirurgie plus inflammatoire n'a pas démontré être un facteur influençant le développement de fibrose chez nos patients. Les 3 patients ayant un staphylome postérieur n'ont pas développé de fibrose. Même si la significativité de ce résultat n'est pas suffisante dans notre étude, probablement dû au faible effectif, il va de pair avec la distance électrode-rétine à M1 qui même si elle non plus n'est pas significative tend à montrer que les patients développant de la fibrose sont ceux dont l'implant est le plus proche de la rétine. Que ce soit du au frottement de l'implant sur la rétine ou une autre cause encore non connue, il apparait que le contact ou la faible distance entre l'implant et la rétine sont les conditions pour développer de la fibrose en post opératoire.

La valeur ajoutée de notre étude par rapport à celles de Rizzo et al (51) et de Gregori et al (54) est notamment liée à l'exhaustivité des données. En effet la mesure de la fibrose a été effectuée, pour tous les patients, sous chacune des 60 électrodes de l'implant par deux observateurs différents en aveugle et ce à chacune des 5 visites post opératoires. L' évolution de cette fibrose au cours du temps se fait sur un mode exponentiel suivi d'une stabilisation à partir du 18<sup>ième</sup> mois. On note également que la cinétique d'évolution n'a pas été différente entre les 3 parties de l'implant. Cette cinétique d'évolution de la fibrose symétrique avec celle de la rotation de l'implant mène à envisager ces 2 facteurs comme étant lié à la cicatrisation post implantation. Il est intéressant de se demander si la rotation de l'implant, par la création de frottements, pourrait être responsable du développement de tissu fibreux ou si c'est plutôt la fibrose qui serait responsable du mouvement de l'implant autour du clou. Cependant aucune corrélation entre la présence ou non de fibrose et la valeur de l'angle de rotation n'a été retrouvée ( $p=0,92$ ).

Les capacités visuelles ont été étudiées dans notre étude en utilisant trois tests, Square localization (SL), Direction of motion (DOM) et Grating visual acuity (GVA) mais d'autres tests d'évaluation de la fonction visuelle existent ; Door knob test, FLORA...

Dans notre étude, les résultats des tests fonctionnels visuels SL et DOM ont été améliorés lorsque l'implant était sur ON par rapport à la position OFF, des résultats similaires sont retrouvés dans deux autres études (50,61). Concernant le test le plus difficile à savoir le GVA, aucun patient n'a pu réussir ce test avec l'implant OFF alors qu'un taux de réussite entre 18 et 40% a été retrouvé avec l'implant ON dans notre étude. Ces résultats sont en accord avec ceux de Da Cruz et al 2016 (50).



Dans l'intérêt de mieux comprendre et évaluer l'impact des facteurs anatomiques, post implantation, sur la récupération de la fonction visuelle, nous avons choisi de séparer les patients en 3 sous-groupes. Chaque sous-groupe a ainsi été analysé en rapport avec les tests de la fonction visuelle (SL et DOM).

Le premier sous-groupe concerne la distance entre l'implant et la rétine avec un cutoff à 150  $\mu\text{m}$ , séparant ceux avec une distance inférieure ( $n=9$ ) de ceux ayant une distance supérieure ( $n=7$ ). Les résultats du Square Localization test sont meilleurs pour les patients dont la distance implant-rétine est inférieure à 150  $\mu\text{m}$ . Ceci corrobore les résultats précédents et notre hypothèse, qui implique que plus l'implant est proche de la rétine plus la stimulation électrique est efficace.

Le deuxième sous-groupe concerne la rotation de l'implant. Cette rotation, en valeur absolue, représente la valeur des angles à M24 à laquelle on retranche la valeur des angles à M1. Le cutoff est fixé à 2 ce qui sépare les patients en deux groupes, valeur de rotation inférieure à 2 ( $n=8$ ) et valeur supérieure à 2 ( $n=8$ ). Les résultats du Square Localization test concernant la rotation de l'implant ne montrent pas de différence. Les résultats fonctionnels visuels du SL test diffèrent peu selon que l'angle de rotation soit supérieur ou inférieur à la valeur cutoff de 2 que nous avons choisie. Cette rotation de l'implant même significative n'est pas suffisante pour avoir un impact sur la fonction visuelle.

Les résultats pour le Direction of motion test (un test plus difficile de compréhension et de réalisation), concernant ces deux sous-groupes montrent peu de différences et nous n'en tirons pas de conclusions particulières.

Concernant le troisième sous-groupe, la présence de fibrose entre l'implant et la rétine a amélioré les résultats de l'ensemble des tests fonctionnels. Il est probable que la présence d'un tissu dense fibreux sous l'implant améliore la conduction électrique et donc in fine les résultats fonctionnels visuels. L'étude de Da Cruz et al (50) a montré une amélioration de l'ensemble des tests visuels avec le système Argus II ON mais aucune corrélation n'a été faite avec la présence ou absence de fibrose, un critère absent dans leur étude. Rizzo et al (51) et Patelli et al n'ont quant à eux pas montré de détérioration de la fonction visuelle, SL et DOM tests, chez les patients ayant développés de la fibrose. Analyse effectuée à l'échelle individuelle.

Le Functional Low-vision Observer Rated Assessment (FLORA) est un instrument d'analyse regroupant 35 épreuves différentes effectuées avec l'implant Argus II ON et OFF, chacune notée séparément par des observateurs, et regroupées en 4 principaux domaines : orientation visuelle / mobilité visuelle / vie quotidienne / interaction avec autrui. Chaque test effectué est noté sur une échelle de 1 à 4.

(1 = facile / 4 = impossible)

Une analyse de 26 patients implantés depuis 36 mois effectuée par Gerushat et al (62) a montré, en utilisant le FLORA, une amélioration significative des Tests de Vision avec le système Argus II ON.

Nous n'avons malheureusement pas eu accès au FLORA pour notre étude mais nous pensons qu'il serait intéressant de l'utiliser lorsqu'il sera disponible pour nos patients afin de confirmer ou infirmer nos résultats et surtout consolider nos résultats concernant l'amélioration des tests visuels chez les patients ayant développé de la fibrose entre l'implant et la rétine.

## VII. CONCLUSION

La prothèse rétinienne Argus II est un système fiable qui permet une amélioration de la fonction visuelle chez des patients ayant une vision préopératoire quasi inexistante. Parmi les facteurs de cicatrisation, le développement de fibrose entre l'implant et la rétine semble permettre une amélioration de certains tests de fonction visuelle.

Avoir la meilleure fonction visuelle passe par l'obtention d'une distance Implant-rétine la plus petite possible, soit par chirurgie optimale avec un contact parfait entre l'implant et la rétine, soit par le développement de fibrose en post opératoire. Il est cependant difficile de compter sur ce dernier paramètre car son apparition chez certains patients est imprévisible et encore aujourd'hui mal comprise.

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

L'avenir se porte vers les implants corticaux basés sur les principes de l'optogénétique et donc une stimulation directe du cortex visuel.

A ce jour, deux implants sont en cours d'essai : ORION (Second Sight) et CorticalSight (institut de la vision)

En stimulant directement le cortex visuel, ces deux systèmes pourrait être proposés à des causes plus élargies : les pathologies vasculaire, la dégénérescence myopique, le glaucome et les atteintes traumatiques.

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol.* mars 1984;97(3):357-65.
2. Grøndahl J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clin Genet.* avr 1987;31(4):255-64.
3. Nájera C, Millán JM, Beneyto M, Prieto F. Epidemiology of retinitis pigmentosa in the Valencian community (Spain). *Genet Epidemiol.* 1995;12(1):37-46.
4. Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2002;(233):1-34.
5. Szlyk JP, Seiple W, Fishman GA, Alexander KR, Grover S, Mahler CL. Perceived and actual performance of daily tasks: relationship to visual function tests in individuals with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* janv 2001;108(1):65-75.
6. Nakagawa S, Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, Kurimoto M, Yoshimura N. Association of retinal vessel attenuation with visual function in eyes with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1487-93.
7. Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* mai 1995;102(5):805-16.
8. Marmor MF. The electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* juill 1979;97(7):1300-4.
9. Berson EL. Electroretinographic findings in retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 1987;31(3):327-48.
10. Iannaccone A, Rispoli E, Vingolo EM, Onori P, Steindl K, Rispoli D, et al. Correlation between Goldmann perimetry and maximal electroretinogram response in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol.* 1995;90(2):129-42.
11. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* juin 1993;111(6):761-72.
12. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* sept 2005;46(9):3349-54.
13. Moon CH, Park TK, Ohn Y-H. Association between multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and central visual sensitivity in advanced retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol.* oct 2012;125(2):113-22.
14. Chhablani J, Jonnadula GB, Srinivasa Rao P, Venkata A, Jalali S. Choroidal thickness profile in Retinitis Pigmentosa - Correlation with outer retinal structures. *Saudi J Ophthalmol.* mars 2016;30(1):9-13.

15. Konieczka K, Bojinova RI, Valmaggia C, Schorderet DF, Todorova MG, Medscape. Preserved functional and structural integrity of the papillomacular area correlates with better visual acuity in retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. oct 2016;30(10):1310-23.
16. Chung H, Hwang J-U, Kim J-G, Yoon YH. Optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina (Philadelphia, Pa)*. oct 2006;26(8):922-7.
17. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 18 nov 2006;368(9549):1795-809.
18. Mansergh FC, Millington-Ward S, Kennan A, Kiang AS, Humphries M, Farrar GJ, et al. Retinitis pigmentosa and progressive sensorineural hearing loss caused by a C12258A mutation in the mitochondrial *MTTS2* gene. *Am J Hum Genet*. avr 1999;64(4):971-85.
19. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science*. 10 juin 1994;264(5165):1604-8.
20. Naash ML, Peachey NS, Li ZY, Gryczan CC, Goto Y, Blanks J, et al. Light-induced acceleration of photoreceptor degeneration in transgenic mice expressing mutant rhodopsin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. avr 1996;37(5):775-82.
21. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 11 oct 2006;1:40.
22. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res*. 1983;22(2):79-131.
23. Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, Fish GE, Spencer R, Birch DG. A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. avr 2004;137(4):704-18.
24. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol*. sept 2004;122(9):1297-305.
25. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol*. sept 2004;122(9):1306-14.
26. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. oct 1989;107(10):1445-52.
27. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1997;17(3):222-31.

28. Ahn SJ, Kim KE, Woo SJ, Park KH. The effect of an intravitreal dexamethasone implant for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: a case report and literature review. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. avr 2014;45(2):160-4.
29. Moustafa G-A, Moschos MM. Intravitreal aflibercept (Eylea) injection for cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa - a first case report and short review of the literature. *BMC Ophthalmol*. 30 avr 2015;15:44.
30. Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet*. mai 2001;28(1):92-5.
31. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 26 août 2017;390(10097):849-60.
32. Caffé AR, Söderpalm AK, Holmqvist I, van Veen T. A combination of CNTF and BDNF rescues rd photoreceptors but changes rod differentiation in the presence of RPE in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. janv 2001;42(1):275-82.
33. Delyfer M-N, Simonutti M, Neveux N, Léveillard T, Sahel J-A. Does GDNF exert its neuroprotective effects on photoreceptors in the rd1 retina through the glial glutamate transporter GLAST? *Mol Vis*. 1 sept 2005;11:677-87.
34. Uteza Y, Rouillot JS, Kobetz A, Marchant D, Pecqueur S, Arnaud E, et al. Intravitreal transplantation of encapsulated fibroblasts secreting the human fibroblast growth factor 2 delays photoreceptor cell degeneration in Royal College of Surgeons rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 16 mars 1999;96(6):3126-31.
35. Birch DG, Bennett LD, Duncan JL, Weleber RG, Pennesi ME. Long-term Follow-up of Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Intraocular Ciliary Neurotrophic Factor Implants. *Am J Ophthalmol*. oct 2016;170:10-4.
36. Singh RK, Occelli LM, Binette F, Simon P-J, Nasonkin I. Transplantation of human embryonic stem cell derived retinal tissue in the subretinal space of the cat eye. *Stem Cells Dev*. 18 juin 2019;
37. Lorach H, Kang S, Bhuckory MB, Trouillet A, Dalal R, Marmor M, et al. Transplantation of Mature Photoreceptors in Rodents With Retinal Degeneration. *Transl Vis Sci Technol*. mai 2019;8(3):30.
38. Léveillard T, Klipfel L. Mechanisms Underlying the Visual Benefit of Cell Transplantation for the Treatment of Retinal Degenerations. *Int J Mol Sci*. 28 janv 2019;20(3).
39. Hodgkin AL, Huxley AF. Propagation of electrical signals along giant nerve fibers. *Proc R Soc Lond, B, Biol Sci*. 16 oct 1952;140(899):177-83.
40. Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol (Lond)*. mai 1968;196(2):479-93.

41. Fernandes RAB, Diniz B, Ribeiro R, Humayun M. Artificial vision through neuronal stimulation. *Neurosci Lett.* 25 juin 2012;519(2):122-8.
42. Luo YH-L, da Cruz L. The Argus(®) II Retinal Prosthesis System. *Prog Retin Eye Res.* janv 2016;50:89-107.
43. Brummer SB, McHardy J, Turner MJ. Electrical stimulation with Pt electrodes: Trace analysis for dissolved platinum and other dissolved electrochemical products. *Brain Behav Evol.* févr 1977;14(1-2):10-22.
44. Zrenner E. Fighting blindness with microelectronics. *Sci Transl Med.* 6 nov 2013;5(210):210ps16.
45. Delyfer M-N, Gaucher D, Govare M, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik J-F, Ajana S, et al. Adapted Surgical Procedure for Argus II Retinal Implantation: Feasibility, Safety, Efficiency, and Postoperative Anatomic Findings. *Ophthalmol Retina.* avr 2018;2(4):276-87.
46. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-86.
47. Takahashi VKL, Takiuti JT, Jauregui R, Lima LH, Tsang SH. Structural disease progression in PDE6-associated autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(5):610-4.
48. Humayun MS, de Juan E, Dagnelie G. The Bionic Eye: A Quarter Century of Retinal Prosthesis Research and Development. *Ophthalmology.* oct 2016;123(10S):S89-97.
49. Mills JO, Jalil A, Stanga PE. Electronic retinal implants and artificial vision: journey and present. *Eye (Lond).* oct 2017;31(10):1383-98.
50. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale P-O, et al. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2248-54.
51. Rizzo S, Cinelli L, Finocchio L, Tartaro R, Santoro F, Gregori NZ. Assessment of Postoperative Morphologic Retinal Changes by Optical Coherence Tomography in Recipients of an Electronic Retinal Prosthesis Implant. *JAMA Ophthalmol.* 3 janv 2019;
52. Patelli F, Colombo L, Aly MOM, Rossetti L. ANATOMICAL CHANGES BETWEEN ARGUS II RETINAL PROSTHESIS AND INNER RETINAL LAYERS DETECTED BY SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN FIRST YEAR: A CASE REPORT. *Retin Cases Brief Rep.* 17 sept 2018;
53. Schaffrath K, Schellhase H, Walter P, Augustin A, Chizzolini M, Kirchof B, et al. One-Year Safety and Performance Assessment of the Argus II Retinal Prosthesis: A Postapproval Study. *JAMA Ophthalmol.* 30 mai 2019;

54. Gregori NZ, Callaway NF, Hoepfner C, Yuan A, Rachitskaya A, Feuer W, et al. Retinal Anatomy and Electrode Array Position in Retinitis Pigmentosa Patients After Argus II Implantation: An International Study. *Am J Ophthalmol.* sept 2018;193:87-99.
55. Ando F, Kondo J. A plastic tack for the treatment of retinal detachment with giant tear. *Am J Ophthalmol.* févr 1983;95(2):260-1.
56. de Juan E, Hickingbotham D, Machermer R. Retinal tacks. *Am J Ophthalmol.* 15 mars 1985;99(3):272-4.
57. Ahuja AK, Yeoh J, Dorn JD, Caspi A, Wuyyuru V, McMahon MJ, et al. Factors Affecting Perceptual Threshold in Argus II Retinal Prosthesis Subjects. *Transl Vis Sci Technol.* avr 2013;2(4):1.
58. Ghodasra DH, Chen A, Arevalo JF, Birch DG, Branham K, Coley B, et al. Worldwide Argus II implantation: recommendations to optimize patient outcomes. *BMC Ophthalmol.* 6 mai 2016;16:52.
59. Seider MI, Hahn P. Argus II retinal prosthesis malrotation and repositioning with intraoperative optical coherence tomography in a posterior staphyloma. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:2213-6.
60. Wilk M, Hessler R, Mugridge K, Jolly C, Fehr M, Lenarz T, et al. Impedance Changes and Fibrous Tissue Growth after Cochlear Implantation Are Correlated and Can Be Reduced Using a Dexamethasone Eluting Electrode. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0147552.
61. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Handa J, et al. Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology.* août 2015;122(8):1547-54.
62. Geruschat DR, Flax M, Tanna N, Bianchi M, Fisher A, Goldschmidt M, et al. FLORA™: Phase I development of a functional vision assessment for prosthetic vision users. *Clin Exp Optom.* juill 2015;98(4):342-7.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 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 et méprisé si j'y manque.

# Abstract

## Purpose

Argus II is the most implanted prosthesis when considering gaining sight in advance retinal dystrophy. The purpose of this study is to describe and evaluate the long term evolution of the implanted array position and how it is related with some of the post-operative tissue healing factors.

## Methods

Eighteen consecutive patients with end-stage retinitis pigmentosa were analyzed in this single-arm prospective multicenter clinical trial between November 2014 and June 2016.

Postoperative data at day 1, weeks 1 and months 1, 3, 6, 12 and 24 were collected.

Postoperative array-retina distance and development of fibrosis were measured on spectral-domain optical coherence tomography images. Position of the array was evaluated on fundus images between months 1 and 24. Visual function was analyzed using three Argus II designed tests ; square Localization, direction of motion and grating visual acuity.

**Main outcome measures** : evaluation of postoperative tissue healing fibrosis development and its influence on functional vision performances.

## Results

Considering the array-to-retina distance over time, no variation of the global median value at month 1 (93,1 $\mu$ m; interquartile range (IQR) : 23,7; 385,9) and month 24 (126,9  $\mu$ m; IQR: 0; 272,8) was observed ( $p=0,82$ ). A significant rotation of the device through time was observed, however not linear as demonstrated by a quadratic function of time with a significant linear term ( $p= 0.0041$ ) and quadratic term ( $p= 0.0299$ ). A significant increase of fibrotic tissue was observed in 9 of the patients, here again, the evolution was not linear, as demonstrated by a quadratic function of time with a significant linear term ( $p= 0.0006$ ) and quadratic term ( $p= 0.0003$ ). No statistical significant variations of the angle was highlighted according to the presence/absence of fibrosis. ( $p=0,92$ ). Better visual function results are observed when the system is ON in all three designed tests. This improvement is also put forward in the subgroups with fibrosis, for SL and DOM tests, compared to the subgroups of patients who did not developed fibrosis.

## Conclusion

Both rotation and fibrosis were found to increase exponentially after surgery before reaching a stabilization point around the eighteenth month. Interestingly, patients who developed fibrosis exhibited better functional results than the others.

