



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Titre : Répartition des taches au fond d'œil dans le mosaïcisme rétinien
—
Revue de la littérature

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 11 octobre 2013 à 16h
Au Pôle Formation
Par Emmanuel HALIMI

Jury

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE
Madame le Professeur Sylvie MANOUVRIER-HANU
Monsieur le Docteur Bernard PUECH

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Bernard PUECH

**Travail du Service d'Exploration Fonctionnelle de la Vision et Neuro-
Ophtalmologie**

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	- 15 -
2. RAPPELS	- 21 -
2.1. MOSAÏCISME	- 21 -
2.1.1. DEFINITIONS (15,16)	- 21 -
2.1.2. MOSAÏCISME FONCTIONNEL (OU EPIGENETIQUE)	- 22 -
2.1.2.1. INACTIVATION DE L'X OU PHENOMENE DE LYONISATION	- 22 -
2.1.2.2. MECANISMES D'ACTIVATION / INACTIVATION DES GENES	- 23 -
2.1.3. MOSAÏCISME GENOMIQUE (22,23).....	- 24 -
2.1.3.1. MOSAÏCISME CHROMOSOMIQUE	- 24 -
2.1.3.2. MOSAÏCISME POUR UNE MUTATION GENIQUE.....	- 25 -
2.2. HEREDITE (19)	- 25 -
2.2.1 TRANSMISSION MENDELIENNE.....	- 25 -
2.2.1.1 NOTIONS DE DOMINANCE ET DE RECESSIVITE.....	- 26 -
2.2.1.2 TRANSMISSION AUTOSOMIQUE	- 27 -
2.2.1.2.1 TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE	- 27 -
2.2.1.2.2 TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE	- 27 -
2.2.1.3 TRANSMISSION LIEE AU CHROMOSOME X	- 27 -
2.2.1.3.1 TRANSMISSION DOMINANTE LIEE AU CHROMOSOME X.....	- 28 -
2.2.1.3.2 TRANSMISSION RECESSIVE LIEE AU CHROMOSOME X.....	- 29 -
2.2.2 TRANSMISSION NON MENDELIENNE	- 29 -
2.3 EMBRYOLOGIE DE LA RETINE (23–26)	- 30 -
2.3.1 L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE	- 30 -
2.3.2 LA RETINE VISUELLE	- 31 -
2.3.2.1 LE NEURO-EPITHELIUM PRIMITIF	- 31 -
2.3.2.2 LES COUCHES NEUROBLASTIQUES INTERNE ET EXTERNE	- 32 -

2.3.2.3 LES COUCHES GRANULEUSES ET PLEXIFORMES	- 32 -
2.3.2.4 DIFFERENCIATION DES PHOTORECEPTEURS	- 33 -
2.3.2.4 CAS PARTICULIER DE LA MACULA	- 34 -
3. MATERIEL ET METHODE	- 36 -
3.1 PATHOLOGIES ETUDIEES.....	- 36 -
3.2. ETUDE RETROSPECTIVE DANS LE SERVICE D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA VISION ET NEURO-OPHTALMOLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE.	- 36 -
3.3 METHODES, CIRCONSTANCES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	- 37 -
3.4 REVUE DE LA LITTERATURE ET ANALYSE D'IMAGES	- 37 -
3.5 OBJECTIFS DE L'ETUDE	- 39 -
4. RESULTATS	- 40 -
4.1 AFFECTIONS DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRES SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME	- 40 -
4.1.1 HYPERTROPHIES CONGENITALES GROUPEES DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE	- 40 -
4.1.1.1 DESCRIPTION DES CAS	- 40 -
4.1.1.1.1 CAS N°1	- 40 -
4.1.1.1.2 CAS N°2	- 42 -
4.1.1.2 ANALYSE ICONOGRAPHIQUE DE LA LITTERATURE	- 43 -
4.1.2 TACHES BLANCHES ALBINOÏDES CONGENITALES GROUPEES DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE.....	- 44 -
4.1.2.1 DESCRIPTION DES CAS	- 44 -
4.1.2.1.1 CAS N°1	- 44 -
4.1.2.1.3 CAS N°2	- 46 -
4.1.2.1.4 CAS N°3	- 48 -
4.1.2.2 ANALYSE ICONOGRAPHIQUE DE LA LITTERATURE	- 50 -
4.1.3 ALBINISME OCULAIRE LIE AU CHROMOSOME X.....	- 51 -
4.1.3.1 DESCRIPTION DES CAS	- 51 -
4.1.3.1.1 CAS N°1	- 51 -
4.1.3.2 CAS N°2	- 53 -

4.1.3.2 ANALYSE ICONOGRAPHIQUE DE LA LITTERATURE	- 55 -
4.2 AFFECTIONS DES PHOTORECEPTEURS SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME: FEMMES VECTRICES DE RETINITE PIGMENTAIRE LIEE AU CHROMOSOME X	- 56 -
4.2.1 DESCRIPTION DES CAS.....	- 56 -
4.2.1.1 CAS N°1.....	- 56 -
4.2.1.2 CAS N°2.....	- 58 -
4.2.1.3 CAS N°3.....	- 60 -
4.2.1.4 CAS N°4.....	- 62 -
4.2.2 ANALYSE ICONOGRAPHIQUE DE LA LITTERATURE.....	- 64 -
5. DISCUSSION	- 65 -
5.1 AFFECTIONS DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE.....	- 65 -
5.1.1 AFFECTIONS DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME GENOMIQUE OU EPIGENETIQUE (HORS LYONISATION).....	- 65 -
5.1.1.1 HYPERTROPHIES CONGENITALES GROUPEES DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE [OMIM #233800].....	- 65 -
5.1.1.2 TACHES BLANCHES ALBINOÏDES CONGENITALES GROUPEES DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE	- 71 -
5.1.2 AFFECTIONS DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME GENOMIQUE : L'ALBINISME OCULAIRE LIE AU CHROMOSOME X [OMIM #300500]	- 75 -
5.1.3 ORIGINE DE LA TOPOGRAPHIE DES TACHES ET DES STRIES DANS LES MOSAÏCISMES AFFECTANT L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE	- 80 -
5.2 AFFECTIONS DES PHOTORECEPTEURS SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME : RETINITE PIGMENTAIRE LIEE A L'X.....	- 81 -
6. CONCLUSION	- 91 -
7. BIBLIOGRAPHIE	- 93 -

1. INTRODUCTION

Le mosaïcisme cellulaire n'est pas un concept nouveau. S'il s'agit de la coexistence d'au moins deux populations cellulaires différentes issues d'un même zygote au sein d'un même organisme, cela ne se traduit pas forcément par une maladie. L'exemple le plus parlant est le modèle animal, représenté par l'aspect strié du poisson-zèbre ou encore le pelage du zèbre ou du tigre (*figure 1*). Il s'agit là d'un mosaïcisme fonctionnel (donc sans altération de la séquence d'ADN) secondaire à l'activation/inactivation de certains gènes. Ce mécanisme d'activation/inactivation génique est également appelé mécanisme de Turing (1–3).



Figure 1 - Zèbres. Les stries de leur pelage suivent des lignes de migration cutanée.

En pathologie humaine, la traduction phénotypique du mosaïcisme la plus évidente et la première décrite est dermatologique. Ce concept a initialement été décrit par A. Blaschko en 1901 et développé ensuite par Happle à partir des années 1970.

Blaschko a remis en cause l'hypothèse prévalant à la fin du 19ème siècle voulant que les lésions cutanées pigmentées linéaires fussent liées aux métamères du système nerveux central (hypothèse qui leur valait le nom de naevus « zostérioriformes »). Cependant, ces lésions ne suivent pas un trajet métamérique, vasculaire ou lymphatique (4). C'est Happle qui le premier a émis l'hypothèse que l'origine de ces lésions pigmentées pourrait être embryonnaire et pouvait être la traduction d'un mosaïcisme (5,6).

Il fut le premier à se rendre compte que certains troubles de la pigmentation cutanée qui suivent ces lignes sont liés à une mosaïque cellulaire. Il fait partie des nombreux auteurs qui se sont attachés à étudier les mécanismes possibles de ce mosaïcisme génétique lié, entre autres, à des modifications épigénétiques (par inactivation aléatoire du chromosome X soit lyonisation, ou autosomique) (5–7) ou par mutation somatique embryonnaire précoce (8) (*figure 2*).

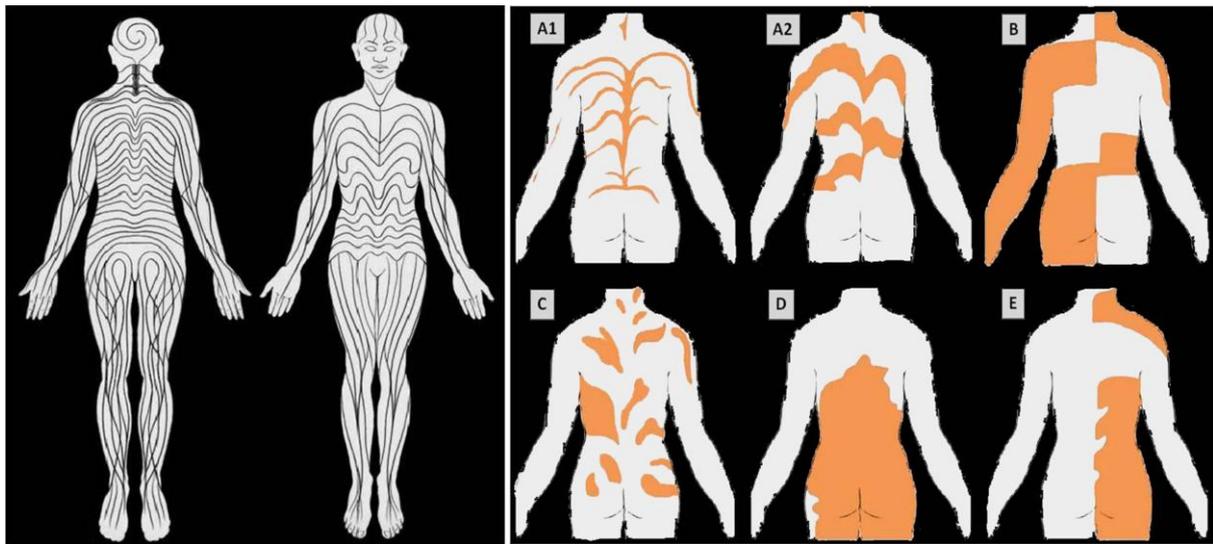


Figure 2 – Lignes cutanées de Blaschko selon Happle (à gauche) et de Happle (à droite).

A1 et A2 : type 1a et 1b - lignes de Blaschko, B : type 2 - modèle en échiquier, C : type 3 – modèle en phylloïde, D : type 4 – modèle en nappe, E : type 5 – modèle latéralisé.

Certains auteurs se sont ensuite attachés à trouver des traductions cliniques du mosaïcisme dans d'autres organes que la peau. C'est notamment le cas de H.D. Rott dès 1987 (9) qui s'intéresse à l'œil. Partant du postulat que ce concept pouvait logiquement s'appliquer à tout l'organisme, il a choisi d'étudier les femmes vectrices de pathologies liées au chromosome X afin de mettre en évidence des analogies avec des lignes Blaschko dans d'autres organes que la peau. C'est ainsi qu'il a décrit un phénomène de mosaïque au niveau de l'œil, des dents, des os et du cerveau dans un travail paru en 1999 (10).

Sur le plan dentaire, deux types d'amélogénèse imparfaite liée à l'X sont décrites. La première correspond à une hypomaturation de l'émail avec épaisseur normale mais minéralisation insuffisante (aspect de verre dépoli, marbré et opaque). La seconde

correspond à une aplasie de l'émail. Dans ces deux pathologies, les femmes conductrices peuvent présenter des dents d'aspect strié avec des anomalies partielles et segmentaires de l'émail.

Pour étayer son hypothèse au niveau osseux, H.D. Rott s'appuie sur l'Ostéopathie Striée avec Sclérose Crânienne (OSCS) [MIM #300373]. Il s'agit d'une dysplasie osseuse sclérosante dominante liée à l'X. Les femmes conductrices présentent une macrocéphalie, une fente palatine, de légères difficultés d'apprentissage, une sclérose des os longs et du crâne, ainsi que des stries longitudinales visibles sur les radiographies des os longs, du bassin et des omoplates. L'atteinte masculine se traduit généralement par une très forte mortalité fœtale ou néonatale. Les rares mâles survivants présentent, en plus de l'ostéodysplasie, des malformations cardiaques, intestinales et génito-urinaires. L'ostéosclérose des os du crâne et de la face conduit à une défiguration et à une invalidité secondaires à la compression des nerfs crâniens. Une ostéopathie striée est également souvent présente dans la maladie de GOLTZ-GORLIN (Hypoplasie dermique en aires [MIM #305600]), pathologie dans laquelle l'aspect strié de la trame osseuse a déjà été proposé comme manifestation de la lyonisation en 1977 (11). H.D. Rott suppose lui aussi que les stries linéaires fines parallèles à l'axe longitudinal des os tubulaires et les configurations en forme d'éventail dans l'os iliaque peuvent être une traduction du mosaïcisme dans la mesure où leur aspect diffère nettement de l'aspect normal de l'os trabéculaire.

Il n'existe à ce jour aucune analogie acceptée des lignes de Blaschko dans le cerveau. Seules des hypothèses ont pu être formulées notamment à partir du cas d'une patiente adulte atteinte d'Incontinentia Pigmenti [MIM 308300] présentant des défauts de myélinisation partielle. L'imagerie cérébrale retrouvait des zones de démyélinisation symétriques prolongées des deux hémisphères. Dans la mesure où la patiente présentait des stigmates dermatologiques de la maladie et où les résultats d'imagerie ne correspondaient à rien de connu, l'hypothèse retenue était celle d'un processus de mosaïcisme cellulaire lié à l'Incontinentia Pigmenti dans le cadre d'un phénomène de lyonisation. Un article récent s'appuie également sur l'observation de femmes vectrices d'Incontinentia Pigmenti pour proposer une analogie entre les lignes de Blaschko cutanées et le système nerveux central. Les auteurs justifient leur

hypothèse par l'observation d'une distribution radiaire des lésions impliquant tout le parenchyme de l'épendyme au cortex, et par le fait que la peau, le système nerveux central et les yeux partagent une origine embryonnaire commune (12).

Pour ce qui est de l'œil, deux pathologies ont retenu l'attention de Rott : l'albinisme oculaire lié à l'X et la cataracte liée à l'X. Il décrit, pour la cataracte congénitale liée à l'X, des cataractes partielles chez les femmes vectrices se traduisant par des opacités radiales ou segmentaires correspondant aux zones de prolifération de l'épithélium antérieur à partir de l'équateur vers le pôle postérieur (*figure 3*). Dans cette même publication, il fait état d'autres auteurs qui décrivent également des opacités de disposition similaire chez des femmes vectrices de chondrodysplasie ponctuée liée à l'X et de syndrome de Lowe.

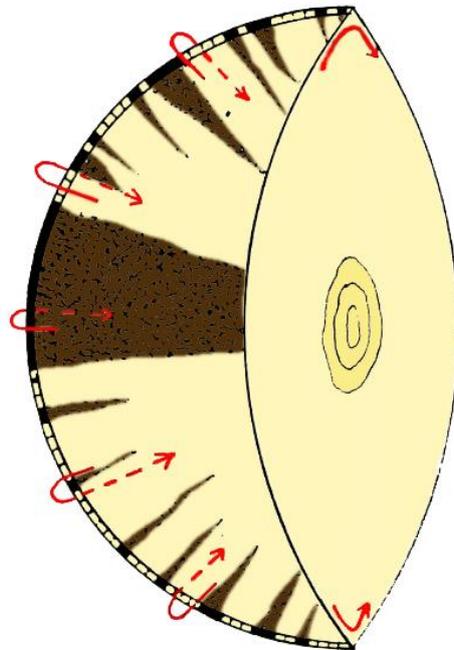


Figure 3 - Schéma de cristallin d'après Rott et Koniszewski.

Courants de prolifération de l'épithélium antérieur au niveau de l'équateur vers le pôle postérieur et formation d'opacités segmentaires chez les femmes vectrices de cataracte congénitale liée à l'X.

Pour étayer son propos, il s'est appuyé sur les travaux de Blaschko et de Lyon. Il décrit pour l'albinisme oculaire lié à l'X un aspect strié de la rétine alternant zones normales et zones dépigmentées. Ces stries ont une topographie particulière rayonnant depuis la papille vers la périphérie. Il fait état d'une mosaïque chez les

femmes vectrices de rétinite pigmentaire liée à l'X et de choroïdémie mais ne s'attache pas à décrire leurs caractéristiques topographiques.

D'autres auteurs tels que Meyer vont plus loin. En effet ce dernier suggère que les hypertrophies congénitales de l'épithélium pigmentaire ou dystrophies en « pattes d'ours brun » pourraient être secondaire à un mosaïcisme génomique. Les lésions seraient secondaires à une mutation génétique postzygotique survenue, dans une cellule, avant la quatrième semaine d'embryogenèse, date à laquelle se développe l'épithélium pigmentaire rétinien. Les clones de cellules dérivés de la cellule ayant subi la mutation initiale suivent alors un développement linéaire. L'auteur propose une analogie entre ces lignes et les lignes cutanées de Blaschko qui peuvent correspondre pour l'œil aux courants de migration cellulaire de l'épithélium pigmentaire lors de l'embryogénèse (13).

L'expression du mosaïcisme au niveau rétinien est complexe. En effet, la rétine est composée de plusieurs couches tissulaires qui peuvent chacune exprimer un mosaïcisme. Nous retiendrons principalement pour ce travail la couche de l'épithélium pigmentaire et celle des photorécepteurs. Si l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs prolifèrent et migrent depuis la papille jusqu'à la périphérie rétinienne, leur processus de différenciation ne débute pas au même endroit du fond d'œil. En effet, celui de l'épithélium pigmentaire se fait depuis la papille jusqu'à la périphérie alors que le processus de différenciation des photorécepteurs débute au niveau de la rétine centrale pour s'étendre vers la périphérie. C'est en partant de ce postulat que nous nous sommes attachés à décrire la répartition des taches au fond d'œil dans le mosaïcisme rétinien. Pour l'épithélium pigmentaire, nous décrivons les affections suivantes : Hypertrophies Congénitales Groupées de l'Epithélium Pigmentaire (HCGEP), Taches Albinotiques Groupées Congénitales de l'Epithélium Pigmentaire (TAGCEP) et femmes conductrices d'Albinisme Oculaire lié à l'X (XLOA). Pour les photorécepteurs, nous décrivons le cas des femmes conductrices de Rétinite Pigmentaire liée à l'X (XLRP).

La littérature, riche en travaux sur le mosaïcisme des femmes vectrices de pathologies liées au chromosome X, l'est nettement moins sur le mosaïcisme génomique ou non secondaire à la lyonisation. D'autre part, elle propose assez peu

d'iconographies s'attachant à préciser la répartition des anomalies du fond d'œil secondaires à ce mosaïcisme. Les derniers travaux réalisés sur le sujet ont été proposés par B. Puech lors d'une présentation orale au rapport annuel des Bulletins des Sociétés d'Ophtalmologie de 2012 (14).

Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à décrire les variations de la distribution des taches rétiniennes dans le mosaïcisme selon les probables couches tissulaires impliquées. Afin de préciser ces particularités topographiques, nous nous sommes appuyés sur l'embryogénèse, les hypothèses physiopathologiques développées à partir de la littérature et de notre propre expérience. Nous avons ensuite abordé le diagnostic différentiel de ces affections en proposant une analyse systématisée du fond d'œil. Nous avons également décrit les complications anatomiques et fonctionnelles liées à la variabilité d'expression du mosaïcisme cellulaire.

2. RAPPELS

2.1. MOSAÏCISME

2.1.1. DEFINITIONS (15,16)

On dit qu'il y a mosaïcisme lorsque l'on a, chez un même individu, provenant donc d'un zygote unique, au moins deux populations cellulaires exprimant un matériel génétique différent. Ce phénomène s'explique par la survenue post-zygotique d'une mutation ou inactivation génique dans une ou plusieurs cellules pluripotentes (figure 4). Il peut affecter toutes les lignées cellulaires.

En cas d'atteinte de lignée germinale (mosaïque germinale), il existe, au niveau des gonades, une double population de cellules germinales, l'une mutée, l'autre sauvage. Par définition, la mutation est absente des cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera donc pas chez le parent porteur. En revanche, elle est susceptible de s'exprimer chez la descendance. Ce concept est d'une grande importance en conseil génétique puisqu'il signifie que des parents indemnes peuvent avoir plus d'un enfant porteur d'une apparente *néo*-mutation.

En cas d'atteinte de la lignée somatique (mosaïque somatique), le patient exprimera la maladie de manière très variable selon le pourcentage de cellules atteintes et les tissus concerné. Le risque de transmission à la descendance est, lui aussi, très variable, dépendant du pourcentage de cellules germinales concernées. L'enfant qui hériterait de l'affection serait atteint de manière homogène (et non en mosaïque), donc le plus souvent beaucoup plus sévèrement.

Deux grands mécanismes de mosaïcisme sont décrits notamment à partir de pathologies dermatologiques :

- *mosaïcisme fonctionnel* ou *épigénétique*, résultant de changements dans l'expression des gènes se transmettant d'une génération cellulaire à l'autre. Ils n'entraînent pas d'altération de la séquence d'ADN.
- *mosaïcisme génomique*, secondaire à une altération *de novo* de la séquence d'ADN et responsable d'un organisme génétiquement hétérogène.

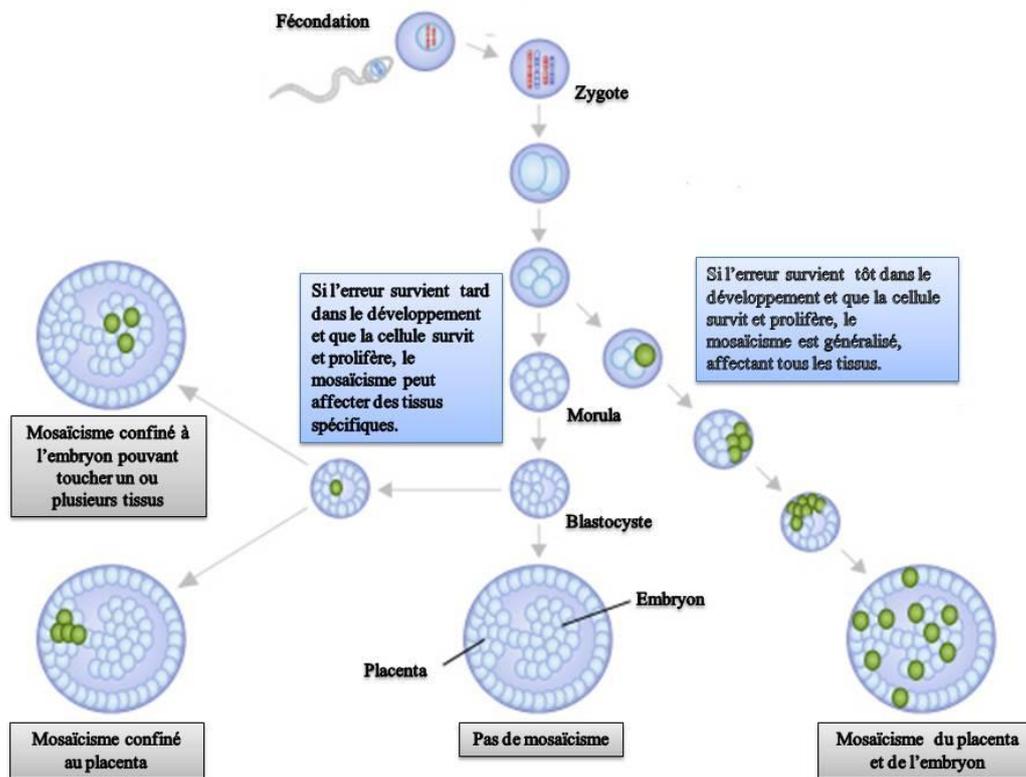


Figure 4 - Schéma de mécanisme de survenue d'un mosaïcisme (hors lyonisation) traduit et modifié à partir de ©Clinical Tool, Inc.

2.1.2. MOSAÏCISME FONCTIONNEL (OU EPIGENETIQUE)

2.1.2.1. INACTIVATION DE L'X OU PHENOMENE DE LYONISATION

Dans son article paru dans *Nature* en avril 1961 (17), Mary Lyon développe l'hypothèse initialement proposée en 1960 par Ohno et Hauschka (18,19) de l'inactivation aléatoire du chromosome X. Dans ce travail, ne s'intéressant pas à l'Homme mais à la souris, elle rassemble les travaux antérieurs dont l'importance n'avait pas été pleinement reconnue et permet ainsi d'aller plus loin en matière de recherche clinique et expérimentale. Cette hypothèse se base sur 3 points fondamentaux :

- Chaque cellule de mammifère femelle possède un seul chromosome X actif.
- Cette inactivation a lieu au début de la vie embryonnaire.
- L'inactivation de l'X d'origine maternelle ou paternelle, est aléatoire.

En juin 1962, Mary Lyon publie un second article dans l'*American Journal Of Human Genetics* (20). Elle y développe son hypothèse de manière plus complète en se concentrant sur les pathologies humaines dont la transmission est liée à l'X. Ce travail est basé en grande partie sur la génétique humaine et la littérature médicale. Il reprend 16 maladies, dont la transmission est liée à l'X. Il a permis d'observer dans certaines de ces maladies certains traits «chinés» semblables à ceux rencontrés dans le modèle murin. C'est particulièrement le cas pour les troubles liés à l'X impliquant l'œil (albinisme, choroïdérémie et rétinite pigmentaire) et la peau (dysplasie ectodermique anhidrotique). En effet, une expression variable de la maladie était retrouvée chez les hétérozygotes, ce qui est en faveur d'une inactivation aléatoire d'un chromosome X. Cette hypothèse a depuis été confirmée par de nombreux travaux.

Ainsi, chaque femme est porteuse d'une mosaïque fonctionnelle pour les gènes portés par le chromosome X. Ce phénomène de lyonisation ne concerne que 85% des gènes portés par le chromosome X (21). Il permet aux femmes hétérozygotes de survivre aux pathologies létales dominante liées à l'X. Il leur permet également d'exprimer partiellement les pathologies récessives liées à l'X.

2.1.2.2. MECANISMES D'ACTIVATION / INACTIVATION DES GENES

C'est en 91, que la découverte du gène *Xist* (effecteur majeur de l'inactivation du chromosome X), a permis de comprendre le mécanisme de la lyonisation. *Xist* s'exprime soit sur l'X paternel, soit sur l'X maternel, de façon apparemment aléatoire, et gouverne la synthèse d'un ARN-*Xist* de 19 kilobases (X inhibitory specific transcript). Ce transcrit non codant est produit en grande quantité et tapisse de proche en proche le chromosome X dont il est issu (action en cis), le rendant ainsi presque entièrement inactif en interdisant l'accès à la machinerie transcriptionnelle. Rapidement l'action de *Xist* est relayée par les modifications épigénétiques de l'X inactivé (méthylation).

La méthylation / déméthylation de l'ADN est en effet un des mécanismes de modification épigénétique de l'expression de l'ADN. Son rôle n'est pas limité à

l'inactivation de l'X, il est aussi essentiel dans l'empreinte parentale (expression différentielle de certaines régions du génome selon leur origine parentale – on parle de régions « soumises à empreinte »). Ce sont les cytosines, quand elles sont associées à une Guanine dans un doublet CpG, qui sont concernées par cette méthylation. La méthylation de l'ADN, associée à diverses modifications des histones qui composent les nucléosomes (acétylation, dé-acétylation) modifie l'architecture de la fibre de chromatine, empêchant l'accès des facteurs de transcription. Elle est donc responsable d'une répression transcriptionnelle (3,23,24,16).

Enfin une répression de la transcription peut être induite par les « transposons ». Ces éléments transposables sont des séquences répétées d'ADN capables de se déplacer dans le génome par transposition et de provoquer des modifications (mutations ou polymorphismes non délétères (19)) des gènes à proximité desquels ils se sont insérés, ou de leurs séquences régulatrices. Par leur action ils sont des acteurs essentiels de la diversité de la structure et de l'évolution des génomes. L'inactivation ainsi induite peut varier selon les lignées cellulaires avec pour conséquence un état de mosaïque. Ce mosaïcisme épigénétique est à l'origine de l'aspect tigré du pelage de certains animaux (tigres, zèbres, chats, chiens, etc) (1–3).

2.1.3. MOSAÏCISME GENOMIQUE (22,23)

Il peut être chromosomique ou génique.

2.1.3.1. MOSAÏCISME CHROMOSOMIQUE

Les premiers types de mosaïque décrits l'ont été au niveau chromosomique. Le défaut de séparation des chromosomes est ici post-méiotique. Chez le patient on retrouvera, en proportions variables, des cellules dont le nombre de chromosomes est normal et des cellules aneuploïdes (nombre de chromosome anormal). En fonction de leurs proportions respectives la symptomatologie peut être plus ou moins atténuée. Ce type de mosaïque est par exemple rencontré dans le syndrome de Turner (45,X/46,XX).

2.1.3.2. MOSAÏCISME POUR UNE MUTATION GENIQUE

On distingue là encore deux types de mécanisme.

Le type 1 consiste en une mutation *de novo* post-zygotique survenant au cours de l'embryogénèse sur un allèle d'un gène par ailleurs normal chez le sujet atteint. Dès lors, la proportion de cellules mutées est peut-être très variable d'un patient à l'autre et, chez le même patient, selon les tissus concernés.

Le type 2 consiste en une perte d'hétérozygotie. Dans ce cas, il existe, dans un gène, une mutation germinale (en général non symptomatique à l'état hétérozygote) sur un allèle, mais également une mutation post-zygotique (somatique) sur l'autre allèle. La pathologie apparaît alors au niveau du contingent cellulaire porteur des deux mutations.

Enfin de manière exceptionnelle, une mutation dite « révertante » (« reverse mutation ») peut restaurer dans un contingent cellulaire la fonction d'un gène initialement défectueux.

2.2. HEREDITE (19)

On distingue deux grands types de transmission génétique : *mendélienne* et *non mendélienne*.

2.2.1 TRANSMISSION MENDELIIENNE

Il s'agit de la forme la plus connue de transmission génétique dont les lois ont été découvertes par Gregor Mendel au XIX^e siècle. Une maladie dite mendélienne désigne ainsi une maladie génétique monofactorielle, ou monogénique.

Elle peut être homogène (le gène impliqué est le même chez tous les patients) ou hétérogène (le gène impliqué peut être différent d'un patient à l'autre).

Il existe quatre modes de transmission décrits pour les maladies mendéliennes : autosomique, récessive ou dominante, et liée au chromosome X, récessive ou dominante.

Ces maladies mendéliennes présentent également des caractéristiques que l'on a l'habitude de décrire ainsi :

- un génotype muté sans traduction clinique ou biologique de la maladie définit une *pénétrance incomplète*.
- si un génotype muté s'exprime différemment d'un sujet à l'autre, on parle d'*expressivité variable*.

2.2.1.1 NOTIONS DE DOMINANCE ET DE RECESSIVITE

Ces notions définissent les relations entre les deux allèles situés sur un même locus sur les chromosomes homologues. Soient les allèles A et B : trois cas de figure sont alors possibles :

- L'allèle A est *dominant* sur l'allèle B qui est *récessif* : les phénotypes associés au génotype homozygote AA et hétérozygote AB sont identiques.

- Les allèles A et B sont *semi-dominants* : le phénotype d'un sujet AB est intermédiaire entre ceux résultant de AA et de BB.

- Les allèles A et B sont *co-dominants* : le phénotype d'un sujet AB exprime à la fois ce qui est observé pour les génotypes AA et BB.

2.2.1.2 TRANSMISSION AUTOSOMIQUE

Les gènes impliqués sont localisés sur les autosomes. La maladie atteindra alors les enfants des deux sexes, avec des manifestations le plus souvent analogues et pourra être transmis par les parents des deux sexes.

2.2.1.2.1 TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

L'allèle muté responsable de la maladie est dominant sur l'allèle "sauvage". C'est pourquoi la maladie s'exprime chez le sujet hétérozygote. Ces maladies touchent les deux sexes avec la même fréquence. D'autre part, les deux sexes sont susceptibles de transmettre la maladie à leur descendance (les transmissions père-fils sont pathognomoniques) avec un risque de 50%. On observe sur les arbres généalogiques une transmission verticale sur plusieurs générations.

2.2.1.2.2 TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE

L'allèle muté responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage. C'est pourquoi la maladie s'exprime uniquement chez les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites alors que les sujets hétérozygotes sont sains. Là encore, ces maladies touchent les deux sexes sans distinction et donc avec la même fréquence. Le risque de transmission à la descendance pour un couple de porteurs sains est de 25% à chaque grossesse. On observe sur les arbres généalogiques une répartition horizontale des sujets atteints (fratries).

2.2.1.3 TRANSMISSION LIEE AU CHROMOSOME X

Si les femmes possèdent deux chromosomes X et donc deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur ce chromosome, les hommes n'en possèdent quant à eux qu'un seul et donc qu'un seul exemplaire de ces gènes. Ils sont dits hémizygotés pour le chromosome X.

Le risque de transmission diffère selon que le chromosome X est transmis par le père ou la mère :

- le père va transmettre son unique chromosome X muté à toutes ses filles. Au contraire, comme il ne transmet jamais son chromosome X à ses fils, il n'existe pas de transmission père-fils.
- les mères hétérozygotes ont un risque de 50% de transmettre l'X muté, et ce quel que soit le sexe de la descendance.

Dès lors, il n'existe pas de notion de dominance ou de récessivité chez les individus de sexe masculin. On rencontre chez eux deux cas de figure :

- soit le gène est muté et l'individu est atteint,
- soit le gène est normal et l'individu est sain.

En revanche, la question se pose chez les individus de sexe féminin :

- soit la maladie est exprimée quand un seul gène est muté et donc la transmission est dominante liée à l'X,
- soit la maladie s'exprime uniquement si les deux exemplaires sont mutés et la transmission est alors récessive liée à l'X.

2.2.1.3.1 TRANSMISSION DOMINANTE LIEE AU CHROMOSOME X

L'allèle morbide se comporte ici comme un caractère dominant et la maladie se manifeste chez les garçons hémizygotes comme chez les filles hétérozygotes. En revanche, le plus souvent, ces dernières expriment la maladie de manière moindre que les garçons hémizygotes, chez lesquels l'affection est souvent léthale.

2.2.1.3.2 TRANSMISSION RECESSIVE LIEE AU CHROMOSOME X

L'allèle morbide se comporte ici comme un caractère récessif et la maladie ne se manifeste que chez les sujets de sexe masculin, hémizygotés pour le chromosome X. Cependant, si les femmes hétérozygotes ne sont pas atteintes de la maladie, elles en sont « *conductrices* » en ce sens qu'elles sont susceptibles de transmettre l'allèle morbide à leur descendance avec les risques suivants :

- un garçon sur deux est atteint
- une fille sur deux est « conductrice ».

Les sujets mâles atteints s'observeront uniquement dans la lignée maternelle. En revanche, si un père atteint se reproduit, aucun de ses enfants n'est malade (il n'existe pas de transmission père-fils) mais toutes ses filles sont « conductrices ».

Cependant, le phénomène de « Lyonisation » rend compte de la variabilité d'expression observée chez les femmes conductrices allant de simples anomalies biologiques à de rares manifestations cliniques plus ou moins sévères. Il n'est donc pas possible de dépister toutes les femmes conductrices par la clinique ou la biologie, puisque, si l'X muté est préférentiellement inactivé, elles seront totalement asymptomatiques. Seule la biologie moléculaire permet ce dépistage qui est essentiel au conseil génétique (17,20,21).

2.2.2 TRANSMISSION NON MENDELIENNE

D'une manière générale, l'hérédité non mendélienne fait référence aux affections ne répondant pas aux règles de transmission mendélienne. Sans tenir compte des facteurs dits environnementaux ayant un rôle dans l'hérédité non mendélienne, cette dernière regroupe un certain nombre de mécanismes tels que :

- L'hérédité mitochondriale (cytoplasmique), exclusivement maternelle puisque l'ADN mitochondrial est transmis au sein des mitochondries dans le cytoplasme ovocytaire.

- L'anticipation (survenue plus précoce de la maladie au fil des générations et parfois aggravation), liée à un mécanisme moléculaire particulier l'expansion de répétitions trinuécléotidiques,

- L'empreinte parentale (expression d'un gène dépendant de son origine parentale - maternelle ou paternelle), responsable de l'expression différente d'un allèle muté selon qu'il est hérité du père ou de la mère, et ce quelque soit le sexe de l'enfant malade.

2.3 EMBRYOLOGIE DE LA RETINE (23-26)

La différenciation de la rétine débute dès la 4^{ème} semaine alors que la vésicule optique s'invagine pour former la cupule optique. La paroi externe de cette dernière, monocellulaire, donnera naissance à l'épithélium pigmentaire. Sa paroi interne comprend deux couches : une couche nucléée germinative externe et une couche anucléée marginale interne. Cette paroi interne va s'épaissir par mitoses successives pour constituer la membrane visuelle. La rétine va donc dériver de la plus grande partie du neuro-ectoderme de la cupule optique.

2.3.1 L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE

L'épithélium pigmentaire va donc naître de la paroi interne de la vésicule optique. Il s'agit d'une couche monocellulaire, apparaissant initialement prismatique dans les premières semaines, puis devenant ensuite cubique. Sa prolifération et sa différenciation se font de manière centrifuge, depuis l'ébauche du nerf optique vers la périphérie de la rétine en devenir. C'est la première structure de l'organisme à être pigmentée. En effet, les grains de mélanine vont faire leur apparition dans le cytoplasme de ces cellules dès la 4^{ème} semaine et la mélanogénèse va se poursuivre jusqu'au 6^{ème} mois (de manière intense les quatre premiers mois de la vie intra-utérine). Les divisions se faisant sur un seul plan, la croissance de cet épithélium ne se fera pas en épaisseur mais en surface, grâce à une activité mitotique intense lui

donnant un aspect pluristratifié. Cette dernière va être intense jusqu'à la 8^{ème} semaine, date à laquelle l'épithélium pigmentaire est aisément identifiable.

A partir de la 6^{ème} semaine va commencer à se développer la membrane de Bruch. Si cette dernière et l'épithélium sont solidaires, son origine reste double, ectodermique et mésodermique, puisqu'elle naît également de la choroïde. Elle devient bien individualisable à compter du 6^{ème} mois.

C'est également vers le 6^{ème} mois que l'épithélium pigmentaire acquiert l'aspect qu'il gardera à l'âge adulte.

2.3.2 LA RETINE VISUELLE

Le développement de la rétine visuelle est illustré dans la *figure 5*. Elle se différencie dès la 4^{ème} semaine mais cette différenciation s'accélère à la 6^{ème} semaine de gestation alors que la fente colobomique est presque complètement fermée. Les principaux éléments de sa morphogénèse vont survenir au cours des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} mois pour se poursuivre jusqu'à la naissance et après.

Schématiquement, si sa prolifération se fait de manière centrifuge depuis l'ébauche du nerf optique jusqu'à la périphérie rétinienne, la formation de ce neuro-épithélium va suivre classiquement deux grands principes :

- la différenciation et le processus évolutifs se font depuis la rétine centrale (région maculaire) vers la périphérie de ce qui sera le globe oculaire.
- les différents éléments nerveux vont se différencier de la profondeur vers la superficie. On pourra ainsi identifier les cellules ganglionnaires avant les photorécepteurs.

2.3.2.1 LE NEURO-EPITHELIUM PRIMITIF

Initialement, dès la quatrième semaine, le neuro-épithélium primitif est formé d'un épithélium identique à celui qui tapisse les cavités cérébrales primitives. Il va suivre

les mêmes étapes de différenciation que ce dernier. Comme cité précédemment, Il est composé de 2 couches monocellulaires, appelées membranes neuroblastiques externe et interne :

- une couche nucléée externe : couche germinative
- une couche anucléée interne : voile marginal.

Les premières couches rétinienne vont s'agencer non pas par migration cellulaire mais par migration des noyaux dans le cytoplasme. Lors des mitoses, les cellules filles migrent vers la couche qui leur est destinée de telle sorte que la partie la plus externe du feuillet rétinien reste la plus riche en mitose. En revanche, les cellules se différencient plus ou moins tôt, après plus ou moins de divisions, en fonction de leur couche définitive.

2.3.2.2 LES COUCHES NEUROBLASTIQUES INTERNE ET EXTERNE

Entre la sixième semaine et le troisième mois, les noyaux de la couche germinative vont migrer vers le voile marginal et former la couche neuroblastique (ou couche nucléaire) interne, la couche germinative devenant ainsi la couche neuroblastique (ou couche nucléaire) externe. Ces deux couches sont séparées par une couche transitoire anucléée appelée couche transitoire de Chievitz. Le voile marginal restant va prendre le nom de voile marginal secondaire.

Dès le début de ce processus, les deux couches ont des caractéristiques nucléaires différentes.

2.3.2.3 LES COUCHES GRANULEUSES ET PLEXIFORMES

La couche neuroblastique externe va se diviser à compter du 4^{ème} mois. Les précurseurs des photorécepteurs vont dériver de la partie la plus externe de ce clivage. La partie la plus interne quant à elle sera à l'origine des cellules horizontales et des cellules bipolaires, formant ainsi la couche plexiforme externe.

A cette même époque, le voile marginal secondaire va être envahi par les fibres optiques issues des cellules ganglionnaires. Ces cellules sont séparées de la couche granuleuse interne par la couche plexiforme interne. La couche granuleuse interne est constituée, en profondeur, des cellules de Müller et des cellules amacrines (issues de la couche neuroblastique interne), et, en superficie, des noyaux des cellules horizontales et bipolaires, séparées des photorécepteurs par la couche plexiforme interne.

2.3.2.4 DIFFERENCIATION DES PHOTORECEPTEURS

La différenciation des photorécepteurs débute au quatrième mois. La future couche granuleuse externe n'est alors qu'une unique rangée de noyaux sphériques pâles. Au cours de cette différenciation, des prolongements des cellules de Müller vont s'insinuer entre les cônes et les bâtonnets. Ces trois types de cellules sont liés entre eux par des jonctions serrées formant la membrane limitante externe.

La ciliogenèse débute à la treizième semaine. Les noyaux les plus externes de la couche nucléaire externe envoient alors des expansions cytoplasmiques. La formation d'un cil (formé de microtubules) provoque une invagination progressive de la membrane cytoplasmique autour de lui ainsi que la formation de vésicules aplaties dites vésicules ciliaires à l'origine des disques de l'article externe des photorécepteurs.

La synaptogenèse débute dès la formation des couches plexiformes alors que les différentes couches cellulaires ne sont pas encore fonctionnelles. Les synapses se développent donc dès la neuvième semaine. Même si leur maturation est tardive, la rétine est le seul organe où les synapses apparaissent si tôt.

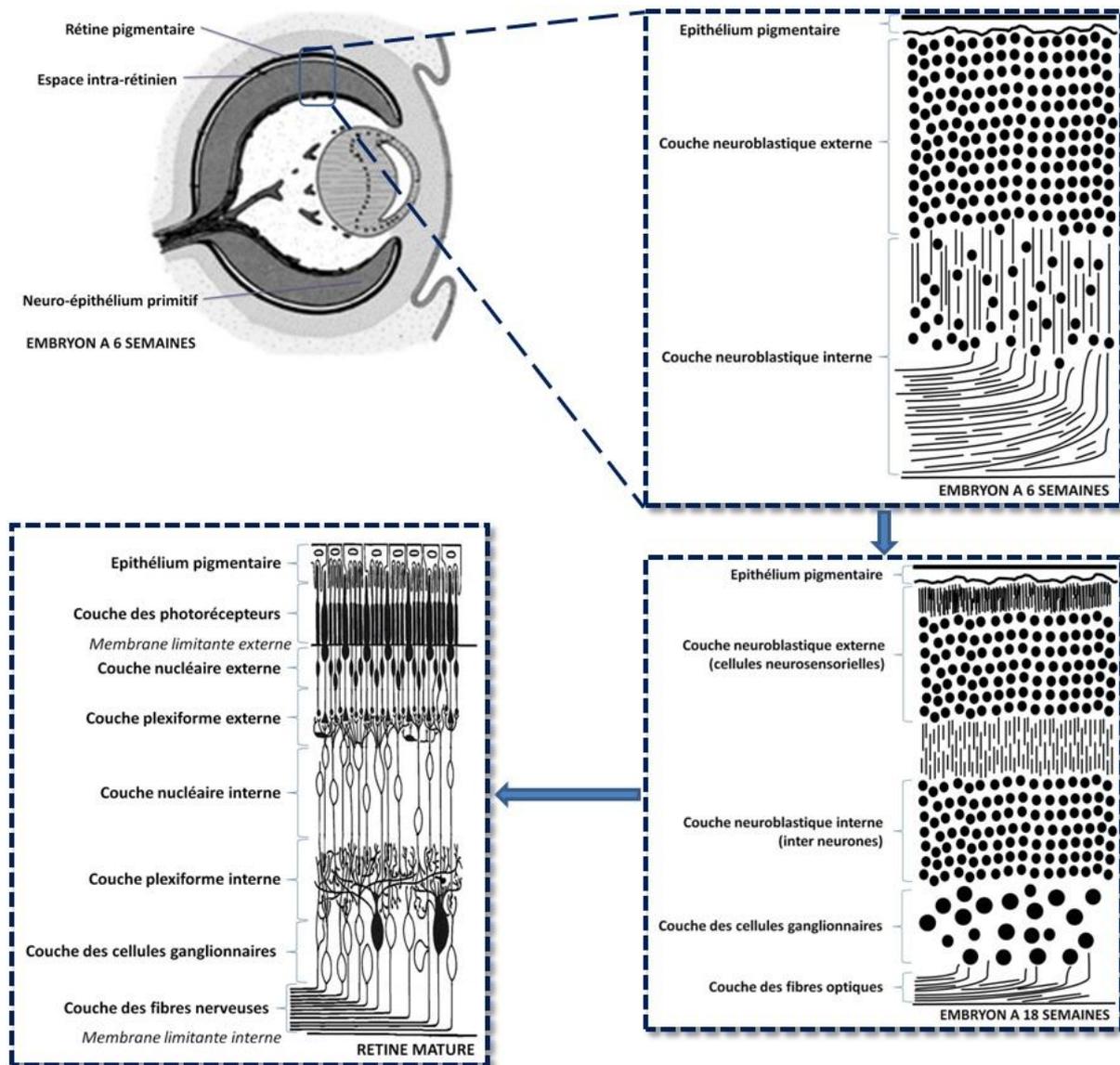


Figure 5 - Différenciation de la rétine visuelle (inspiré de Mann et Schoenwolf et al)

2.3.2.4 CAS PARTICULIER DE LA MACULA

Si l'aire maculaire présente un processus de différenciation similaire au reste de la rétine jusqu'au troisième mois, elle va ensuite présenter des caractères évolutifs propres. En effet, il existe une persistance de la couche de Chievitz. Les cellules ganglionnaires se disposent en six à huit couches au lieu d'une couche monocellulaire. Enfin, les cônes se concentrent jusqu'à exclusion des bâtonnets de la zone maculaire. Ces particularités font qu'au sixième mois, il existe une voussure et non une dépression rétinienne centrale. L'amincissement progressif de cette zone

se fait à partir du septième mois. Il existe en effet à partir de ce moment un rejet latéral progressif des cellules ganglionnaires puis des éléments de la couche granuleuse interne. A la naissance, il existe une dépression fovéolaire mais il persiste à ce niveau des cellules ganglionnaires et des éléments de la couche granuleuse interne. Il existe également un épaissement des berges secondaires à l'accumulation des cellules ganglionnaires et à la formation de la couche de Henle à partir de la couche plexiforme externe. La macula prend son aspect définitif au quatrième mois après la naissance.

3. MATERIEL ET METHODE

3.1 PATHOLOGIES ETUDIEES

Nous avons choisi d'étudier les pathologies secondaires à un mosaïcisme de l'épithélium pigmentaire ou des photorécepteurs.

Parmi les différentes affections congénitales touchant l'épithélium pigmentaire, nous avons séparé ces dernières en deux groupes distincts : pathologies secondaires à un mosaïcisme génomique ou épigénétique hors lyonisation et pathologies secondaires à un mosaïcisme fonctionnel par inactivation de l'X. Nous appelons le premier groupe d'affections « Taches Congénitales de l'Epithélium Pigmentaire ». Il regroupe les pathologies suivantes :

- Dystrophies en « pattes d'ours brun » ou Hypertrophies Groupées Congénitales de l'Epithélium Pigmentaire.
- Dystrophies en « pattes d'ours polaire » ou Taches Albinotiques Groupées Congénitales de l'Epithélium Pigmentaire.

Le groupe d'affections secondaires à un phénomène de lyonisation compte uniquement les femmes vectrices de l'Albinisme lié à l'X.

Nous décrivons, dans les pathologies secondaires à un mosaïcisme rétinien des photorécepteurs, les femmes vectrices de Rétinite Pigmentaire liée l'X, donc liée à un mosaïcisme fonctionnel par inactivation de l'X.

3.2. ETUDE RETROSPECTIVE DANS LE SERVICE D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA VISION ET NEURO-OPHTALMOLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE.

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, réalisée entre 1994 et 2013 dans le service d'Exploration Fonctionnelle de la Vision et Neuro-Ophtalmologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, sur tous les dossiers codés et documentés pour les pathologies détaillées ci-dessus.

3.3 METHODES, CIRCONSTANCES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES

La méthode diagnostique a été différente selon l'affection en cause.

Pour le groupe nosologique des « Taches Congénitales de l'Epithélium Pigmentaire », le diagnostic était fait devant trois situations différentes :

- Examen ophtalmologique de routine.
- Plainte fonctionnelle du patient liée à d'éventuelles complications.
- Patient adressé pour avis diagnostique.

Dans le cas des pathologies liées à un mosaïcisme épigénétique (pathologies liées à l'X : albinisme et rétinite pigmentaire), le diagnostic était initialement posé, chez un garçon atteint, grâce à la clinique et aux examens complémentaires adaptés, ou dans le cadre du conseil génétique. Les mères étaient ensuite examinées et bénéficiaient des mêmes examens complémentaires (sauf génétiques) en fonction de l'aspect retrouvé au fond d'œil. Il est arrivé que le diagnostic soit fait tardivement devant des plaintes fonctionnelles de ces patientes liées à des complications du mosaïcisme rétinien. Lorsque cela était possible, ces patientes étaient suivies afin de déceler une éventuelle évolution, voire complication de la maladie.

3.4 REVUE DE LA LITTERATURE ET ANALYSE D'IMAGES

D'autre part, nous avons réalisé une revue de la littérature dans la base de données Medline en reprenant de façon non exhaustive les cas décrits d'Hypertrophies Groupées Congénitales de l'Epithélium Pigmentaire, de Taches Albinotiques Groupées Congénitales de l'Epithélium Pigmentaire et de femmes vectrices d'Albinisme lié à l'X et de Rétinite Pigmentaire liée à l'X.

Pour chacune de ces affections, les critères de recherche étaient les suivants :

- Hypertrophies Groupées Congénitales de l'Epithélium Pigmentaire

- En amas, Dystrophie en « pattes d'ours » : « Congenital Grouped Pigmentation of the Retina », « Grouped Retinal Pigment Epithelium Lesions », « Grouped Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment » and « Bear Tracks ».
- En éclaboussures, pigmentées ou albinotiques : « Albinotic spots », « Albinotic retinal spots », « Grouped albinotic spots », « Polar Bear Tracks » and « Fleck retina of Kandori »
- Femmes vectrices d'Albinisme lié à l'X : « X-linked Ocular Albinisme » AND « Carrier » OR « Female Carrier », « Nettleship-Falls Ocular Albinisme » AND « Carrier » OR « Female Carrier » et « Sex-linked Ocular Albinisme » AND « Carrier » OR « Female Carrier ».
- Femmes vectrices de Rétinite Pigmentaire liée à l'X : « X-linked Retinitis Pigmentosa » AND « Carrier » OR « Female Carrier », « Sex-linked Retinitis Pigmentosa » AND « Carrier » OR « Female Carrier » et « Tapetal-like Raflex ».

Nous avons réalisé cette recherche sur les articles de langue française ou anglaise depuis le premier article référencé sur Medline jusqu'à nos jours. Nous nous sommes limités aux travaux accessibles par le Service Commun de Documentation de l'Université Lille 2, la Bibliothèque du service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Claude Huriez, la Bibliothèque de la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild et la Bibliothèque Inter-Universitaire de Médecine.

Pour l'étude iconographique, les critères d'inclusion étaient la présence d'une iconographie exploitable, définie par la visualisation sur une même image des lésions et du pôle postérieur (papille et fovéa). Les iconographies pouvaient être de différentes natures : rétinophotographies (filtres ou couleur), clichés en autofluorescence et angiographies à la fluorescéine et/ou au vert d'indicyanine. Les reproductions schématiques du fond d'œil dans les publications anciennes étaient également retenues. Étaient exclus les articles autres que francophones ou anglophones et dont l'iconographie n'était pas exploitable.

3.5 OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude compte plusieurs objectifs :

- Faire un état des lieux de la littérature quant à la répartition des taches au fond d'œil dans le mosaïcisme rétinien et de comparer cette répartition à celle observée dans les cas que nous rapportons.
- Expliquer cette topographie caractéristique à partir d'hypothèses physiopathologiques basées sur la clinique, l'embryologie, la génétique et l'histopathologie.
- Proposer une approche systématisée de l'analyse du fond d'œil et ainsi permettre, lors d'un examen ophtalmologique de routine, une orientation rapide vers ces pathologies.

4. RESULTATS

4.1 AFFECTIONS DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRES SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME

4.1.1 HYPERTROPHIES CONGENITALES GROUPEES DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE

4.1.1.1 DESCRIPTION DES CAS

4.1.1.1.1 CAS N°1

Patient de 24 ans consultant pour découverte fortuite de lésions pigmentées de son œil droit dans le cadre d'un examen ophtalmologique de routine faisant suspecter une polyadénomatose familiale. Il ne présente aucun antécédent personnel ou familial.

L'acuité visuelle est chiffrée à 10/10^{ème} P1,5 aux deux yeux avec correction optique adaptée. La tension intraoculaire ainsi que l'examen en lampe à fente sont normaux à droite comme à gauche.

L'examen du fond d'œil (figure 6) retrouve 10 plages temporales d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire associées à de multiples lésions nasales hypertrophiques de l'épithélium pigmentaire. Il met également en évidence un discret remaniement hypopigmenté de la macula. Le fond d'œil de l'œil gauche est strictement normal.

Les clichés en autofluorescence mettent en évidence à droite une hypoautofluorescence marquée des taches hyperpigmentées associée à une hyperautofluorescence du remaniement hypopigmenté maculaire (figure 7). Ils sont sans particularité à gauche.

L'OCT maculaire ne retrouve pas d'anomalie. En revanche, on observe sur les coupes passant par une lésion hyperpigmentée un épaissement focal de la ligne de l'épithélium pigmentaire et de la ligne des photorécepteurs. Il existe également au niveau de la lésion une hyper-réflexivité de la ligne ellipsoïde. Les couches sus-jacentes ainsi que la membrane de Bruch sont intègres (figure 8). L'examen du champ visuel est normal aux deux yeux séparément et en binoculaire.

Le patient a été suivi dans le service pendant quatre ans durant lesquels les lésions sont restées stables tant sur le plan anatomique que sur le plan fonctionnel.

En conclusion, le patient présente des lésions évocatrices de dystrophie en « pattes d'ours brun » unilatérales droites.

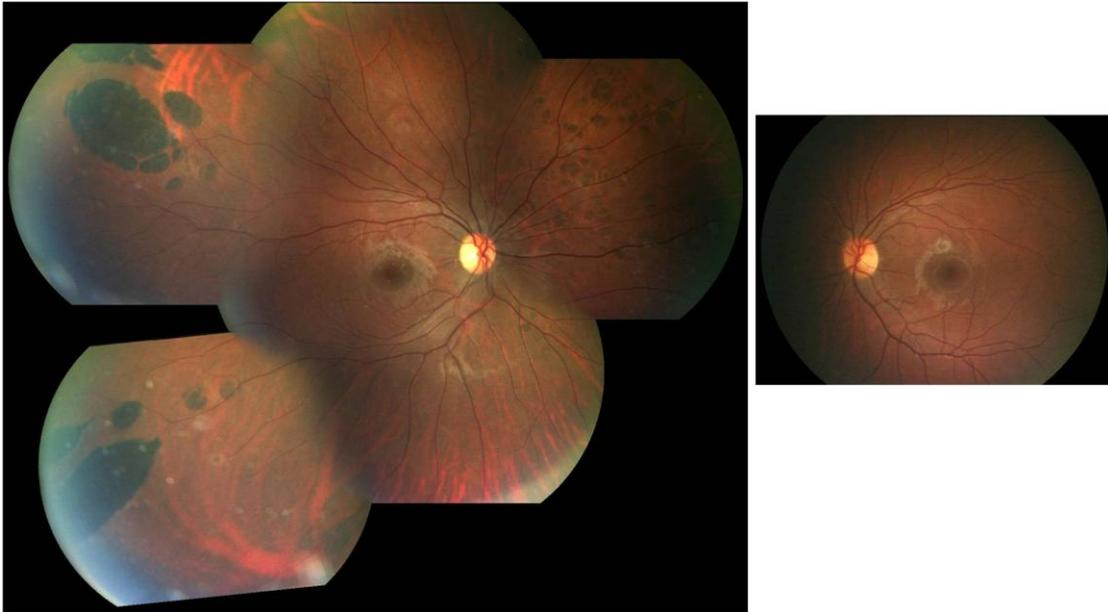


Figure 6 - Rétinophotographies de l'œil droit (photomontage) et de l'œil (pôle postérieur).

OD : Environ 10 plages temporales périphériques d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire associées à de multiples lésions hyperpigmentées nasales. Topographie rayonnée centrée sur la papille. Remaniement hypopigmenté de la macula.

OG : Pôle postérieur gauche strictement normal.

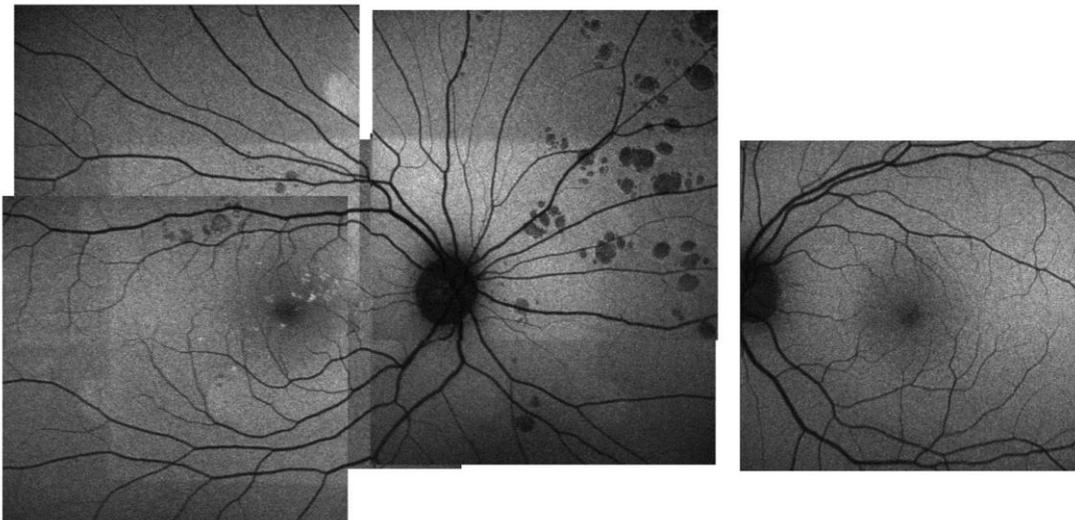


Figure 7 - Clichés en autofluorescence de l'œil droit (photomontage) et de l'œil (pôle postérieur).

OD : Hypoautofluorescence des lésions hyperpigmentées. Hyperautofluorescence des lésions maculaires.

OG : Autofluorescence du pôle postérieur

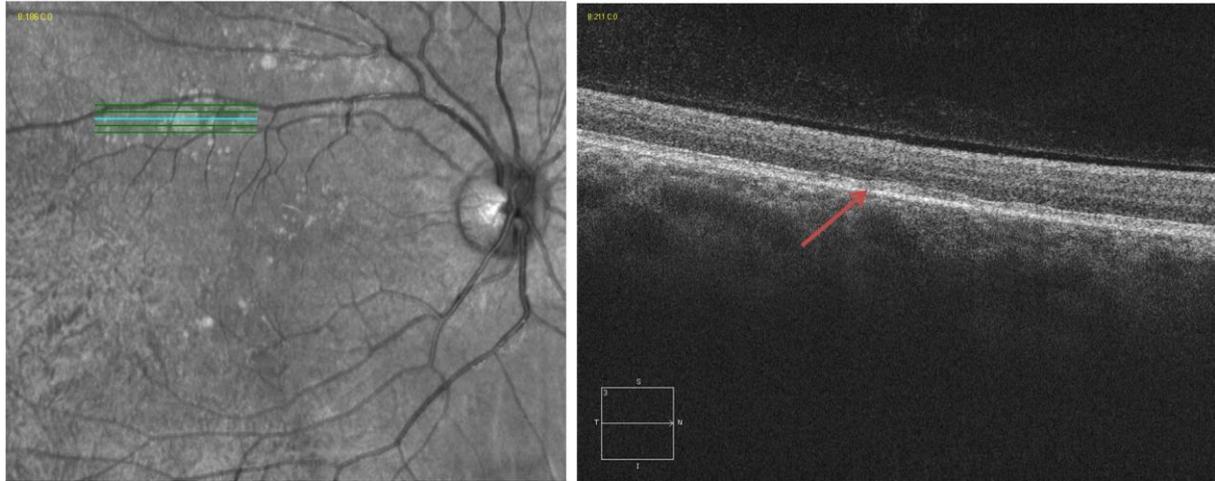


Figure 8 - Coupe SD-OCT passant par une lésion hyperpigmentée.

Epaississement focal de la ligne de l'épithélium pigmentaire et de la ligne des photorécepteurs. Hyper-réflexivité de la ligne ellipsoïde. Couches sus-jacentes et membrane de Bruch intègres.

4.1.1.1.2 CAS N°2

Cas d'une enfant de six ans adressée pour hyperplasie groupée de l'épithélium pigmentaire bilatérale avec suspicion de polyadénomatose familiale. Il n'existe aucune histoire familiale de cancers colorectaux.

L'acuité visuelle est chiffrée à 10/10^{ème} P2 aux deux yeux avec correction optique adaptée. L'examen en lampe à fente est sans particularité à droite comme à gauche. L'examen du fond d'œil (figure 9) retrouve à droite de multiples lésions hyperpigmentées de l'épithélium pigmentaire. Ces lésions sont homogènes, à limites nettes rondes ovalaires ou irrégulières. Elles sont brunes et planes. Leur répartition est diffuse mais sectorielle, triangulaire à base périphérique. Les lésions les plus petites sont localisées au pôle postérieur alors que les lésions de plus grande taille sont localisées en périphérie. Il n'y a pas d'implication de la macula.

Les Potentiels Evoqués Visuels sont strictement normaux.

En conclusion, la patiente présente des lésions typiques de dystrophie en « pattes d'ours brun » non évocatrice de polyadénomatose familiale.



Figure 9 – Photomontage de rétinothographies de l'œil droit.

Multiples lésions hyperpigmentées homogènes à limites nettes rondes ovales ou irrégulières. Brunes et planes. Répartition diffuse mais sectorielle triangulaire à sommet centré sur la papille. Lésions plus larges en périphérie. Macula normale.

4.1.1.2 ANALYSE ICONOGRAPHIQUE DE LA LITTÉRATURE

A partir de la méthode décrite dans le chapitre précédent, nous avons répertorié 24 articles en langue française et anglaise s'intéressant aux « taches groupées congénitales de l'épithélium pigmentaires » ou « dystrophie en pattes d'ours »^(13,23-45). Sur toutes les publications répertoriées, cinq ne remplissaient pas les critères nécessaires à l'analyse de l'iconographie (25-29). En effet, dans ces travaux, les rétinothographies étaient zoomées sur la lésion et ne permettaient pas l'examen du reste du fond d'œil, et notamment ne permettaient pas l'analyse de la position de l'hyperpigmentation par rapport au pôle postérieur. Sur les 19 publications restantes incluses dans notre travail, nous avons pu analyser un total d'iconographies de 26 yeux (13,30-46). Ces iconographies comptaient 21 rétinothographies (13,30,31,33,34,36-38,40,43,44,46) et cinq schémas (35,39,41,47) permettant de visualiser les lésions et la papille optique sur le même cliché. D'autre part, nous avons réuni dans le service d'Exploration de la Vision et Neuro-ophtalmologie du

Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille un total de deux cas décrits ci-dessus dont les rétinothographies de deux yeux. Au total, les photographies et schémas de fond d'œil de 28 yeux présentant une dystrophie en patte d'ours ont pu être analysées.

Il a ainsi été possible d'observer que ces lésions pigmentées s'étendent de la bordure de l'anneau neurorétinien jusqu'à la périphérie rétinienne en prenant un aspect sectoriel en triangle à sommet postérieur centré sur la papille. Unilatérales le plus souvent, elles sont homogènes, d'un brun clair à foncé, planes, à limites nettes. Leur forme peut être sphérique, ovale ou irrégulière. La taille des lésions, croissante de la papille à la périphérie, varie de moins d'un dixième de diamètre papillaire à plus de 14 diamètres papillaires. Leur nombre, décroissant de la papille à la périphérie, va de 3 à 30 allant parfois jusqu'à couvrir la quasi-totalité du fond d'œil.

4.1.2 TACHES BLANCHES ALBINOÏDES CONGENITALES GROUPEES DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE

4.1.2.1 DESCRIPTION DES CAS

4.1.2.1.1 CAS N°1

Cas d'un adolescent de 15 ans adressé pour découverte fortuite de lésions chorioretiniennes périphériques de l'œil droit dans le cadre de céphalées. Il n'existe aucune plainte fonctionnelle de la part du patient. Il présente pour seul antécédent une lésion cutanée axillaire gauche surélevée ayant partiellement régressé depuis l'enfance (figure 10).

L'acuité visuelle est chiffrée à 10/10^{ème} P2 aux deux yeux avec correction optique adaptée. L'examen en lampe à fente et la tension intraoculaire sont normaux à droite comme à gauche.

L'examen du fond d'œil retrouve à droite des lésions blanchâtres non atrophiques en éclaboussure. Leur topographie est striée et rayonnée, centrée sur la papille, et irradiant vers la périphérie. Le fond d'œil gauche est strictement normal (figure 11).

L'angiographie à la fluorescéine (figure 12) retrouve ces lésions à droite. Ces dernières sont hyperfluorescentes dès les temps précoces puis tout au long de la séquence angiographique. En revanche, il n'existe pas de phénomène de diffusion. L'angiographie de l'œil gauche est normale.

L'examen du champ visuel total est normal à droite comme à gauche. L'examen de la vision des couleurs est sans particularité. Les explorations électrophysiologiques (PEV et ERG) sont normales aux deux yeux.

En conclusion, il s'agit d'un patient présentant des taches albinotiques congénitales groupées de l'épithélium pigmentaire, unilatérales gauches, sans retentissement fonctionnel, associées à une lésion cutanée pigmentée axillaire controlatérale.



Figure 10 - Taches Blanches Albinotiques Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire de l'œil droit associées à une hyperpigmentation linéaire sous l'aisselle controlatérale suivant les lignes de Blaschko.



Figure 11 - Photomontage de rétinothographies des yeux droit et gauche.

OD : lésions blanchâtres non atrophiques en éclaboussure. Topographie striée et rayonnée centrée sur la papille et irradiant vers la périphérie.

OG : normal.

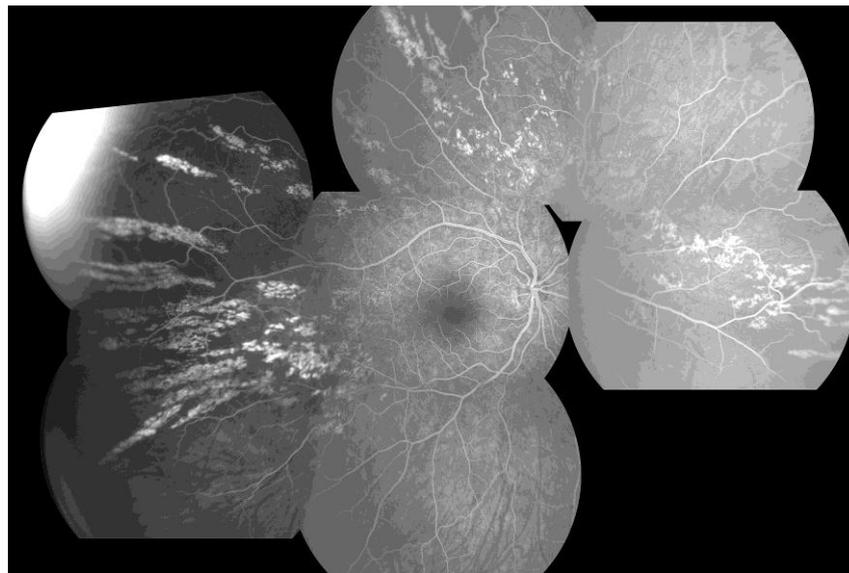


Figure 12 - Photomontage d'angiographie à la fluorescéine de l'œil droit.

Hyperfluorescences des lésions (dès les temps précoces puis tout au long de la séquence angiographique) sans phénomène de diffusion.

4.1.2.1.3 CAS N°2

Patiente de 59 ans adressée pour avis diagnostique dans le cadre d'une découverte fortuite de lésions jaunâtres au fond d'œil de l'œil gauche sans aucune plainte fonctionnelle associée. Elle présente pour seul antécédent une polymyosite diagnostiquée cinq ans auparavant.

L'acuité visuelle avec correction optique adaptée est chiffrée à 10/10^{ème} P2 à droite et 8/10^{ème} P2 à gauche. L'examen en lampe à fente et la pression intraoculaire sont normaux aux deux yeux.

L'examen du fond d'œil (figure 13) retrouve un fond d'œil strictement normal à droite et retrouve à gauche de multiples dépôts jaunâtres d'allure sous-rétinienne, disséminés du pôle postérieur à la périphérie, associés à deux petites plages atrophiques.

L'angiographie à la fluorescéine retrouve une séquence normale à droite. Elle retrouve à gauche de multiples lésions hyperfluorescentes dès les temps précoces puis tout au long de la séquence angiographique. Il n'existe pas de phénomène de diffusion.

L'électrorétinogramme est normal aux deux yeux.

En conclusion, il s'agit d'une patiente présentant des taches albinotiques congénitales groupées de l'épithélium pigmentaire, unilatérales gauches, avec retentissement fonctionnel minime secondaire à l'implication maculaire.

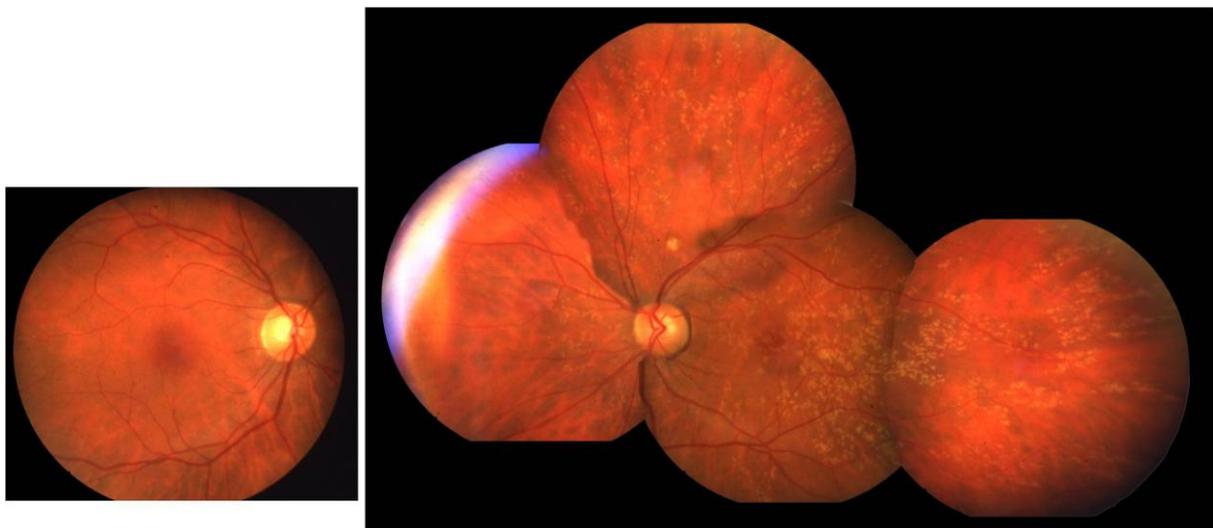


Figure 13 - Rétinophotographies de l'œil droit (pôle postérieur) et de l'œil (photomontage).

OD : Pôle postérieur normal.

OG : multiples dépôts jaunâtres en « éclaboussure » d'allure sous-rétinienne, disséminés du pôle postérieur à la périphérie, à topographie radiaire centrée sur la papille, et associés à deux petites plages atrophiques.

4.1.2.1.4 CAS N°3

Patiente de 38 ans adressée pour bilan électrophysiologique dans le cadre d'une suspicion de maladie inflammatoire. Elle présente comme principaux antécédents un syndrome dépressif, deux épisodes de paralysie faciale droite a frigore, un canal lombaire étroit opéré, un angiome lombaire et un naevus très pigmenté de la lèvre inférieure (figure 14).

Sur le plan fonctionnel, la patiente se plaint de céphalées sus-orbitaires et rétro-orbitaires droites, de larmoiement, de photophobie et de vision trouble.

L'acuité visuelle est chiffrée à 10/10^{ème} P2 aux deux yeux après correction optique. L'examen en lampe à fente retrouve une mélanose conjonctivale temporale de l'œil gauche (figure 14) sans autre anomalie par ailleurs. L'examen pupillaire est normal. La tension intraoculaire ainsi que l'oculomotricité sont normales aux deux yeux.

L'examen du fond d'œil (figure 15) retrouve une macula et une papille optique normales aux deux yeux. Il met en évidence à droite des plages blanches caeco-centrales évocatrices de taches dépigmentées en pattes d'ours polaire s'étendant du pôle postérieur à la périphérie inférieure de manière rayonnée par rapport à la papille. Le fond d'œil gauche est normal.

Les Potentiels Evoqués Visuels sont normaux aux deux yeux.

En conclusion, il s'agit d'une patiente de 38 ans présentant une dystrophie en « pattes d'ours polaire » unilatérale droite sans retentissement fonctionnel.

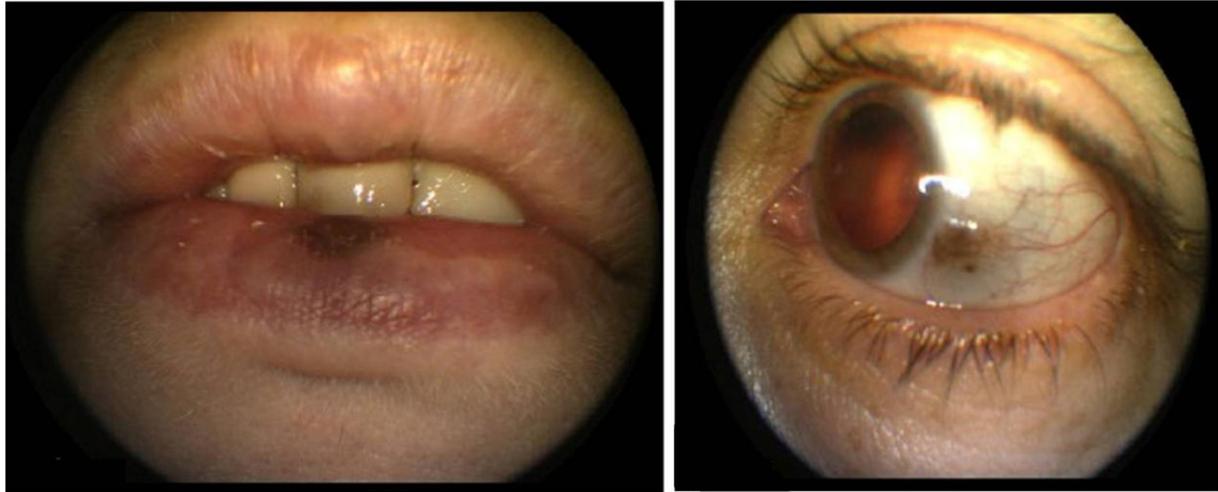


Figure 14 - Photographie de lèvres (à gauche) avec naevus pigmenté de la lèvre inférieure et de conjonctive gauche (à gauche) avec une mélanose conjonctivale.

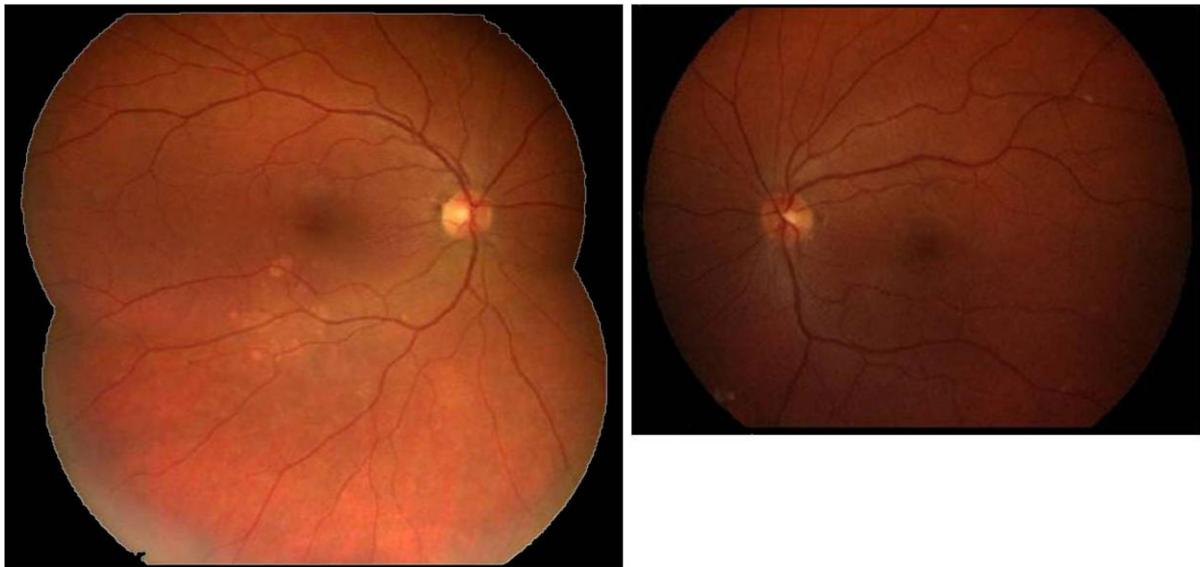


Figure 15 - Rétinophotographies de l'œil droit (photomontage) et de l'œil (pôle postérieur).
 OD : plages blanches caeco-centrales évocatrices de taches dépigmentées en pattes d'ours polaire s'étendant du pôle postérieur à la moyenne périphérie inférieure de manière rayonnée par rapport à la papille.
 OG : Pôle postérieur normal.

4.1.2.2 ANALYSE ICONOGRAPHIQUE DE LA LITTÉRATURE

La méthodologie employée pour ce travail nous a permis de répertorier 10 articles, en langue française et langue anglaise, s'intéressant aux « Taches Blanches Albinoïdes Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire » ou « dystrophie en pattes d'ours polaire » (28,32,45,48–53). Sur ces 10 publications répertoriées, quatre ne remplissaient pas les critères nécessaires à l'analyse de l'iconographie (28,45,53,54). Dans ces articles, les clichés ne permettaient pas l'examen du reste du fond d'œil et notamment ne permettaient pas l'analyse de la position de l'hyperpigmentation par rapport au pôle postérieur soit parce que le zoom était trop important, soit parce que la papille était hors-champ. Les six autres publications ont permis l'analyse des iconographies de 15 yeux à type de rétinophotographies qui permettaient de visualiser les lésions et la papille optique sur le même cliché. D'autre part, nous avons réuni dans le service d'Exploration de la Vision et Neuro-ophtalmologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille un total de trois cas décrits ci-dessus dont les rétinophotographies de trois yeux. Au total, les photographies de fond d'œil de 18 yeux présentant des Taches Blanches Albinoïdes Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire ont pu être analysées.

Nous avons ainsi noté des similarités séméiologiques entre dystrophie en « patte d'ours brun » et dystrophie en « patte d'ours polaire ». La localisation des lésions est variable. Plus souvent unilatérales que bilatérales, elles peuvent être observées depuis le bord de la papille optique jusqu'à la périphérie rétinienne. Leur répartition suit alors une géométrie triangulaire à sommet centré sur la papille. Elles peuvent atteindre la région maculaire. Les variations de nombre et de taille sont inversement proportionnelles : leur taille (de dimension semblable à leurs homologues pigmentés) va croissant du pôle postérieur vers la périphérie alors que leur nombre décroît. La forme des taches est d'aspect plus variable. Si elle reste irrégulière, elle peut être sphérique, ovale avec un aspect en taches épatées, ou également prendre un aspect « en éclaboussure ». Leur couleur est blanche, parfois jaunâtre. Elles s'associent quelquefois à des lésions pigmentées de formes identiques ainsi qu'à des taches atrophiques.

4.1.3 ALBINISME OCULAIRE LIE AU CHROMOSOME X

4.1.3.1 DESCRIPTION DES CAS

4.1.3.1.1 CAS N°1

Il s'agit du cas d'une enfant âgée de 10 ans, chez qui ont été découvertes de façon fortuite des zones d'hyperplasie de l'épithélium pigmenté. Elle ne présente aucun antécédent personnel. Sur le plan familial, il existe une histoire d'albinisme oculaire touchant les hommes issus de la lignée maternelle.

L'acuité visuelle après correction optique adaptée est chiffrée à 10/10^{ème} P2 à droite et 8/10^{ème} P2 à gauche. La tension intraoculaire est normale aux deux yeux. L'examen en lampe à fente retrouve de manière bilatérale une transillumination irienne sur toute la surface de l'iris sur 360°, avec un cristallin totalement visible derrière l'iris dont seul le sphincter irien est bien pigmenté.

L'examen du fond d'œil (figure 16) retrouve à droite comme à gauche une hypopigmentation rétinienne périphérique avec une rétine un peu jaunâtre. L'écran maculaire est bien pigmenté. On note également sur toute la surface rétinienne, y compris dans la macula, des petites mottes alternant pigmentation normale et dépigmentation, réalisant un aspect poivre et sel très prononcé de la rétine. La répartition de ces mottes prend un aspect rayonné centré sur la papille et irradiant vers la périphérie.

L'oculomotricité est strictement normale à droite comme à gauche et ne retrouve pas de nystagmus. Les potentiels évoqués visuels (figure 17) sont strictement normaux et ne mettent pas en évidence d'asymétrie croisée.

En conclusion la patiente présente une anomalie de la pigmentation oculaire pouvant rentrer dans le cas d'un albinisme oculaire incomplet, puisque celle-ci associe une transillumination irienne totale et une hypopigmentation rétinienne périphérique et des zones d'hyperplasie de l'épithélium pigmentaire sous forme ponctuée.

La mère de cette enfant présente par ailleurs une transillumination irienne moins marquée, avec pigmentation du sphincter irien correct, et deux petites plages d'hyperplasie de l'épithélium pigmenté identiques en périphérie.

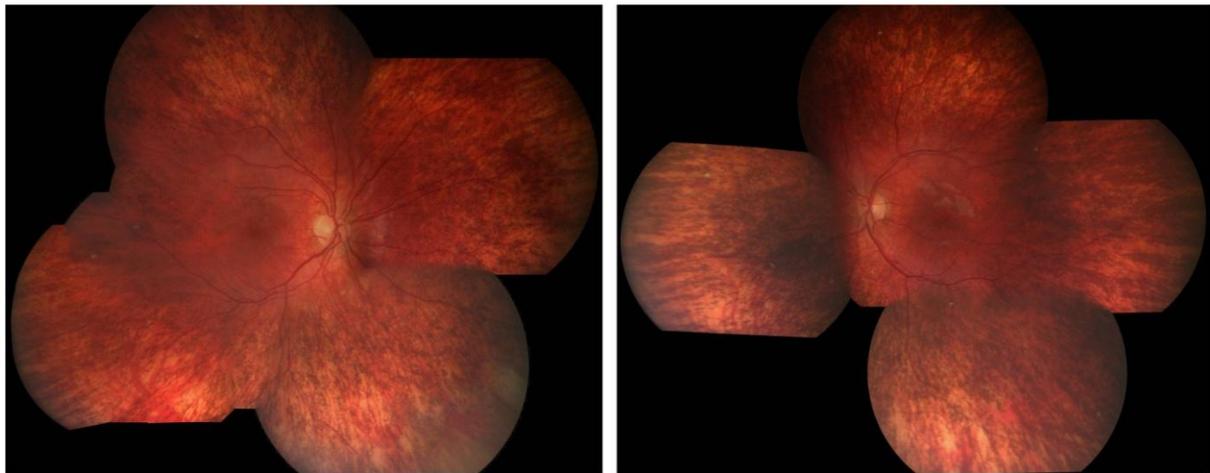


Figure 16 – Rétinophotographies. Hypopigmentation rétinienne périphérique.

ODG : Aire maculaire bien pigmentée. Aspect strié de toute la surface rétinienne alternant pigmentation normale et dépigmentation, réalisant un aspect poivre et sel très prononcé de la rétine dont la répartition prend un aspect rayonné centré sur la papille et irradiant vers la périphérie.

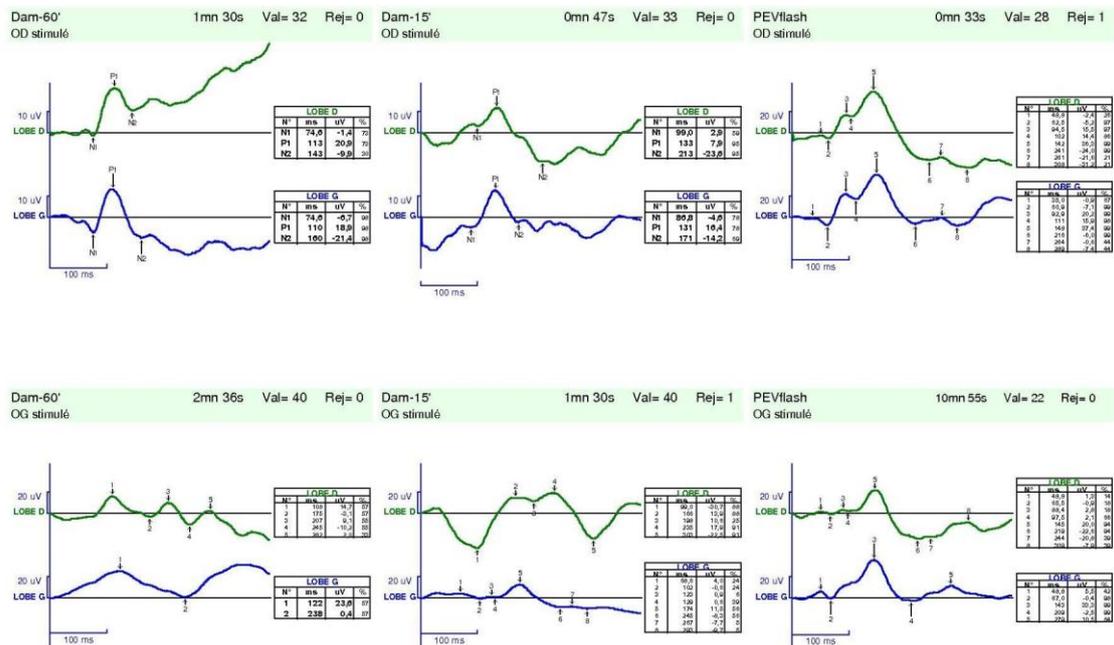


Figure 17 - Potentiels Evoqués Visuels.

PEV normaux tant en latence qu'en amplitude.

NB : le protocole permettant de détecter une asymétrie croisée n'est pas représenté sur cette figure.

4.1.3.2 CAS N°2

Patiente de 10 ans adressée pour bilan dans le cadre d'une amblyopie familiale. Elle ne présente aucun antécédent personnel. Son père présente un albinisme oculaire lié à l'X. Sa mère présente une atrophie optique bilatérale sévère remontant à l'enfance.

L'enquête génétique a permis de confirmer l'existence d'un albinisme oculaire lié à l'X dans la famille du père. Il n'y a pas de cas d'amblyopie bilatérale ou de baisse de vision anormale dans la famille maternelle et les différents examens pratiqués ainsi que l'enquête génétique permettent de penser qu'il s'agit, pour la mère, d'une atrophie optique post traumatique (traumatisme crânien entrant dans le cadre d'un syndrome de Silverman).

L'acuité visuelle est chiffrée après correction optique adaptée à 6/10^{ème} P5 à droite et à gauche. La tension intraoculaire est normale aux deux yeux. L'examen en lampe à fente est strictement normal et ne retrouve notamment pas de transillumination irienne. Sur le plan oculomoteur, il n'existe ni strabisme ni nystagmus.

L'examen du fond d'œil bilatéral (figure 18) montre un remaniement maculaire réel avec un aspect rétinien global de fond d'œil moucheté et strié alternant zones pigmentées et dépigmentées rayonnant depuis la papille vers la périphérie. La papille est de coloration normale, et le reste du fond d'œil ne montre aucune anomalie pouvant intervenir dans la baisse d'acuité visuelle actuelle.

L'examen du champ visuel périphérique est normal aux deux yeux. Au niveau central, il existe un élargissement de la tache aveugle et de petits scotomes relatifs dans l'aire supérieure à droite comme à gauche.

Les Potentiels Evoqués Visuels (figure 19) mettent en évidence aux damiers 15' une amplitude diminuée et retardée à droite mais normale à gauche. Le retard à droite n'est pas retrouvé aux damiers 60 ni aux PEV blancs qui sont également normaux à gauche. Il n'existe pas d'asymétrie croisée.

L'examen de la vision des couleurs au test de Farnsworth (15 HUE désaturé) montre de rares erreurs non significatives.

L'électrorétinogramme est normal aux deux yeux.

En conclusion l'aspect rétinien de cette enfant est compatible son caractère de vectrice « obligatoire » de l'albinisme oculaire paternel. En revanche, elle ne souffre pas de l'atrophie optique de sa mère. Il n'y a pas d'atrophie optique, et il n'y a pas de transillumination irienne. Les examens ont été un peu perturbés et il est difficile d'apprécier le déficit du champ visuel. La mauvaise acuité de près dissociée de l'acuité de loin n'est pas justifiée et laisse envisager une raison fonctionnelle. La recherche de mutation de l'ADN mitochondrial associée à la neuropathie de Leber est négative. .

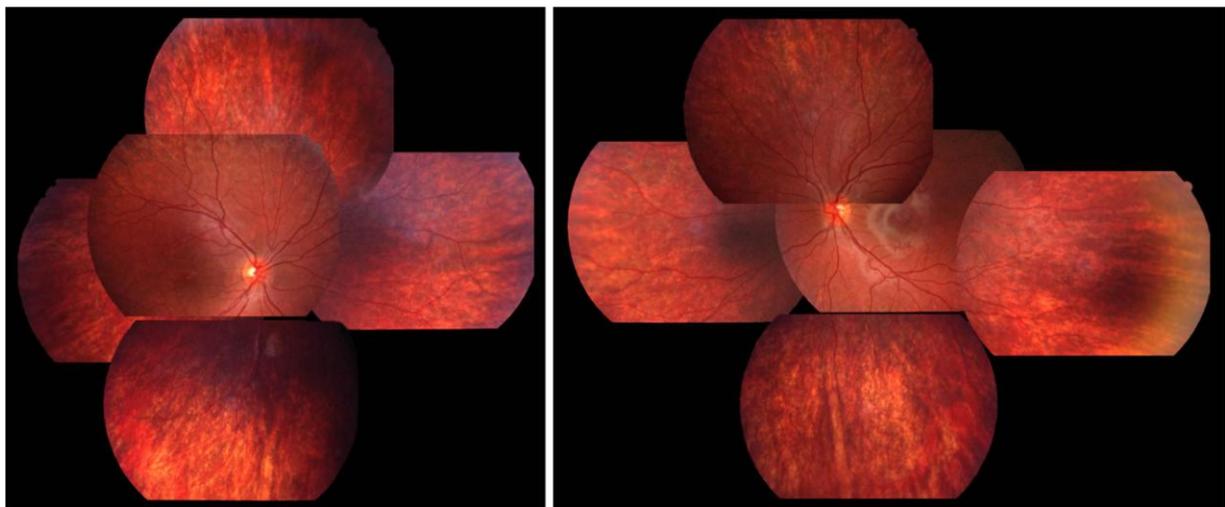


Figure 18 - Rétinophotographies. Hypopigmentation rétinienne périphérique.

ODG : Aire maculaire bien pigmentée. Aspect strié de toute la surface rétinienne alternant pigmentation normale et dépigmentation, réalisant un aspect poivre et sel très prononcé de la rétine dont la répartition prend un aspect rayonné centré sur la papille et irradiant vers la périphérie.

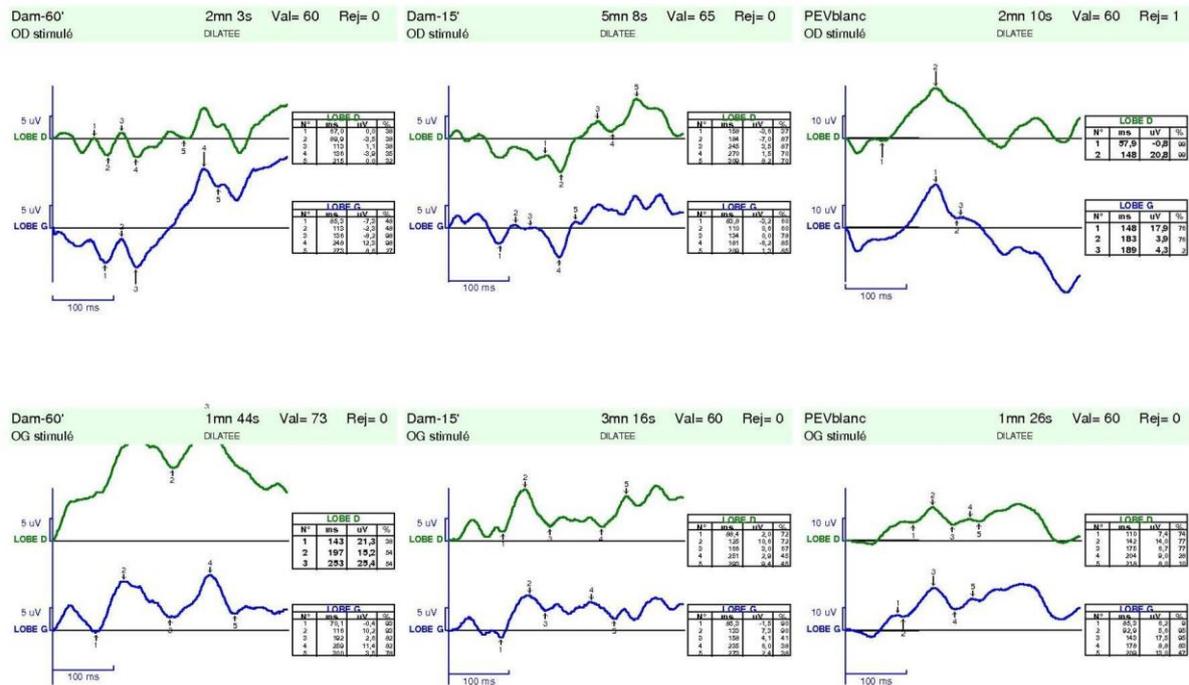


Figure 19 - Potentiels Evoques Visuels.

Amplitude diminuée et retardée aux damiers 15' à droite mais normale à gauche. Réponses normales aux damiers 60' et aux PEV blancs à droite comme à gauche.

NB : le protocole permettant de déceler une asymétrie croisée n'est pas représenté sur cette figure.

4.1.3.2 ANALYSE ICONOGRAPHIQUE DE LA LITTERATURE

Nous avons répertorié 18 articles s'intéressant aux femmes conductrices obligatoires d'Albinisme Oculaire lié à l'X avec la méthode décrite initialement (9,55–71). Parmi ces articles, 10 n'ont pas été retenus comme exploitables puisque les rétino-photographies de six d'entre eux ne permettaient pas d'analyser la position des lésions par rapport à la papille (56,57,61,62,64,67) et quatre n'avaient pas d'illustration iconographique (55,68,69,71). Les articles retenus ont permis l'analyse des rétino-photographies de huit yeux (58–60,66,70) et des schémas de sept yeux (9,63,65). Nous avons réuni dans le service d'Exploration de la Vision et Neuro-ophtalmologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille un total de deux cas dont quatre rétino-photographies. Au total, les photographies de fond d'œil de douze yeux et les schémas de sept yeux de femmes vectrices d'Albinisme de type Nettleship-Falls ont pu être analysés.

Parmi toutes ces iconographies, l'une des patientes présentait un fond d'œil compatible avec un albinisme total (70) et l'un des schémas ne respectait pas les proportions de l'œil (65). Tous les autres fonds d'œil analysés présentaient un aspect de mosaïque striée alternant zones dépigmentées et zones à pigmentation normale rayonnant depuis la papille optique jusqu'à la périphérie rétinienne.

4.2 AFFECTIONS DES PHOTORECEPTEURS SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME: FEMMES VECTRICES DE RETINITE PIGMENTAIRE LIEE AU CHROMOSOME X

4.2.1 DESCRIPTION DES CAS

4.2.1.1 CAS N°1

Cas d'une enfant de 10 ans adressée pour bilan ophtalmologique. L'enquête familiale révèle des antécédents de dystrophie rétinienne, type rétinite pigmentaire, atteignant les hommes du côté paternel. Son père présente effectivement un tableau de rétinopathie pigmentaire.

Il existe comme seule plainte fonctionnelle de la part de la patiente une photophobie et une mauvaise vision des couleurs, notamment du rouge.

L'acuité visuelle après correction optique est chiffrée à 10/10^{ème} P1,5 aux deux yeux. L'examen en lampe à fente et la pression intraoculaire sont normaux à droite comme à gauche.

L'examen du fond d'œil (figure 20) retrouve aux deux yeux une rétine alternant stries pigmentées et dépigmentées irradiant au pôle postérieur depuis la fovéa vers la périphérie, correspondant au reflet tapéto-rétinien. Ces stries sont plus marquées en supérieur et en temporal de la macula. Il existe en périphérie des zones atrophiques et pigmentées.

L'examen de la vision des couleurs au test de Farnsworth 15 HUE désaturé est normal.

L'examen campimétrique est subnormal aux deux yeux, retrouvant des erreurs non significatives (et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un premier champ visuel).

L'électroretinogramme (figure 21) est normal à droite comme à gauche.

En conclusion, le bilan réalisé révèle une dystrophie rétinienne à l'examen ophtalmoscopique mais des examens électrophysiologiques normaux. Ces résultats sont compatibles avec le statut de « conductrice obligatoire » de XLRP, sans retentissement fonctionnel.



Figure 20 - Photomontage de rétiniographies des yeux droit et gauche.

ODG : stries, plus marquées en temporal et en supérieur de la macula, pigmentées et dépigmentées, irradiant au pôle postérieur depuis la fovéa vers la périphérie correspondant au reflet tapéto-rétinien. Zones atrophiques et pigmentées en périphérie.

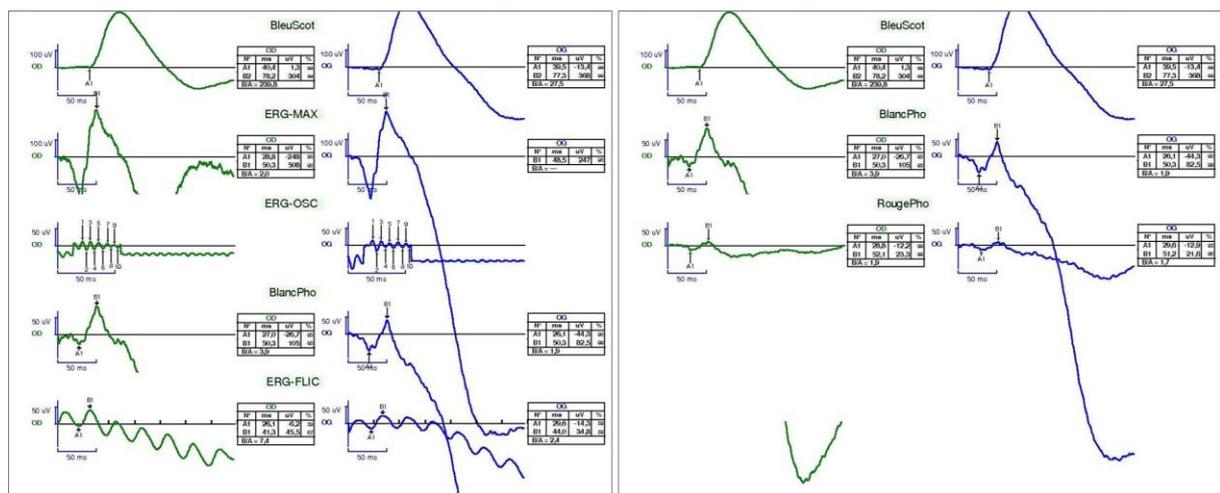


Figure 21 - Electrorétinogramme ISCEV (droite) et couleur (gauche).

Réponses normales sur l'œil droit comme sur l'œil gauche.

4.2.1.2 CAS N°2

Cas d'une enfant adressée initialement à l'âge de 6 ans pour bilan ophtalmologique dans le cadre d'une XLRP. Elle présente pour seul antécédent personnel un strabisme convergent alternant, secondaire à une anisométrie. On retrouve une histoire familiale de rétinite pigmentaire touchant son père et un oncle maternel de celui-ci.

Il existe comme plainte fonctionnelle de la part de l'enfant une difficulté à se déplacer dans le noir et une photophobie.

Son examen est resté stable sur une durée de sept ans (suivi toujours en cours).

A la première consultation, l'acuité visuelle est chiffrée à 4/10^{ème} Rossano ½ aux deux yeux après correction optique adaptée. Sept ans après, elle est chiffrée à 5/10^{ème} P2 à droite et 8/10^{ème} P2 à gauche. L'examen du segment antérieur est resté normal à droite comme à gauche tout au long du suivi.

L'examen du fond d'œil, à l'âge de 6 ans, est symétrique aux deux yeux (figure 22) et retrouve une rétine peu pigmentée avec un discret aspect poivre et sel. Il existe également des reflets tapéto-rétiniens en périphérie. Les vaisseaux sont de calibre normal. Les résultats de cet examen sont superposables après sept ans.

Sur les clichés en autofluorescence (figure 23), à droite comme à gauche, la macula est le siège de lignes ponctuées hyperautofluorescentes radiaires dont le centre est fovéolaire. Il s'agit d'un reflet tapé-torétinien passant inaperçu sur les clichés couleur.

L'OCT maculaire, réalisé aux deux yeux, met en évidence un amincissement global du pôle postérieur sans altération de la couche ellipsoïde.

L'examen de la vision des couleurs au test de Farnsworth 15 HUE désaturé retrouve de nombreuses erreurs d'axe jaune-bleu (tritan).

L'examen campimétrique n'a pas pu être réalisé en raison de la mauvaise coopération de la patiente.

L'électrorétinogramme (figure 24) met en évidence des réponses diminuées de 50% en photopique et de 30% en scotopique. Ces réponses étaient stables lors de la dernière consultation.

En conclusion, il s'agit d'une enfant conductrice de XLRP présentant une dyschromatopsie et une altération des réponses ERG. Sa baisse d'acuité visuelle est attribuée à une amblyopie fonctionnelle fixée sur anisométrie.



Figure 22 - Photomontage de rétinothographies des yeux droit et gauche.
ODG : Rétine peu pigmentée avec un discret aspect poivre et sel. Reflets en périphérie.

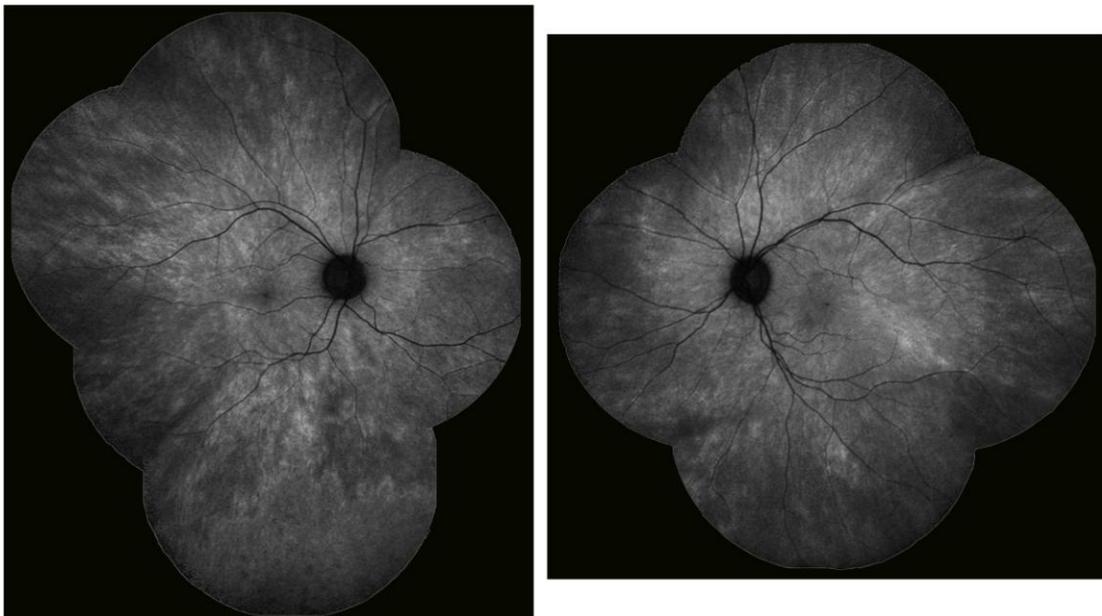


Figure 23 - Photomontage de clichés en autofluorescence des yeux droit et gauche.

ODG : Reflet tapéto-rétinien passant inaperçu sur les clichés couleur. Stries maculaires ponctuées hyperautofluorescentes radiaires dont le centre est fovéolaire.

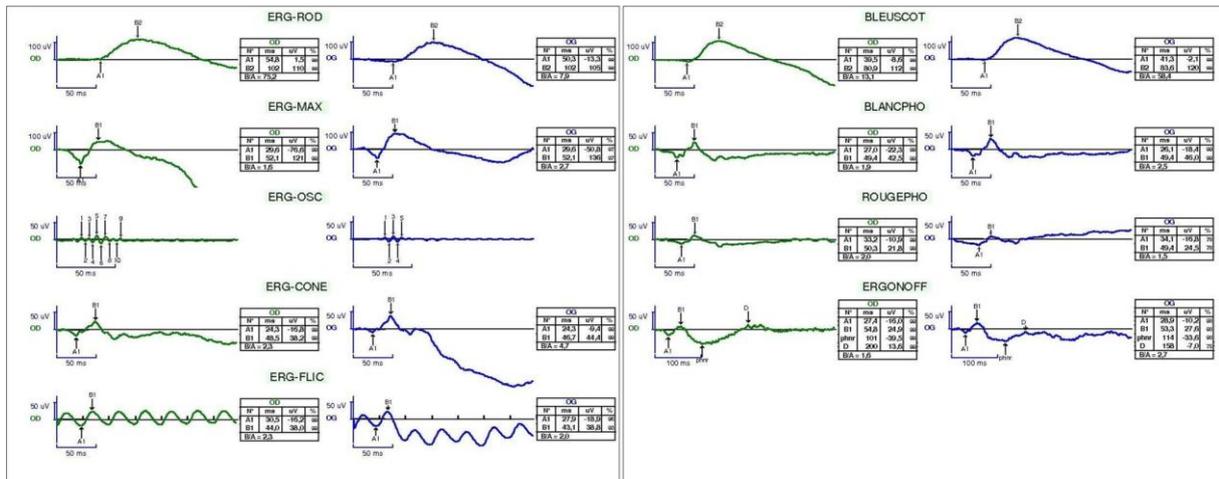


Figure24 - Electrorétinogramme ISCEV (droite) et couleur (gauche).

Réponses diminuées de 50% en photopique et de 30% en scotopique

4.2.1.3 CAS N°3

Cas d'une femme de 47 ans consultant pour suspicion de dystrophie rétinienne chez une patiente vectrice de XLRP. Il existe une histoire familiale de rétinite pigmentaire chez les hommes de sa famille, puisque son père ainsi que ses deux fils sont atteints de la maladie.

L'acuité visuelle est chiffrée, après correction optique adaptée, à 10/10^{ème} P1,5 à droite et 9/10^{ème} P1,5 à gauche. La tension intraoculaire et l'examen en lampe à fente sont normaux aux deux yeux.

L'examen du fond d'œil (figure 25) est symétrique aux deux yeux et met en évidence un aspect pommelé du pôle postérieur avec présence de pseudo-ostéoblastes périphériques. Il existe des anomalies de l'épithélium pigmentaire maculaire. Les papilles ainsi que le calibre des vaisseaux sont normaux.

Le champ visuel périphérique est normal alors que le champ visuel central met en évidence un petit élargissement bilatéral de la tache aveugle.

L'électrorétinogramme (figure 26) montre des réponses à la limite de la normale tant en photopique qu'en scotopique.

En conclusion, il s'agit d'une femme vectrice de XLRP. S'il existe un retentissement anatomique, elle ne présente aucun retentissement fonctionnel.

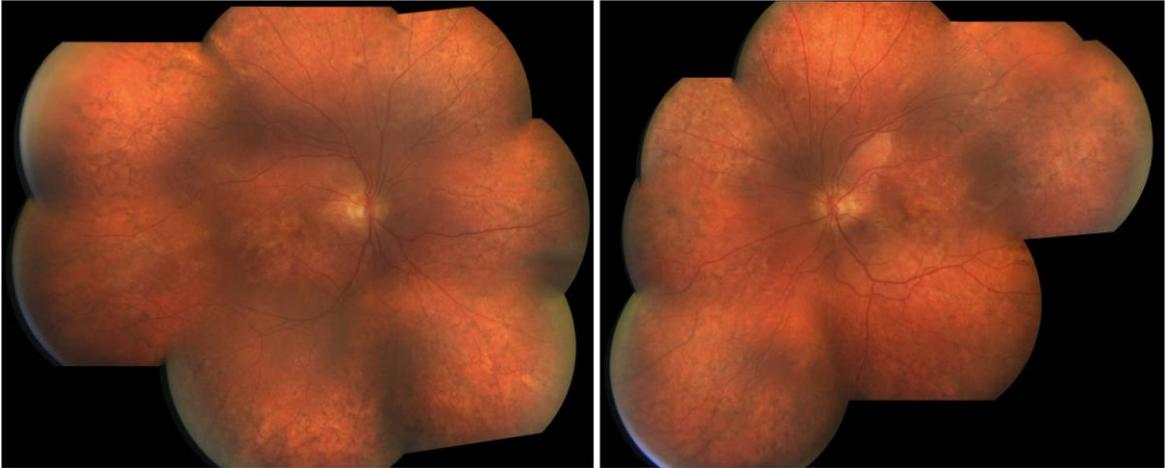


Figure 25 - Photomontage de rétinothographies des yeux droit et gauche.
 ODG : aspect pommelé du pôle postérieur avec présence de pseudo-ostéoblastes périphériques. Anomalies de l'épithélium pigmentaire maculaire. Papilles normales. Calibre des vaisseaux normal.

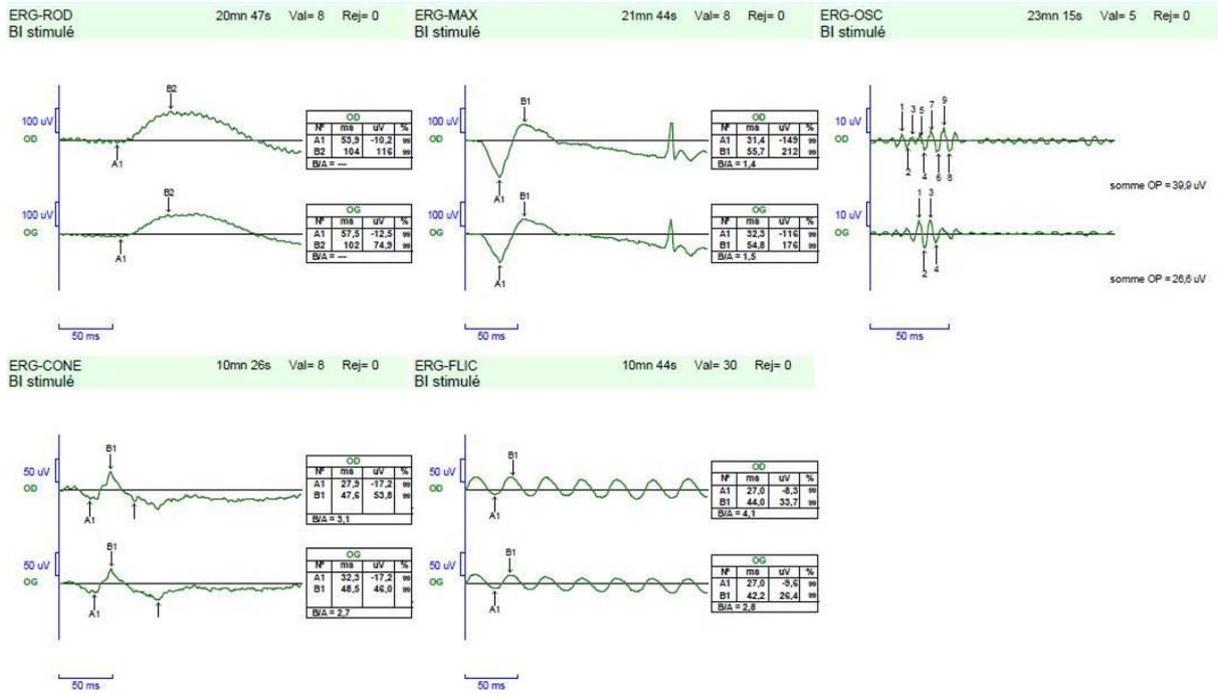


Figure 26 - Electrorétinogramme.
 Réponses à la limite de la normale.

4.2.1.4 CAS N°4

Cas d'une femme de 65 ans lors du premier examen. Elle présente une histoire familiale de XLRP dont son père et un cousin sont atteints. Elle a été suivie dans le service pendant 3 ans.

Hormis ses antécédents familiaux, elle présente sur le plan personnel un glaucome chronique par ouverture de l'angle, contrôlé sous traitement. Son œil gauche a été perdu lors d'un traumatisme avec perforation de cornée vers l'âge de deux ans.

L'acuité visuelle est chiffrée à 10/10^{ème} P2 avec correction optique adaptée. Il n'existe pas de perception lumineuse à gauche. Elle est restée stable toute la durée du suivi.

L'examen du segment antérieur met en évidence une sclérose cristallinienne à droite sans autre anomalie par ailleurs. Il existe à gauche une cataracte totale et une cicatrice cornéenne centrale. La pression intraoculaire est normale aux deux yeux. Il n'y a pas eu de changement durant les trois années de suivi.

Seul le FO droit est accessible (figure 27). Il montre une dépigmentation globale du pôle postérieur avec vaisseaux choroïdiens particulièrement visibles et blanchâtres. On note une excavation importante (C/D 0,7).

L'examen du champ visuel périphérique est normal. L'examen du champ visuel central met en évidence un déficit annulaire de 10° à 40° ; il existe au sein de ce déficit un déficit arciforme supérieur profond de type Bjerrum stable.

Le test de la vision des couleurs au 15 HUE désaturé est normal à droite.

Les clichés en autofluorescence (figure 28) mettent en évidence une hypofluorescence périphérique parsemée de petites plages d'hypofluorescence plus marquées et non confluentes.

L'examen en SD-OCT montre une perte en fibres visuelles péripapillaires majeure. La couche ellipsoïde est respectée en maculaire et disparue en extra maculaire.

L'électrorétinogramme met en évidence des réponses de très faible amplitude.

En conclusion, il s'agit d'une femme vectrice de XLRP. Elle présente un retentissement fonctionnel lié non pas à son statut de femme conductrice de XLRP mais à son glaucome.

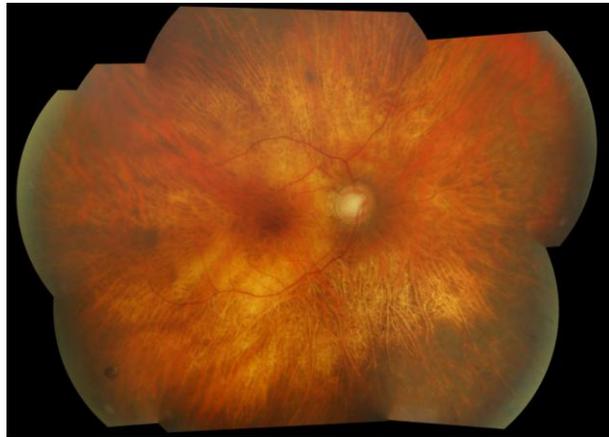


Figure 27 - Photomontage de rétinothographies de l'œil droit.

Dépigmentation globale du pôle postérieur avec vaisseaux choroïdiens particulièrement visibles et blanchâtres. Excavation importante avec un rapport cup / disc à 0,7.

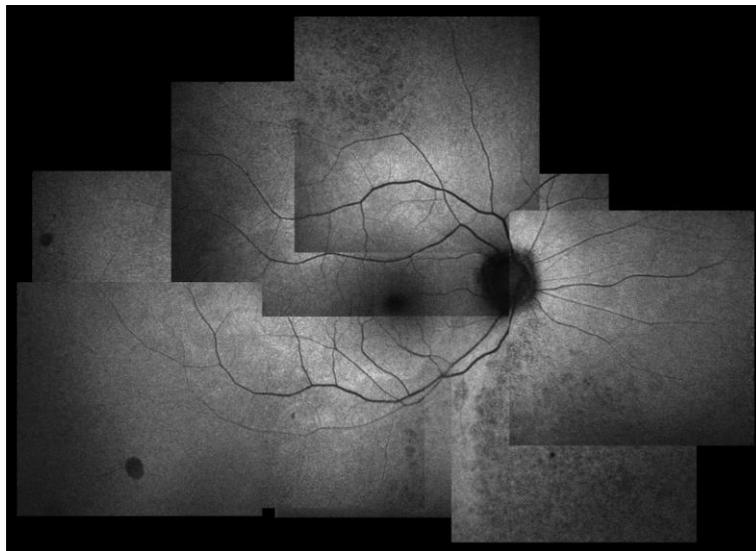


Figure 28 - Photomontage de clichés en autofluorescence de l'œil droit.

Hypofluorescence périphérique parsemée de petites plages d'hypofluorescence plus marquées et non confluentes.

4.2.2 ANALYSE ICONOGRAPHIQUE DE LA LITTÉRATURE

En utilisant les critères détaillés dans le chapitre *Matériel et méthode*, nous avons pu répertorier 18 travaux publiés en langue française ou anglaise sur les femmes conductrices obligatoires de XLRP (56,62,72–87). Huit ne remplissaient pas les critères iconographiques car ils ne proposaient ni rétinophotographie ni schéma de fond d'œil (72,74,81,83,84,86,87) ou proposaient des images de résolution insuffisante (79). Les 10 articles retenus comme exploitables ont permis l'analyse de 31 rétinophotographies dont 20 reflets tapéto-rétiniens (56,62,73,75–78,80,82), neuf pseudo-ostéoblastes (56,62,73,75,82,85) et cinq atrophies maculaires (73,75,82,85). Nous avons également pu analyser dans le service quatre cas de femmes conductrices de XLRP, soit les rétinophotographies de sept yeux dont quatre de reflets tapéto-rétiniens, deux de pseudo-ostéoblastes périphériques et un de fond d'œil sans réelle anomalie décelable. Au total, nous avons pu analyser 24 iconographies de reflets de Mizuo, 11 de pseudo-ostéoblastes périphériques, cinq atrophies maculaires et un fond d'œil dans les limites de la normale.

Toutes les iconographies de reflet de Mizuo analysées mettent évidence un aspect strié plus dense en temporal de la fovéa tout en épargnant cette dernière. Les stries sont radiaires et centrées sur la fovéa alternant des zones de réflectivité plus ou moins élevée. Elles peuvent atteindre la moyenne périphérie mais parmi toutes les images analysées, seules celles de la patiente n°2 en permettent la visualisation. D'autre part, ce reflet d'importance variable d'une patiente à l'autre peut contourner la papille optique.

5. DISCUSSION

5.1 AFFECTIONS DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE

5.1.1 AFFECTIONS DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME GENOMIQUE OU EPIGENETIQUE (HORS LYONISATION)

5.1.1.1 HYPERTROPHIES CONGENITALES GROUPEES DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE [OMIM #233800]

Historiquement, les Hypertrophies Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire ont été décrites par L. Mauthner en 1868 (88) et doivent leur nom à N. Höeg en 1911 (89). Ils décrivent des taches hyperpigmentées du fond d'œil bien circonscrites, planes, organisées en groupe ayant une apparence d'empreintes d'animaux. Les dystrophies en « pattes d'ours » étaient nées. Elles ont depuis été bien étudiées.

Les seules données épidémiologiques dont nous disposons aujourd'hui ont été évaluées à partir d'un rapport de De Jong en 1988 (37). Celui-ci a calculé l'incidence de cette affection à 0,12% en reprenant un rapport de S. Stephenson publié en 1891 et en supposant que les motifs généraux de consultations ophtalmologiques étaient restés inchangés depuis 1891.

Les Hypertrophies Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire ont été décrites de nombreuses fois depuis 1968. Elles sont unilatérales dans 84% des cas et n'impliquent qu'un seul quadrant rétinien dans 59% des cas (26,28). Plusieurs publications se sont attachées à décrire leurs caractéristiques cliniques (13,28,32,35). Ces lésions planes de forme irrégulières peuvent prendre un aspect sphérique, ovale ou irrégulier. Elles sont homogènes, brun clair ou foncé, et sont organisées en groupes allant en moyenne de 3 à 30 lésions. Leur taille varie de 0,1 à 14 diamètres papillaires. Elle va croissant depuis le bord de la papille optique jusqu'à la périphérie rétinienne. Leur nombre varie également en fonction de leur localisation dans le fond d'œil. Elles sont plus nombreuses à proximité du nerf optique alors qu'elles sont de moins en moins nombreuses au fur et à mesure qu'elles s'en éloignent.

Les deux cas que nous présentons sont unilatéraux et respectent tout à fait les critères cliniques décrits dans la littérature.

De nombreux examens paracliniques ont été réalisés afin d'explorer le retentissement fonctionnel de ces lésions. Le comportement des dystrophies en « pattes d'ours » lors des angiographies à la fluorescéine a également été décrit (28,33,42). Les taches hypertrophiques de l'épithélium pigmentaire restent hypofluorescentes tout au long de la séquence angiographique. En effet, le pigment masque la fluorescence choroïdienne sous-jacente normale. L'aspect caractéristique de ces lésions en Tomographie en Cohérence Optique montre un épaissement du couple épithélium pigmentaire et articles externes des photorécepteurs. Il existe également à ce niveau une hyper-réflexivité de la couche ellipsoïde (ancienne ligne IS/OS) ainsi qu'un discret cône d'ombre postérieur. Il n'existe pas d'altération de la rétine sus-jacente tant en structure qu'en épaisseur (36). Nous retrouvons un aspect identique pour le cas n°1. Il n'existe aucun retentissement électrophysiologique. En effet, ni les Potentiels Evoqués Visuels ni l'Electrorétinogramme ne sont perturbés (27,34,46), comme c'est le cas pour le patient n°2.

Cette pathologie est stable dans le temps, tant sur le plan anatomique que fonctionnel, et n'a aucun potentiel dégénératif (25,27). Cependant peu de publications font état d'un suivi au long cours. Le cas que nous avons eu l'occasion de suivre pendant quatre ans n'a présenté aucune évolution fonctionnelle ou anatomique (patient n°1).

L'éventuel caractère héréditaire de cette affection est controversé. Si deux auteurs rapportent des cas familiaux (37,42), d'autres considèrent que cette affection n'est pas héréditaire (46). Il pourrait s'agir d'un mosaïcisme somatique. Les cas sporadiques (soit la plupart des cas décrits dans la littérature) traduiraient une atteinte de la lignée somatique avec apparition d'une mutation au cours de l'embryogénèse. Cette mutation épargnerait les cellules germinales, et ne serait donc pas à risque de transmission pour la descendance. Cependant l'existence de cas familiaux ne permet pas d'écarter une transmission autosomique dominante avec défaut de pénétrance et variabilité d'expression. Notamment l'observation décrite par

Renardel de Lavalette et al. (42) d'une mère présentant une atteinte bilatérale alors que son enfant n'a qu'une atteinte unilatérale, pourrait rentrer dans ce cadre.

La majeure partie du temps, les dystrophies en « patte d'ours » semblent être une affection isolée. Cependant, il existe plusieurs cas dans la littérature rapportant cette dernière en association avec d'autres pathologies : colobome maculaire (39), microcéphalie, retard de croissance intra-utérin, retard mental avec délétion 13q33.3-q34 et 11p15.4 (40), hyperpigmentation cutanée linéaire (38), etc.

Sur un plan histologique, les cellules de l'épithélium pigmentaire au niveau lésionnel sont de taille normale. Shields, Buettner et Regillo s'accordent à dire que les cellules de l'épithélium pigmentaire pathologique sont plus concentrées en mélanosomes. Elles contiennent en effet jusqu'à 1,6 fois plus de granules pigmentaires que celles du tissu sain. Les tissus sus-jacents, sous-jacents et adjacents aux hypertrophies de l'épithélium pigmentaire sont normaux (25,27,29).

De nombreuses hypothèses ont été formulées quant à l'origine physiopathologique des Hypertrophies Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire (13). J.H. Parsons a supposé en 1904 qu'une évolution anormale de deux couches (épithélium pigmentaire et photorécepteurs) de la rétine pourrait être la cause de la pathologie. L'hypothèse émise par Morse est celle d'une malformation sectorielle survenue lors de la prolifération embryologique de la couche de l'épithélium pigmentaire pouvant expliquer la disposition des lésions. Mann considérait ces lésions comme un amas de cellules atypiques de l'épithélium pigmentaire groupées à la paroi interne de la cupule optique. Cela n'explique cependant pas la disposition caractéristique des anomalies.

L'hypothèse du mosaïcisme génomique avancée par C.H. Meyer en 2005 nous est apparue la plus plausible. Pour développer cette hypothèse, il s'est basé sur un cas qu'il a rapporté l'année précédente d'un homme présentant une hyperpigmentation cutanée linéaire, suivant les lignes de Blaschko, associée à une dystrophie en « pattes d'ours » homolatérale (38). Pour étayer son hypothèse physiopathologique, il s'est appuyé sur les travaux de R. Happle exposant les mécanismes possibles de mosaïcisme génomique dans les maladies dermatologiques dont l'expression suit les lignes de Blaschko et d'Happle. Il part donc du postulat que ces Hypertrophies

Groupées Congénitales de l'Épithélium Pigmentaire traduisent la présence d'une mosaïque associant deux clones cellulaires ayant des productions différentes de pigment. Il attribue l'existence du second clone cellulaire à une mutation postzygotique affectant la mélanogénèse en modifiant la production et/ou le stockage du pigment. Cette mutation, survenue dans une cellule avant la 4^{ème} semaine de l'embryogenèse (date à laquelle débute le processus de mélanogénèse du futur épithélium pigmentaire), affecte de manière clonale toutes ses cellules filles. Celles-ci se répartissent alors selon des lignes rétinienne analogues aux lignes cutanées de Blaschko suivant le flux de distribution, de migration et de prolifération des cellules du futur épithélium pigmentaire. L'aspect retrouvé au fond d'œil va dans ce sens puisque l'on retrouve dans tous les cas une topographie sectorielle en croissance à base périphérique et à sommet centré sur la papille. Le fait que les lésions les plus volumineuses se trouvent en périphérie est compatible avec la prolifération d'un clone cellulaire anormal.

Le diagnostic différentiel (28) compte diverses pathologies telles que : naevi ou mélanomes choroïdiens, mélanocytomes, cicatrices pigmentées de lésions chorio-rétiniennes (inflammatoires, infectieuses ou traumatiques), hémorragies rétro-épithéliales, « black sunburst » associés à la drépanocytose. Il est souvent simple de distinguer les dystrophies en « pattes d'ours brun » de ces affections. Le diagnostic différentiel est en réalité dominé par les Hypertrophies de l'Épithélium Pigmentaire que l'on trouve dans la Polyadénomatoïse Familiale (PAF), illustrées dans la *figure 29*.

La PAF est une maladie autosomique dominante dans laquelle les patients développent plusieurs centaines à milliers de polypes coliques dégénérant inévitablement en adénocarcinome. Elle peut être isolée ou syndromique. On distingue alors deux grands syndromes. Le syndrome de Gardner associe une PAF et au moins une des tumeurs suivantes : ostéome, fibrome, lipome, myome, tumeur desmoïde, kyste épidermoïde, tumeur de la thyroïde, tumeur des surrénales. Le syndrome de Turcot associe quant à lui une PAF et une tumeur du système nerveux central à type d'astrocytome, glioblastome ou médulloblastome. Quelle que soit la forme de PAF, il n'est pas rare de trouver des pigmentations multiples de l'épithélium pigmentaire puisqu'elles sont constatées dans en moyenne 65% des cas (15 à

100%) (90). Si ces lésions pigmentées peuvent être confondues avec des dystrophies en « pattes d'ours brun », elles présentent néanmoins des caractéristiques cliniques propres. Elles sont supposées congénitales car elles ont été retrouvées chez plusieurs bébés ainsi qu'un prématuré à haut risque de PAF (91). Elles sont le plus souvent multiples avec une moyenne de 7 lésions dans les 2 yeux (1 à 80) et le plus souvent bilatérales (67 à 87% des cas) (92). Leur morphologie est variable, pouvant revêtir les formes suivantes : ponctuées, ovalaires et linéaires. Elles sont parfois associées à des traces pigmentées paravasculaires. Leurs limites sont nettes mais irrégulières. Leur pigmentation est brune, inhomogène, souvent associée à des plages dépigmentées, un halo dépigmenté, une dépigmentation polaire en « queue de poisson ». Leur taille varie de moins d'un huitième à un tiers de diamètre papillaire. Les lésions les plus volumineuses sont proches du pôle postérieur alors que l'on trouve les plus petites en périphérie. Leur localisation est ubiquitaire sans secteur préférentiel (90–93).

Sur le plan histologique, ces lésions diffèrent des dystrophies en « pattes d'ours brun ». En effet, si ces dernières ne sont que de simples hypertrophies de l'épithélium pigmentaire, les lésions de la PAF sont des hypertrophies associées à des hyperplasies. Elles sont donc des hamartomes de l'épithélium pigmentaire. On trouve en effet des grains de mélanine élargis et sphériques associés à une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire contenant plusieurs couches cellulaires. Il existe également à ce niveau une altération des photorécepteurs ainsi qu'un épaissement de la membrane de Bruch (94). Alors que les dystrophies en « pattes d'ours brun » n'ont aucun potentiel dégénératif, plusieurs cas de dégénérescence maligne à type d'adénocarcinome de l'épithélium pigmentaire naissant d'hypertrophies associées à la PAF sont décrits (95). Si ce phénomène semble rare, il peut paraître opportun à la fois de les dépister et de les surveiller.

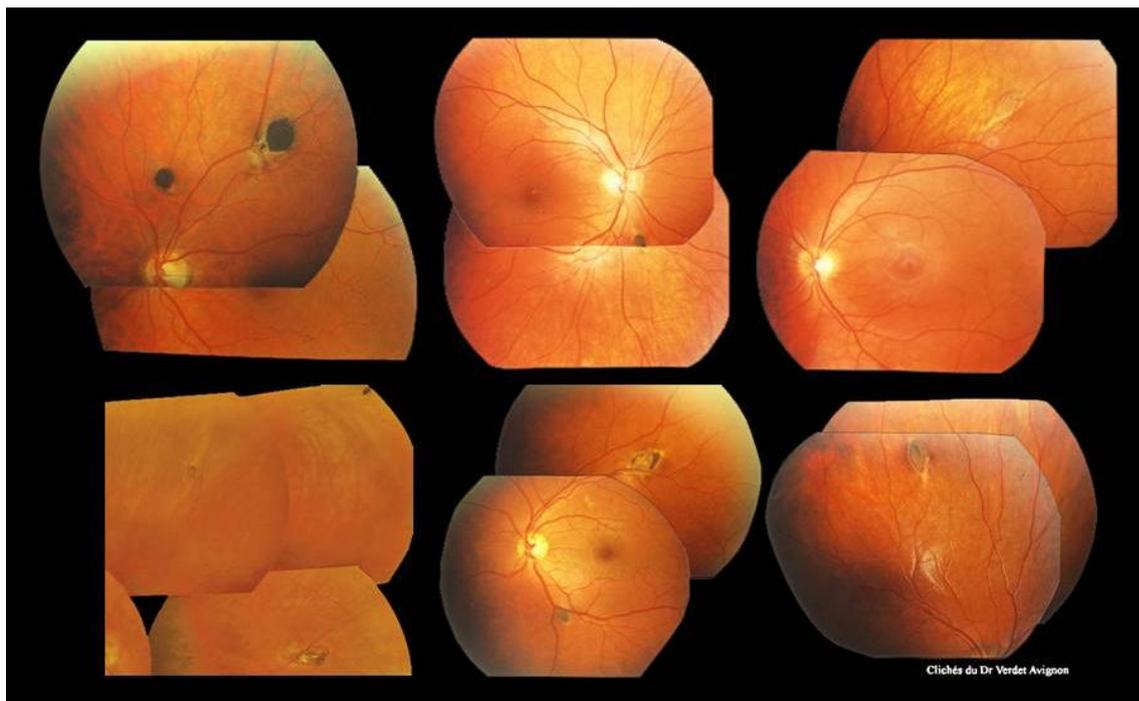


Figure 29 – Illustration de différents aspects de pigmentations multiples de l'épithélium pigmentaire au sein d'une même famille porteuse de Polyadénomatoase familiale.

La découverte de lésions pigmentées multiples de l'épithélium pigmentaire doit faire suspecter l'existence d'une PAF et ce d'autant plus qu'il existe des antécédents familiaux de cancers colorectaux. Ces lésions ont un intérêt dans le diagnostic de la maladie avec une sensibilité de 52 à 90% et une sensibilité de 97% (93) lorsque trois des quatre critères suivants sont réunis (96) :

- Au moins 4 plages de lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien pour les deux yeux,
- Au moins 1/3 de diamètre papillaire,
- Lésions bilatérales,
- Halo de dépigmentation périphérique ou central.

Leur découverte permet aussi d'orienter l'analyse génétique car il existe une corrélation phénotype-génotype, certaines mutations du gène *APC* y étant associées.

Les principales différences entre les dystrophies en « pattes d'ours brun » et les tâches pigmentées associées à la PAF sont résumées dans le *tableau 1*.

Tableau 1 - Caractéristiques cliniques et histologiques des dystrophies en "pattes d'ours brun" et des tâches pigmentées associées à la polyadénomatoase familiale

HCGEP : hypertrophies congénitales groupées de l'épithélium pigmentaire

PMEP-PAF : pigmentations multiples de l'épithélium pigmentaire dans la polyadénomatoase familiale

DP : diamètre papillaire

EP : épithélium pigmentaire

	HCGEP	PMEP-PAF
FORME	Planes Sphérique, ovale ou irrégulier Homogènes Brun clair ou foncé Limites nettes régulières	Relief possible Rondes, en haricot, pisciforme ou autre Hétérogènes Halo ou zone de dépigmentation associée Limites nettes irrégulières
TAILLE	0,1 à 14 DP Croissante de la papille vers la périphérie	Moins de 1/8 à 1/3 de DP Plus grandes au pôle postérieur qu'en périphérie
NOMBRE	3 à 30, voire plus Décroissant de la papille vers la périphérie	1 à 80
LOCALISATION	Sectorielles	Diffuses, pas de secteur Traces paravasculaires
LATERALITE	Unilatérales 98%	Bilatérales 67-87%
HISTOLOGIE	Cellules de l'EP de taille normale Cellules de l'EP 1,6 concentrées en grains de mélanine Tissus adjacents normaux	Hamartomes Grains de mélanine élargis et sphériques Hyperplasie de l'EP avec plusieurs couches cellulaires Altération des photorécepteurs, membrane de Bruch épaissie
ASSOCIATIONS OPHTALMOLOGIQUES	Aucune	Dégénérescence tumorale (adénocarcinome)
ASSOCIATIONS SYSTEMIQUES	Aucune	PAF Syndrome de Gardner Syndrome de Turcot
HEREDITE	Aucune	Autosomique dominant

5.1.1.2 TACHES BLANCHES ALBINOÏDES CONGÉNITALES GROUPEES DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE

Gass, depuis la parution de la première édition de son « Stereoscopic Atlas of Macular disease », affirme que les Taches Blanches Albinoïdes Congénitales

Groupées de l'Épithélium Pigmentaire sont en réalité la même entité que celles décrites par F. Kandori en 1959 (54) sous le nom de « Fleck retina de Kandori ». Elles sont également connues sous le nom de dystrophie en « pattes d'ours polaire ». Gass a regroupé cette pathologie avec les Hypertrophies Congénitales de l'Épithélium Pigmentaire.

Les Taches Blanches Albinoïdes Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire sont des anomalies du fond d'œil très rares et donc assez peu décrites dans la littérature. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible à ce jour.

Ces dystrophies en « pattes d'ours polaire » peuvent être unies ou bilatérales (32,97). Elles présentent cependant des caractéristiques communes avec les Hypertrophies Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire. Leur localisation est sensiblement identique. Les variations de nombre et de taille suivent le même schéma. Leur taille va croissant depuis le pôle postérieur vers la périphérie, avec des variations de grand diamètre superposables alors que leur nombre est inversement proportionnel à leur taille et à leur localisation (97). En ce qui concerne la forme des taches, leur aspect est plus variable. Si elles restent irrégulières, elles peuvent être sphériques ou ovales avec un aspect en taches épatées mais peuvent également prendre un aspect « en éclaboussure » (28). Leur couleur est blanche, parfois jaunâtre. Elles s'associent quelquefois à des lésions pigmentées de formes identiques ainsi qu'à des taches atrophiques (28,32). Des caractéristiques cliniques identiques sont décrites dans les cas que nous rapportons.

En autofluorescence, la majorité des lésions ont un aspect hypoautofluorescent et ce d'autant plus qu'une atrophie est associée et que les taches sont volumineuses. Les petites taches en revanche tendent à avoir un aspect normo voire hyperautofluorescent sous bordé d'un liseré hypoautofluorescent. Ces clichés en autofluorescence peuvent parfois mettre en évidence des taches hypoautofluorescentes n'apparaissant pas sur les rétinophotographies couleur (50). Aucun de nos cas n'a bénéficié de clichés en autofluorescence.

Le comportement angiographique des taches hypopigmentées est différent de celui des hypertrophies de l'épithélium pigmentaire. En effet, ces dernières ne sont visibles qu'aux temps tardifs sous la forme d'une hyperfluorescence modérée par

effet « fenêtre » associé à une imprégnation variable sans diffusion. Plus les taches sont atrophiques, plus la fluorescence est importante du fait de l'effet « fenêtre » (32,48). En angiographie au vert d'indocyanine, les lésions montrent une absence complète de fluorescence tout au long de la séquence angiographique (48,51,52). Si nous n'avons pas réalisé d'angiographie en ICG, l'aspect retrouvé en angiographie à la fluorescéine concorde avec celui décrit dans la littérature.

Il n'existe à ce jour qu'une seule publication rapportant l'aspect tomographique en OCT Time Domain de ces lésions. Kim et al. (50) rapporte une interruption du signal provenant de la couche hyperréflexive correspondant à la ligne ellipsoïde ainsi qu'une augmentation du signal choroïdien au niveau des lésions. Aucun des cas que nous rapportons n'a bénéficié d'un examen tomographique.

Il n'existe aucun retentissement électrophysiologique. En effet, vision des couleurs, examen campimétrique, Potentiels Evoqués Visuels et Electrorétinogramme ne sont habituellement pas perturbés (28). Seul Kandori décrit dans son cas une adaptation anormale à l'obscurité (54). C'est le cas dans les trois cas que nous présentons.

Les lésions sont stables dans le temps, tant sur le plan anatomique que fonctionnel, et n'ont aucun potentiel dégénératif (97). Il n'existe cependant pas de travaux faisant état d'un suivi au long cours. D'autre part, seul un cas de néovascularisation choroïdienne périphérique a été rapporté dans la littérature (97).

Seuls Kandori, dans sa description princeps et Arana font état d'une transmission sur un mode autosomique récessif (49,54). Il ne semble cependant pas exister d'autres cas de transmission familiale de cette affection rare,

La plupart du temps, cette affection survient de manière isolée. Seul un cas dans la littérature fait état d'une association avec une microcéphalie, un retard mental et une hyperréflexie tendineuse avec une transmission autosomique dominante (53). Nous rapportons également le cas d'une association avec une hyperpigmentation cutanée linéaire suivant les lignes de Blaschko (figure du cas n°2 du sous-chapitre correspondant).

Il n'existe actuellement aucune étude anatomopathologique de cette affection. Il est donc difficile de s'appuyer sur l'étude l'histologique des dystrophies en « pattes d'ours polaire » afin d'en étayer les hypothèses diagnostiques.

Si plusieurs hypothèses quant à l'origine et à l'évolution de ces lésions ont été avancées, toutes font état d'une accumulation de matériel anormal au niveau de l'épithélium pigmentaire. Gass suppose que les lésions résultent de l'accumulation de matériel blanc de type pré-mélanine non mélanisée dans les cellules de l'épithélium pigmentaire (97). Battaglia et al. suppose, en se basant sur l'aspect ICG, que cette affection est évolutive (52). Il suggère que les taches hyperfluorescentes représentent une étape précoce de la maladie caractérisée par l'accumulation de matériel au niveau de l'épithélium pigmentaire. Les taches hypofluorescentes seraient un stade avancé de la maladie traduisant une dégénérescence atrophique de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde sous-jacente. Plusieurs données paracliniques décrites ci-après viennent corroborer cette hypothèse. L'aspect en autofluorescence peut traduire différents stades du métabolisme en lipofuscine (et autre matériel hyperautofluorescent) jusqu'à l'atrophie. Kim et al (50) va également dans ce sens en exposant le fait qu'un aspect d'interruption de la couche ellipsoïde en OCT traduit une rupture de la barrière de l'épithélium pigmentaire et une altération des photorécepteurs. Il souligne également le fait qu'un épithélium pigmentaire pauvre en mélanine et donc non fonctionnel ou défectueux a des concentrations plus élevées en lipofuscine. Nous allons plus loin en suivant la logique de Gass et en supposant que l'origine de ces taches suit un mécanisme superposable à celui des dystrophies en « pattes d'ours brun ». En reprenant ainsi l'hypothèse de Meyer quant à l'origine de ces dernières, les Taches Blanches Albinoïdes Congénitales Groupées de l'Epithélium Pigmentaire pourraient s'expliquer par la présence d'une mosaïque de deux clones cellulaires ayant des productions différentes de pigment. Là encore, un sous-groupe de cellules somatiques pourrait voir le jour à la suite d'une mutation ou d'un phénomène d'activation/inactivation génique post-zygotique survenant avant la quatrième semaine de l'embryogenèse. Cette mutation affecterait la mélanogénèse au niveau quantitatif et/ou qualitatif. Les deux populations cellulaires se développeraient suivant le flux de distribution, de migration et de prolifération des

cellules du futur épithélium pigmentaire suivant des lignes analogues aux lignes cutanées de Blaschko.

En dehors de l'aspect topographique caractéristique, la question du diagnostic différentiel pourrait se poser face à un groupe de pathologies regroupées sous le nom de syndromes « Flecked-Retina ». Cette entité a été décrite pour la première fois par Krill et Klien dans les années soixante. Elle regroupe notamment le fundus flavimaculatus, le fundus albipunctatus et les affections présentant des corps colloïdes et/ou des drusens au fond d'œil. D'autres pathologies peuvent être proposées comme les taches blanches inflammatoires du fond d'œil et notamment la choroïdopathie de Bird Shot. Nous décrivons donc dans le *tableau 2* les trois de ces pathologies que nous pensons être les plus représentatives du diagnostic différentiel des dystrophies en « pattes d'ours polaires ».

Tableau 2 - Diagnostic différentiel des Taches Blanches Albinoïdes Congénitales Groupées de l'Épithélium Pigmentaire.

	TACHES ALBINOTIQUES	FUNDUS FLAVIMACULATUS (98)	FUNDUS ALBIPUNCTATUS (98)	LARGES DRUSENS COLLOÏDES (99)
HEREDITE	Aucune	Autosomique récessive	Autosomique récessive Autosomique dominante	Aucune
FORME	Sphérique, ovale +/- épatée En éclaboussure	Ronde, linéaire ou pisciforme	Discrets points blancs	Points jaunâtres
TOPOGRAPHIE	Ubiquitaire Plus dense au pôle postérieur Plus large en périphérie	Du pôle postérieur jusqu'à l'équateur Plus dense au pôle postérieur Implication maculaire	Diffus au pôle postérieur Plus dense en moyenne périphérie Pas d'implication maculaire	Pôle postérieur Moyenne périphérie
RENTISSEMENT FONCTIONNEL	Aucun	Baisse de centrale Dyschromatopsie Scotome paracentral Photophobie Adaptation lente à l'obscurité	Cécité nocturne Adaptation à l'obscurité normale, lente ou monofonctionnelle	Aucun, rentissement lié aux drusens centraux

5.1.2 AFFECTIONS DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME GENOMIQUE : L'ALBINISME OCULAIRE LIE AU CHROMOSOME X [OMIM #300500]

L'Albinisme Oculaire lié à l'X est également appelé Albinisme Oculaire de type 1 ou Albinisme de Nettleship-Falls. C'est Vogt qui en 1925, reconnaît cette maladie

comme une affection à part entière, la séparant ainsi du cadre nosologique des « Nystagmus congénitaux ». Les anomalies cliniques chez les femmes conductrices obligatoires ont été initialement rapportées au fond d'œil par Vogt en 1942 (100) puis par Falls en 1951 (63) et au niveau irien par Waardenburg et van den Bosch en 1956 (69). C'est en partie en se basant sur ces observations que M. Lyon a pu étayer son hypothèse de l'inactivation aléatoire du chromosome X en 1962 (20).

L'albinisme oculaire lié à l'X est la forme la plus fréquente d'albinisme. Il représente 10% de tous les albinismes avec une prévalence estimée à 1/50 000 (101).

Cette pathologie se transmet sur un mode récessif lié à l'X. Le seul gène connu pour être impliqué dans la pathologie est le gène *GPR143* anciennement appelé OA1. Il est localisé en Xq22.2. *GPR143* est impliqué dans la production d'une protéine ayant un rôle dans la pigmentation des yeux et de la peau. Cette protéine est exprimée dans les tissus de l'œil sensibles à la lumière (épithélium pigmentaire rétinien) et dans certaines cellules de la peau. La protéine GPR143 fait partie d'une voie de signalisation qui contrôle la croissance et la maturation des mélanosomes, structures cellulaires produisant et stockant un pigment appelé mélanine. Si la mélanine est la substance qui donne leur couleur à la peau, aux cheveux et aux yeux, dans la rétine, ce pigment joue également un rôle essentiel pour une vision normale. A ce jour, plus de 60 mutations de *GPR143* ont été identifiées chez les personnes atteintes d'albinisme oculaire de type Nettleship-Falls. La plupart des mutations modifient la taille ou la forme de la protéine GPR143 ayant pour conséquence d'altérer la fonction de cette dernière. Ces changements génétiques empêchent souvent la protéine anormale de se lier aux mélanosomes empêchant ainsi de contrôler la croissance de ces structures contenant le pigment. Dans d'autres cas, la protéine GPR143 se lie normalement aux mélanosomes mais les mutations empêchent la protéine d'interagir avec d'autres molécules impliquées dans sa voie de signalisation. Sans protéine GPR143 fonctionnelle, les mélanosomes, contenant une substance n'étant pas de la mélanine, peuvent se développer de manière anormale dans les cellules de la peau et la rétine. Ceci aboutit à la perte de vision et aux autres anomalies oculaires chez les personnes atteintes d'albinisme oculaire sans ce que l'on sache exactement pourquoi (102).

Les manifestations ophtalmologiques des patients atteints sont les mêmes que celle que soit la forme d'albinisme incriminée. On retrouve alors dans des proportions d'importance variable (101,103) :

- Un nystagmus infantile apparaissant dans les trois premières années de vie qui est le plus souvent de type pendulaire associé à des hochements de tête et qui tend à diminuer avec l'âge sans toutefois disparaître totalement.
- Une transillumination irienne secondaire à une hypopigmentation de l'épithélium pigmentaire irien.
- Une hypopigmentation du fond d'œil secondaire à une anomalie de structure et de concentration du pigment dans l'épithélium pigmentaire rétinien, laissant paraître la trame choroïdienne.
- Une hypoplasie fovéolaire se traduisant cliniquement par une perte du reflet normal et une modification de la ligne de profil fovéolaire.
- Une baisse d'acuité visuelle variant de 1/10 à 5/10, paramètre restant stable dans le temps puisqu'il s'agit d'une maladie non évolutive.
- D'autres manifestations ont été rapportées telles un strabisme et un embryotoxon postérieur.

On retrouve tout de même quelques manifestations cutanées à type de zones dépigmentées, localisées majoritairement sur les bras et les jambes, ainsi qu'une peau plus claire que chez les autres membres de la famille (101).

Si le diagnostic est le plus souvent clinique, le diagnostic positif d'albinisme est fait grâce au bilan électrophysiologique. En effet, l'une des lésions anatomiques caractéristique de l'albinisme est représentée par des projections aberrantes de la voie optique. Il s'agit d'un passage excessif des fibres optiques au niveau du chiasma en ce sens que les voies optiques de l'œil droit sont presque exclusivement orientées vers l'hémisphère gauche et inversement. Cette décussation anormale des voies optiques ou « asymétrie croisée » est détectée lors de la réalisation de Potentiels Evoqués Visuels. Plutôt que de la réponse typique quasi-égale de

chaque hémisphère, l'amplitude de la réponse est plus disproportionnée dans l'hémisphère controlatéral à l'œil stimulé. Ce phénomène est pathognomonique de l'albinisme (104).

Le SD-OCT confirme l'existence d'une hypoplasie fovéolaire dont l'importance peut être corrélée à l'acuité visuelle (105).

L'électrorétinogramme (ERG) est strictement normal contrairement à l'ERG multifocal qui, lui, montre une altération de la fonction maculaire. L'électro-oculographie (EOG) n'est pas altérée (106).

Du fait de l'inactivation aléatoire du chromosome X (ou lyonisation), 87,7% femmes conductrices obligatoires vont montrer des signes plus ou moins discrets de la maladie selon la proportion d'X muté inactivé (66). On va pouvoir trouver chez ces femmes une transillumination irienne (complète ou non) dans 75 à 80% des cas ainsi que la présence de macromélanosomes à la biopsie cutanée sur les zones dépigmentées dans 85% des cas (101). Un cas de nystagmus associé à une photophobie et une baisse d'acuité visuelle a été décrit dans la littérature (61), attribués à une mosaïque très en faveur de l'X pathologique. Au niveau rétinien, il est habituel de retrouver un aspect alternant zones dépigmentées et zones à pigmentation normale (80 à 90% des cas) (58,60,101). Dans leur analogie des lignes de Blaschko en ce qui concerne l'œil, Rott et Koniszewski décrivent, chez ces femmes vectrices, un fond d'œil d'aspect strié (alternance d'épithélium normalement pigmenté et d'épithélium hypopigmenté) à disposition radiaire centrée sur la papille (9). Les rétinophotographies disponibles dans la littérature et nos propres cas montrent également une disposition radiaire triangulaire à base périphérique par rapport à la papille des zones dépigmentées.

Chez les femmes conductrices obligatoires, dans l'immense majorité des cas, l'apport de l'électrophysiologie est moindre. Il n'existe pas d'asymétrie croisée aux PEV. L'analyse tomographique ne montre pas d'hypoplasie fovéolaire. L'ERG et l'ERG-mf sont normaux (66,106). La réalisation de rétinophotographies au filtre rouge ou en autofluorescence confirme souvent la disposition radiaire centrée sur la

papille des stries pigmentées et dépigmentées. Malheureusement, le cas décrit de femme conductrice présentant des signes marqués de la maladie (dont un nystagmus) ne fait pas état d'explorations paracliniques (61).

L'albinisme oculaire lié à l'X n'étant pas une maladie progressive mais stationnaire, les lésions sont stables dans le temps, tant sur le plan anatomique que fonctionnel.

Dans l'immense majorité des cas, l'Albinisme de Nettleship-Falls survient de manière isolée. Il arrive cependant qu'il puisse être associé à d'autres pathologies dans le cadre de syndromes des gènes contigus. Ainsi ont été décrites des associations avec une surdité neurosensorielle (Xp22.3) (107), un syndrome de Kallmann (Xp22.31) (108) et une ichtyose liée à l'X (Xp22.31) (109).

Sur un plan histologique, la maladie est caractérisée par la présence de macromélanosomes ou macroglobules de mélanine et par la diminution du nombre de mélanosomes normaux dans les yeux et la peau des personnes atteintes, même si cette dernière semble macroscopiquement épargnée. La microscopie optique et la microscopie électronique ont permis de mettre en évidence ces macromélanosomes au niveau de la peau mais également au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien tant chez les hommes atteints que chez de nombreuses femmes conductrices obligatoires (57,67). De fait, leur présence sur la biopsie cutanée permet la plupart du temps de faire la différence entre l'albinisme oculaire et les autres formes d'albinisme oculaire (67).

Structurellement, les macromélanosomes se distinguent par leur grande taille (jusqu'à 5 μm), leur forme sphérique et l'absence de sous-structure filamenteuse typique des mélanosomes normaux. Ils contiennent en revanche de nombreuses vésicules translucides en microscopie électronique, noyées dans une matrice dense, amorphe. Ces vésicules sont supposées être de la mélanine (67).

Il n'est donc pas illogique de penser, comme Rott et d'autres auteurs après lui, que l'aspect strié du fond d'œil des femmes conductrices obligatoires est une manifestation du mosaïcisme fonctionnel du chromosome X. Son aspect en forme de croissant rayonné sur la papille serait en rapport avec les courants de migration et de développement de l'épithélium pigmentaire. Son alternance de stries foncées et

claires ne serait finalement qu'une alternance de zones à pigmentation normale (foncée) et de zones à pigmentation exprimant la maladie (claire).

L'aspect du fond d'œil chez les femmes vectrices d'albinisme oculaire lié à l'X pose en règle général peu de problème diagnostique.

5.1.3 ORIGINE DE LA TOPOGRAPHIE DES TACHES ET DES STRIES DANS LES MOSAÏCISMES AFFECTANT L'ÉPIHÉLIUM PIGMENTAIRE

L'origine de la topographie des taches et stries dans les mosaïcismes affectant l'épithélium pigmentaire est représentée dans la *figure 30*. Ces courants de migration et de différenciation de l'épithélium pigmentaire naissent de la papille optique pour se diriger ensuite vers la périphérie (flèche verte) sans aucune relation avec la disposition de la couche des fibres nerveuses de la rétine (flèche orange). Certaines de ces lignes franchissent la ligne médiane du raphé sans épargner la région maculaire. Si la mélanogénèse d'un groupe de cellules provenant de la plaque neurale est perturbée durant l'embryogénèse précoce (avant la 4^{ème} semaine), ce groupe de cellules hyper ou hypopigmentées continue à migrer et se dépose le long des lignes de migration. Cette perturbation de la mélanogénèse peut aussi bien être liée à une mutation (mosaïcisme génomique) qu'à une inactivation fonctionnelle d'un gène (mosaïcisme épigénétique).

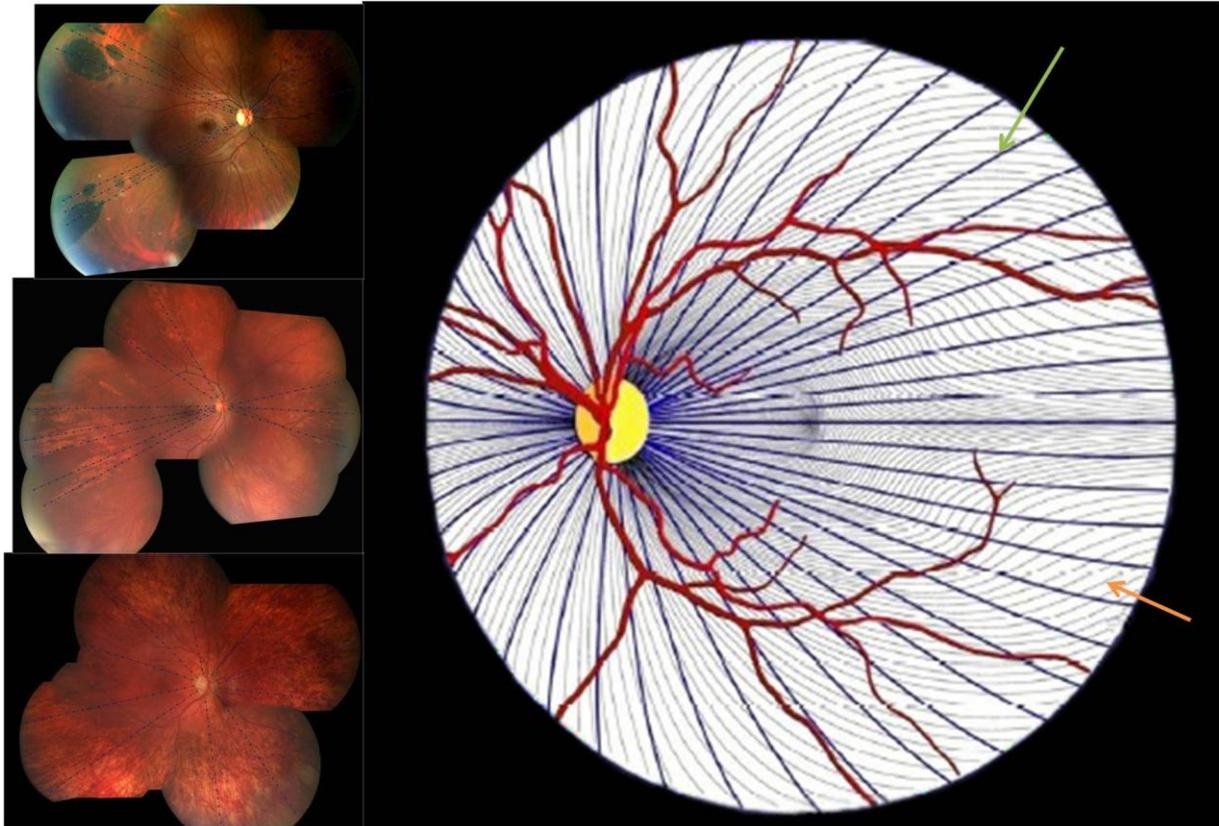


Figure 30 - Courants de migration des cellules de l'épithélium pigmentaire et analogie avec les lignes de Blaschko d'après Meyer modifiées par B. Puech.

Ces courants naissent de la papille optique pour se diriger ensuite vers la périphérie (flèche verte) sans aucune relation avec la disposition de la couche des fibres nerveuses de la rétine (flèche orange). Certaines de ces lignes franchissent la ligne médiane du raphé sans épargner de la région maculaire. Si la mélanogénèse d'un groupe de cellules provenant de la plaque neurale est perturbée durant l'embryogénèse précoce (avant la 4^{ème} semaine), ce groupe de cellules hyper ou hypopigmentées continue à migrer et se dépose le long des lignes de migration.

5.2 AFFECTIONS DES PHOTORECEPTEURS SECONDAIRES A UN MOSAÏCISME : RETINITE PIGMENTAIRE LIEE A L'X

L'entité clinique des Rétinites Pigmentaires a été décrite pour la première fois en 1857 par Donders. Il s'agit d'une entité évolutive dont le pronostic fonctionnel est réservé.

Toutes formes non syndromiques confondues, la prévalence des Rétinites Pigmentaires est d'environ 1/4000 (110).

Plusieurs modes de transmission ont été décrits dans des proportions variables. Les formes liées à l'X représentent 10 à 15% des cas (75,111).

La forme liée à l'X (XLRP) est la plus sévère des rétinites pigmentaires. Elle est génétiquement hétérogène : Six gènes sont connus pour en être responsables : *RP6*, *RP23*, *RP24*, *RP34*, *RP2* et *RPGR* (ou *RP3*). Seuls deux de ces gènes ont une fonction identifiée à ce jour : *RPGR* et *RP2*. Ce sont également les mutations impliquant ces deux gènes qui sont les causes les plus fréquentes de XLRP. Respectivement, ces mutations sont responsables de 70 à 90% et 10 à 20% des XLRP (111,112).

RPGR (Retinitis Pigmentosa 3 GTPase Regulator) est localisé en Xp11.4. La fonction in vivo de la protéine RPGR n'est pas entièrement comprise. Cette protéine est essentielle à une fonction visuelle normale. Elle est localisée dans le cil de connexion des photorécepteurs, un mince pont reliant le corps de la cellule et son article externe, où elle semble jouer un rôle important. Une étude récente souligne une nouvelle fonction pour RPGR dans la formation des cils et la régulation des filaments d'actine de stress, ce qui suggère que, dans la rétine, il peut réguler la formation des disques des photorécepteurs en régulant l'extension de la membrane médiée par l'actine. S'il est difficile de savoir comment ces changements conduisent à la perte progressive des photorécepteurs et aux signes spécifiques de rétinite pigmentaire, il est probable que l'anomalie primitive soit liée à la régulation de la formation des disques au niveau des segments externes des photorécepteurs (111,113).

RP2 (Retinitis Pigmentosa 2) est localisé en Xp11.23. La protéine RP2, également essentielle à une fonction visuelle normale, est active dans toutes les cellules de l'organisme. Cependant, sa fonction n'est pas bien comprise. Des études suggèrent qu'elle pourrait être impliquée dans le transport des protéines dans les photorécepteurs. Son rôle dans d'autres types de cellules est inconnu. La plupart des mutations dans de *RP2* sont à l'origine d'une production de protéine RP2 anormalement courte. Ces changements modifient la structure et la fonction de la protéine, ce qui perturbe probablement la stabilité ou l'entretien des photorécepteurs. Ils entraîneraient alors une perte progressive des photorécepteurs causant une perte progressive de la vision caractéristique de la rétinite pigmentaire (111,114).

Les premiers signes de la maladie surviennent habituellement au cours de la première décennie chez un garçon souvent fort myope. Les signes fonctionnels de la maladie sont les suivants : héméralopie, dyschromatopsie, photophobie et scotomes entraînant une baisse d'acuité visuelle. Les signes observés au fond d'œil sont un aspect terne de la rétine périphérique parsemée de lésions blanchâtres avec un rétrécissement du calibre des vaisseaux, l'apparition de pseudo-ostéoblastes (ou regroupement pigmentaires en moyenne périphérie) et enfin des vaisseaux grêles, une macula complètement ou partiellement atrophique et une papille cireuse (110,112). Il existe plusieurs complications anatomiques possibles : œdème maculaire et cataracte sous-capsulaire, mais aussi choroïdite séreuse centrale ou pseudo-Coats (112). Chez les hommes atteints, l'atteinte est précoce (première décennie) et sévère puisque l'évolution se fait vers la cécité légale entre 30 et 40 ans (110,111).

Sur le plan paraclinique, les clichés en autofluorescence vont montrer un anneau péri-fovéolaire hyper-autofluorescent inconstant en faveur de l'origine génétique. Il existe également des lésions périphériques hypo-autofluorescentes présentes avant même l'apparition des pseudo-ostéoblastes. Ces clichés permettent également la visualisation des zones d'atrophies et de logettes cystoïdes (115). Le SD-OCT maculaire met en évidence un amincissement progressif de la couche nucléaire externe plus marqué dans la zone périfovéolaire puis fovéolaire avec une discontinuité voire une disparition de la ligne des photorécepteurs traduisant la perte des photorécepteurs. L'OCT met également en évidence un éventuel œdème maculaire (cystoïde ou non) (116). L'angiographie à la fluorescéine n'est plus indiquée qu'en cas de doute diagnostique ou de complications. L'électrorétinogramme fait partie des critères diagnostiques de rétinite pigmentaire. Il existe une diminution progressive des réponses des photorécepteurs jusqu'à ce qu'il soit impossible de discerner les réponses des cônes et des bâtonnets (112). Enfin, la biologie moléculaire ciblée permet le diagnostic de la forme de rétinite pigmentaire.

Sur le plan clinique, la suspicion diagnostique de femme conductrice de XLRP peut se faire dès l'observation du fond d'œil. En 2000, Grover et al (73) ont proposé une

classification du fond d'œil rappelé dans le tableau 3, dont le pronostic semble corrélé au grade. En effet, le fond d'œil peut avoir plusieurs aspects dont deux, pouvant se présenter seuls ou en association, sont très évocateurs du diagnostic. En premier lieu, le fond d'œil peut être strictement normal comme c'est le cas le plus souvent. L'un des deux aspects devant faire évoquer le diagnostic est celui du reflet « tapetal-like » ou reflet tapéto-rétinien. Celui-ci est retrouvé dans des proportions variables selon les études : de 13% à 52% des cas (81,82) mais peut permettre le diagnostic positif. Son aspect a été bien caractérisé par Cideciyan et al (78). Il décrit un reflet inhabituel brillant de couleur dorée périmaculaire présentant deux caractéristiques : il est plus dense en temporal de la fovéa sans pour autant atteindre cette dernière et a un aspect radiaire centré sur la fovéa alternant des zones de réflectivité plus ou moins élevée. Acton et al (77) se sont intéressés à ce reflet à travers diverses techniques d'imagerie : clichés couleur, infrarouge et en autofluorescence. Son travail lui a permis de mettre en évidence cinq cas de figure :

- Reflet visible avec les trois techniques mais mieux mis en évidence en autofluorescence.
- Reflet visible en couleur mais mieux perçu en infrarouge et peu en autofluorescence.
- Reflet non visible sur les clichés couleur et infrarouge mais visible en autofluorescence. C'est le cas de notre cas n°2 de femmes vectrices de XLRP.
- Reflet visible en couleur mais mieux perçu en infrarouge et non perçu en autofluorescence.
- Absence de reflet tapéto-rétinien.

La seconde lésion caractéristique est la présence de pigmentation rétinienne ou pseudo-ostéoblastes périphériques. Cet aspect est retrouvé dans 40% cas et semble plus fréquent chez les patientes plus âgées, résultat probable d'une évolution naturelle (81). D'autres aspects sont possibles traduisant une atteinte plus évoluée tels que des irrégularités radiaires de l'épithélium pigmentaire et des plages de dépigmentation.

Tableau 3 - Classification des fonds d'œil de femmes conductrices de Rétinite Pigmentaires liée à l'X d'après Grover et al.

Grade 0	Fond d'œil normal
Grade 1	Refllet tapéto-rétinien isolé
Grade 2	Présence de pseudo-ostéoblastes périphériques dans 1 ou 2 quadrants Présence ou non d'un refllet tapéto-rétinien
Grade 3	Anomalies rétiniennes diffuses associant au moins de ces signes : <ul style="list-style-type: none"> - Pseudo-ostéoblastes - Hypopigmentation - Modifications rétiniennes atrophiques

Sur le plan paraclinique, les résultats sont variables d'une patiente à l'autre selon la proportion d'X muté inactivé et s'il s'agit d'une forme dominante ou récessive liée à l'X. Les résultats peuvent également s'aggraver au fil du temps chez une même patiente dans la mesure où, contrairement à l'albinisme de Nettleship-Falls, la XLRP est une maladie évolutive. Ainsi, les résultats de l'électrorétinogramme peuvent être normaux, montrer une simple diminution de l'amplitude des réponses scotopiques et photopiques ou encore un ERG plat (82,84,85). Dans leur travail sur l'électro-oculogramme, Stavou et al (84) rapportent un rapport d'Arden anormal chez 41% des femmes vectrices obligatoires. Le refllet de Mizuo se traduit sur les clichés en autofluorescence par des stries maculaires ponctuées, hyperautofluorescentes, radiaires, dont le centre est fovéolaire, pouvant atteindre la moyenne périphérie et contourner la papille (80).

Aujourd'hui, le refllet « tapetal-like » est toujours source d'interrogation. La première question restant actuellement sans réponse certaine est celle de sa localisation et de son origine dans les couches rétiniennes. Aucune étude anatomopathologique n'a permis de définir clairement l'origine de ce refllet. Toutes les hypothèses sont basées sur des explorations non invasives. En 1965 Goodman et al (62) suggèrent qu'il est

secondaire à des pseudo-drusens situés en arrière des vaisseaux. L'avènement de la tomographie en cohérence optique a prouvé que cela n'est pas le cas. En 1980, Gieser et al (117) supposent qu'il s'agit d'une anomalie de l'interface photorécepteurs / épithélium pigmentaire. En 1994, Cideciyan et al (78) proposent, à partir d'une analyse digitale de rétinophotographies, les segments internes des cônes comme origine anatomique du reflet tapéto-rétinien. Plusieurs arguments vont à l'encontre de cette théorie : *RP3* et *RP2* sont exprimés dans les cônes et dans les bâtonnets, le reflet est parfois visible jusqu'en moyenne périphérie et enfin d'autres auteurs tels que Berendshot proposent, dans des travaux ultérieurs, une origine naissant des deux types des photorécepteurs. En effet, en 1996, Berendschot et al (79) suggèrent que le reflet tapéto-rétinien prendrait son origine au Pour étayer son hypothèse, ils s'appuient sur l'analyse reflectométrique du fond d'œil sur laquelle est basée leur étude. Ils étayent leurs résultats en s'appuyant sur des arguments physiopathologiques :

- Les reflets secondaires aux segments externes des photorécepteurs sont secondaires à ceux des disques qu'ils contiennent.
- Il existe une altération du turn-over de ces disques et leur accumulation du reflet normal des segments externes des photorécepteurs.

Cette hypothèse paraît plus probable. En effet, comme rappelé ci-dessus, *RPGR/RP3* est exprimée au niveau du cil de jonction entre articles interne et externe des photorécepteurs et sa fonction probable dans la régulation de la formation des disques des articles externes. Une étude récente (114) a mis en évidence chez la souris qu'il existe une dégénérescence lente et progressive des disques de la membrane des photorécepteurs dans les rétines porteuses d'une mutation de *RP2*. Cette anomalie est associée à une mauvaise localisation des pigments (ou opsines) des cônes vers les couches nucléaires et synaptiques ainsi qu'à une quantité réduite de rhodopsine dans les segments externes. Ces anomalies précèdent l'apparition de la dégénérescence des photorécepteurs. Ce sont là deux arguments supplémentaires possibles quant au fait que le reflet tapéto-rétinien serait originaire des segments externes des photorécepteurs.

Une seconde question demeure un mystère : pourquoi ce reflet existe-t-il chez les femmes conductrices obligatoires de XLRP et pas chez les hommes atteints de la maladie ? Il est maintenant communément admis que ce reflet est une traduction clinique de l'inactivation aléatoire du chromosome X. Cideciyan et al (78) étayent cette théorie en s'appuyant sur différents arguments :

- La topographie du reflet tapéto-rétinien a un aspect ressemblant sinon similaire à celui de mosaïques fonctionnelles et de chimères décrites chez la souris.
- L'asymétrie interoculaire chez une même patiente serait attendue et pourrait s'expliquer par le fait que l'inactivation aléatoire du chromosome X ne survient pas au même moment de l'embryogenèse dans tous les tissus. Certaines études réalisées sur la souris ont montré que la lyonisation survient après la latéralisation de la vésicule optique.
- La direction de ces radiations résulterait d'un mécanisme complexe entre la croissance et le développement de l'œil (notamment de l'aire maculaire), et la mosaïque fonctionnelle. Reese décrit chez la souris une dispersion radiale des bâtonnets et tangentielle des cônes durant la différenciation précoce des photorécepteurs (118).

Ce reflet correspondrait donc à un mosaïcisme fonctionnel au niveau des photorécepteurs. Sa topographie serait secondaire au développement et à la maturation des photorécepteurs particuliers au niveau de l'aire maculaire comme illustré dans la *figure 31*.

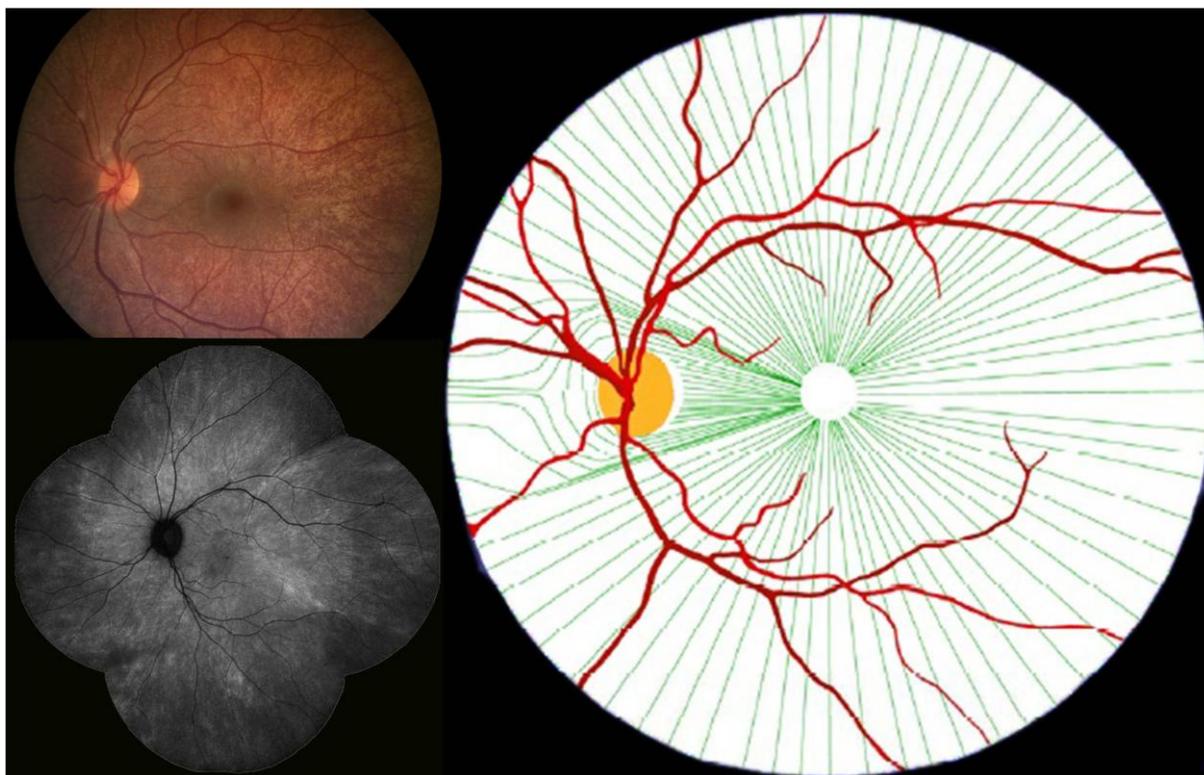


Figure 31 – Reflet tapéto-rétinien et analogie avec les lignes de Blaschko d'après B. Puech.

Ces courants naissent de la fovéa pour se diriger ensuite vers la périphérie. Ils seraient secondaires à la singularité du développement embryologique de la macula et à l'existence de deux clones cellulaires différents pour chaque type de photorécepteurs par lyonisation. Certaines de ces lignes contournent la papille optique pour converger à nouveau vers la périphérie une fois le nerf optique passé.

Si le reflet tapéto-rétinien est caractéristique des femmes conductrices de XLRP, il peut cependant être observé dans d'autres cas de figure, mettant ainsi à mal l'hypothèse développée par Cideciyan (78) quant à son origine génétique et sa topographie, et celle développée par Berendshot (79) quant à son origine anatomique. Cela soulève également la question du diagnostic différentiel. En effet, ce reflet a pu être observé chez de jeunes patients mâles atteints de XLRP (62). La première pathologie autre que la XLRP dans laquelle ce reflet peut être observé est l'héméralopie stationnaire congénitale de type Oguchi. Cette maladie se transmet sur un mode autosomique récessif. A ce jour une cinquantaine de cas ont été décrits dans la littérature. Elle est caractérisée par l'association d'une héméralopie congénitale stationnaire avec vision diurne normale depuis l'enfance, un reflet tapéto-rétinien de Mizuo au fond d'œil disparaissant après au moins deux à trois heures d'adaptation à l'obscurité, et un électrorétinogramme présentant des

réponses anormales des bâtonnets avec une adaptation anormale à l'obscurité et des réponses normales des cônes. De récents travaux permettent de penser que ce reflet naît au niveau des segments externes des photorécepteurs (119). Le reflet de Mizuo est également décrit chez des individus masculins dans d'autres pathologies rendant le diagnostic différentiel aisé. C'est ainsi qu'il est observé chez les patients porteurs de rétinopathie juvénile liée à l'X mais pas chez des femmes vectrices de la maladie. L'existence de ce reflet est actuellement proposée comme étant secondaire à un excès de potassium extracellulaire dans la rétine secondaire. Cet excès serait secondaire à une diminution de la capacité de récupération du potassium au niveau des cellules de Müller (120,121). Les hommes atteints de certaines dystrophies des cônes récessives liées à l'X présentent également un reflet tapéto-rétinien disparaissant après adaptation à l'obscurité (122,123). Les auteurs ne se sont pas penchés sur l'origine de ce reflet qui ne semble pas avoir été décrit chez les femmes vectrices. Un travail rapporte plusieurs cas de reflet de Mizuo : une mère et son fils atteints d'une dystrophie des cônes autosomique dominante, un patient atteint de dystrophie maculaire juvénile et d'autres cas de pathologies décrites ci-dessus (124). Enfin, il existe un cas rapporté dans la littérature de ce reflet tapéto-rétinien chez un homme ne présentant aucune maladie ophtalmologique et aucun retentissement fonctionnel. Les auteurs n'ont pas émis d'hypothèse quant à son origine (125). Si ces reflets sont appelés et décrits dans la littérature sous le nom de « reflet de Mizuo » ou « reflet tapéto-rétinien », tous n'ont pas nécessairement un aspect tout à fait similaire selon la pathologie incriminée et tous ne semblent pas avoir une même origine anatomique.

En cas de pigmentation rétinienne périphérique, le diagnostic différentiel doit éliminer les dégénérescences rétinienne acquises (comme la dégénérescence réticulaire pigmentaire périphérique), les rétinopathies d'origine infectieuse ou inflammatoire (rubéole, syphilis, infection à cytomégalovirus, herpes simplex, uvéite postérieure, Birdshot), les rétinopathies associées à un cancer ou à un traumatisme avec corps étranger intraoculaire, une pigmentation en dépôts de la rétine (en pattes d'ours). Les autres affections à évoquer sont la résolution d'un décollement de la rétine, une atrophie rétino-choroïdienne péri-veineuse pigmentée et un déficit en vitamine A qui

entraîne une héméralopie. Il faut également éliminer une toxicité aux phénothiazines (chlorpromazine, thioridazine), à la chloroquine ou à la desferroxamine (110).

6. CONCLUSION

Pour conclure, les naevi congénitaux rétiniens sont répartis sur des lignes virtuelles qui suivent la croissance embryologique de l'EP à partir de la papille. Il en est de même pour l'alternance de stries pigmentées et non pigmentées qui caractérisent le fond d'œil des femmes vectrices d'albinisme lié à l'X. Cette topographie spécifique des lésions est secondaire à l'existence d'un mosaïcisme au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire. Ce mosaïcisme peut être d'origine génomique ou épigénétique (hors lyonisation) comme c'est le cas dans les dystrophies en « pattes d'ours brun » et en « pattes d'ours polaire ». Il peut également être secondaire au phénomène de lyonisation chez les femmes vectrices d'albinisme oculaire lié à l'X. En revanche, le mosaïcisme des dystrophies rétiniennes liées à l'X suit un autre schéma qui correspond à des courants naissant de la fovéa pour se diriger ensuite vers la périphérie. Ils seraient secondaires au développement embryologique spécifique à la macula ainsi qu'à l'existence de deux clones cellulaires différents pour chaque type de photorécepteurs. L'existence de ces clones cellulaires s'explique par un phénomène de lyonisation à leurs niveaux.

Nous avons développé les hypothèses physiopathologiques et précisé les particularités topographiques liées au mosaïcisme rétinien. Leur connaissance permet une analyse différente du fond d'œil et ainsi d'orienter le diagnostic afin de proposer une prise en charge adaptée. En effet, le diagnostic n'est pas toujours aisé devant la découverte de taches pigmentées au fond d'œil, qu'elles soient congénitales ou acquises. Il est de même pour la découverte de taches blanches et ce d'autant plus que cette entité clinique regroupe un large spectre de pathologies de gravité variable. Un fond d'œil présentant un aspect strié alternant plages normopigmentées et hypopigmentées en croissant rayonné centré sur la papille est hautement évocateur de femme vectrice d'albinisme lié à l'X. La découverte d'un tel fond d'œil justifie des investigations complémentaires et notamment une enquête familiale. Enfin, la découverte d'un reflet de Mizuo chez un sujet de sexe féminin doit faire évoquer en premier lieu le diagnostic de femme vectrice de rétinite pigmentaire liée à l'X.

Si le mosaïcisme semble n'avoir aucun retentissement dans la majorité des cas, cela n'est pas une règle absolue. En effet, les lésions pigmentées ou dépigmentées congénitales groupées du fond d'œil peuvent avoir un retentissement en cas d'implication maculaire. Plus important encore, il n'est pas rare de voir les femmes exprimer de manière plus ou moins importante les pathologies dont elles sont vectrices. C'est ainsi que l'on peut observer chez elles des manifestations cliniques ou fonctionnelles retrouvées habituellement chez les hommes atteints, en raison d'un biais d'inactivation ayant privilégié l'X muté.

Toutes les taches rétinienne secondaires à un mosaïcisme ne sont pas exposées dans ce travail. Il existe de nombreuses pathologies oculaires liées à l'X pouvant donner des stigmates, visibles ou non au fond d'œil, chez les femmes vectrices. Reste à savoir si ces anomalies peuvent être mises en évidence par la clinique et les examens paracliniques d'une part et si elles vont suivre une topographie systématisée pouvant évoquer l'embryogenèse d'autre part. Il existe également des pathologies congénitales dont l'origine physiopathologique incertaine, voire inconnue, pourrait être secondaire à un mosaïcisme. Ce travail est une contribution à ce vaste sujet peu exploré qu'est le mosaïcisme rétinien.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Maderspacher F. Colour patterns: channelling Turing. *Curr Biol CB*. 2012;22(8):R266-268.
2. Economou AD, Ohazama A, Porntaveetus T, Sharpe PT, Kondo S, Basson MA, et al. Periodic stripe formation by a Turing mechanism operating at growth zones in the mammalian palate. *Nat Genet*. 2012;44(3):348-351.
3. Whitelaw E, Martin DI. Retrotransposons as epigenetic mediators of phenotypic variation in mammals. *Nat Genet*. 2001;27(4):361-365.
4. Blaschko Alfred. Die Nervenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut. Vienna Leipz Braumu" Ller. 1901;
5. Happle R. Genetische Bedeutung der Blaschko-Linien. *Z Für Hautkrankh*. 1977;52(18):935-944.
6. Happle R. Genetische Interpretation der linearen Hautabweichungen. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 1978;29(7):357-363.
7. Happle R. Transposable elements and the lines of Blaschko: a new perspective. *Dermatol Basel Switz*. 2002;204(1):4-7.
8. Happle R. Loss of heterozygosity in human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(2 Pt 1):143-164.
9. Rott HD, Koniszewski G. Analogie des lignes de Blaschko à l'oeil. *J Génétique Hum*. 1987;35(1):19-27.
10. Rott HD. Extracutaneous analogies of Blaschko lines. *Am J Med Genet*. 1999;85(4):338-341.
11. Happle R, Lenz W. Striation of bones in focal dermal hypoplasia: manifestation of functional mosaicism? *Br J Dermatol*. 1977;96(2):133-135.
12. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Blaschko line analogies in the central nervous system: A hypothesis. *Med Hypotheses*. 2013 Oct;81(4):671-4.
13. Meyer CH, Rodrigues EB, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Grouped congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium follows developmental patterns of pigmentary mosaicism. *Ophthalmology*. mai 2005;112(5):841-847.
14. Puech B, Mosaicism and virtual retinal networks (what retinal spots are telling us)? Mosaïcisme et réseaux rétiniens virtuels. <http://www.academia.edu/2231059/Mosaicism_and_virtual_retinal_networks_what_retinal_spots_are_telling_us_Mosaïcisme_et_reseaux_retiniens_virtuels> . November 17th 2012

15. Boeckler P, Happle R, Lipsker D. Mosaïcisme. EMC - Dermatol. 2006;1(2):1-12.
16. Chiaverini C. Mosaïcisme pigmentaire. Ann Dermatol Vénéréologie. 2012;139(8-9):579-587.
17. LYON MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). Nature. 1961;190:372-373.
18. Ohno S, Kaplan WD, Kinoshita R. Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *Rattus norvegicus*. Exp Cell Res. 1959;18:415-418.
19. Ohno S, Hauschka TS. Allocyclcy of the X-chromosome in tumors and normal tissues. Cancer Res. 1960;20:541-545.
20. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. Am J Hum Genet. 1962;14:135-148.
21. Berletch JB, Yang F, Xu J, Carrel L, Disteche CM. Genes that escape from X inactivation. Hum Genet. 2011;130(2):237-245.
22. Sadagopan KA, Capasso J, Levin AV. Genetics for the ophthalmologist. Oman J Ophthalmol. 2012;5(3):144-149.
23. De S. Somatic mosaicism in healthy human tissues. Trends Genet TIG. 2011;27(6):217-223.
24. Molho-Pessach V, Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. Clin Dermatol. 2011;29(2):205-225.
25. Buettner H. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. Am J Ophthalmol. 1975;79(2):177-189.
26. Ellis FD. Selected pigmented fundus lesions of children. J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2005;9(4):306-314.
27. Shields JA, Tso MO. Congenital grouped pigmentation of the retina. Histopathologic description and report of a case. Arch Ophthalmol. 1975;93(11):1153.
28. Traboulsi EI. Pigmented and depigmented lesions of the ocular fundus. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23(5):337-343.
29. Regillo CD, Eagle RC Jr, Shields JA, Shields CL, Arbizo VV. Histopathologic findings in congenital grouped pigmentation of the retina. Ophthalmology. 1993;100(3):400-405.

30. Heussen FM, Tan CS, Sadda SR. Prevalence of peripheral abnormalities on ultra-widefield greenlight (532 nm) autofluorescence imaging at a tertiary care center. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6526-6531.
31. Coleman P, Barnard NAS. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: prevalence and ocular features in the optometric population. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* 2007;27(6):547-555.
32. Gass JD. Focal congenital anomalies of the retinal pigment epithelium. *Eye Lond Engl.* 1989;3 (Pt 1):1-18.
33. Turell ME, Leonardy NJ, Singh AD. A unique presentation of grouped congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmic Genet.* 2011;32(3):162-164.
34. Kurome H, Noda S, Hayasaka S. Bilateral congenital grouped pigmentation of the retina in a patient with left superior rectus muscle palsy. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd.* 1994;208(3):175-176.
35. Blake EM. Congenital Grouped Pigmentation of the Retina. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1926;24:223-233.
36. Derrien S, Gambrelle J. Pigmentation groupée congénitale de la rétine : analyse par tomographie en cohérence optique (OCT). *J Fr Ophtalmol.* 2012;35(7):566-567.
37. De Jong PT, Delleman JW. Familial grouped pigmentation of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(6):439-441.
38. Meyer CH, Freyschmidt-Paul P, Happel R, Kroll P. Unilateral linear hyperpigmentation of the skin with ipsilateral sectorial hyperpigmentation of the retina. *Am J Med Genet A.* 1 2004;126A(1):89-92.
39. McGregor IS. Macular coloboma with bilateral grouped pigmentation of the retina. *Br J Ophthalmol.* 1945;29(3):132-136.
40. Siddiqui AM, Everman DB, Rogers RC, DuPont BR, Smith BT, Seaver LH, et al. Microcephaly and congenital grouped pigmentation of the retinal pigment epithelium associated with submicroscopic deletions of 13q33.3-q34 and 11p15.4. *Ophthalmic Genet.* 2009;30(3):136-141.
41. Loewenstein A, Steel J. Special case of melanosis fundi: bilateral congenital group pigmentation of the central area. *Br J Ophthalmol.* 1941;25(9):417-423.
42. Renardel de Lavalette VW, Cruysberg JR, Deutman AF. Familial congenital grouped pigmentation of the retina. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(4):406-409.
43. Fujii M, Hayasaka S, Setogawa T. Persistent hyperplastic primary vitreous in the right eye and congenital grouped pigmentation of the retina in the left. *Ophthalmologica.* 1989;198(3):135-9.

44. Feys J, Salvanet-Bouccara A. Hypertrophies de l'épithélium pigmentaire. *J Fr Ophtalmol*. 1981;4(2):117-121.
45. Kadoi C, Hayasaka S, Hayasaka Y, Matsumoto M, Nagaki Y. Bilateral congenital grouped pigmentation of the retina in one girl and bilateral congenital albinotic spots of the retina in her sister. *Retina Phila Pa*. 1999;19(6):571-572.
46. Yoshida T, Adachi-Usami E, Kimura T. Three cases of grouped pigmentation of the retina. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. 1995;209(2):101-105.
47. Lindsay A. Retinal pigmentation due to choroidal melano-sarcoma with observations on congenital grouped pigmentation of the retina. *Br J Ophthalmol*. 1955;39(2):114-118.
48. Offret H, Offret M, Offret O, Labetoulle M. Taches blanches albinoides congénitales groupées de l'épithélium pigmentaire de la rétine. *J Fr. Ophtalmol*. 2007;30(9):e26.
49. Arana LA, Sato M, Arana J. Familial congenital grouped albinotic retinal pigment epithelial spots. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(10):1362-1364.
50. Kim DY, Hwang JC, Moore AT, Bird AC, Tsang SH. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography of congenital grouped albinotic spots. *Retina Phila Pa*. 2010;30(8):1217-1222.
51. Karacorlu SA, Karacorlu M, Ozdemir H, Sanisoglu H. Indocyanine green angiographic findings in congenital grouped albinotic spots. *Retina Phila Pa*. 2006;26(4):470-472.
52. Battaglia Parodi M, Iacono P. Indocyanine green angiography pattern of congenital grouped albinotic retinal pigment epithelial spots. *Semin Ophthalmol*. 2004;19(3-4):114-116.
53. Parke JT, Riccardi VM, Lewis RA, Ferrell RE. A syndrome of microcephaly and retinal pigmentary abnormalities without mental retardation in a family with coincidental autosomal dominant hyperreflexia. *Am J Med Genet*. 1984;17(3):585-594.
54. Kandori F, Tamai A, Kurimoto S, Fukunaga K. Fleck retina. *Am J Ophthalmol*. 1972;73(5):673-685.
55. Charles SJ, Moore AT, Zhang Y, McMahon R, Barton DE, Yates JR. Carrier detection in X linked ocular albinism using linked DNA polymorphisms. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(7):539-541.
56. Krill AE. X-chromosomal-linked diseases affecting the eye: status of the heterozygote female. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1969;67:535-608.

57. O'Donnell FE Jr, Green WR, Fleischman JA, Hambrick GW. X-linked ocular albinism in Blacks. Ocular albinism cum pigmento. Arch Ophthalmol. 1978;96(7):1189-1192.
58. Moshiri A, Scholl HPN, Canto-Soler MV, Goldberg MF. Morphogenetic model for radial streaking in the fundus of the carrier state of X-linked albinism. JAMA Ophthalmol. 2013;131(5):691-693.
59. Costa DLL, Huang SJ, Donsoff IM, Yannuzzi LA. X-linked ocular albinism: fundus of a heterozygous female. Retina Phila Pa. 2003;23(3):410-411.
60. Charles SJ, Moore AT, Grant JW, Yates JR. Genetic counselling in X-linked ocular albinism: clinical features of the carrier state. Eye Lond Engl. 1992;6 (Pt 1):75-79.
61. Pearce WG, Johnson GJ, Gillan JG. Nystagmus in a female carrier of ocular albinism. J Med Genet. 1972;9(1):126-129.
62. Goodman G, Ripps H, Siegel im. Sex-linked ocular disorders: trait expressivity in males and carrier females. Arch Ophthalmol. 1965;73:387-398.
63. Falls HF. Sex-linked ocular albinism displaying typical fundus changes in the female heterozygote. Am J Ophthalmol. 1951;34(5:2):41-50.
64. Mansour AM, Greenwald MJ, Jampol LM, Hrisomalos N. Fundal findings in a female carrier of X-linked ocular albinism. Arch Ophthalmol. 1987;105(6):750-751.
65. Ohrt V. Ocular albinism with changes typical of carriers. Br J Ophthalmol. 1956;40(12):721-729.
66. Lang GE, Rott HD, Pfeiffer RA. X-linked ocular albinism. Characteristic pattern of affection in female carriers. Ophthalmic Paediatr Genet. 1990;11(4):265-271.
67. O'Donnell FE Jr, Hambrick GW Jr, Green WR, Iliff WJ, Stone DL. X-linked ocular albinism. An oculocutaneous macromelanosomal disorder. Arch Ophthalmol. 1976;94(11):1883-1892.
68. Gillespie FD. Ocular albinism with report of a family with female carriers. Arch Ophthalmol. 1961;66:774-777.
69. Van den Bosch J, Waardenburg PJ. X-chromosomal ocular albinism in a Dutch family. Ann Hum Genet. 1956;21(2):101-122.
70. Jaeger C, Jay B. X-linked ocular albinism: a family containing a manifesting heterozygote, and an affected male married to a female with autosomal recessive ocular albinism. Hum Genet. 1981;56(3):299-304.

71. Francois J, Deweer JP. [Sex-linked ocular albinism and characteristic changes of the eye fundus in heterozygotic women]. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd.* 1953;126(4):209-221.
72. Krill AE. Observations of carriers of X-chromosomal-linked chorioretinal degenerations. Do these support the «inactivation hypothesis»? *Am J Ophthalmol.* 1967;64(6):1029-1040.
73. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Lindeman M. A longitudinal study of visual function in carriers of X-linked recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2000;107(2):386-396.
74. Grover S, Alexander KR, Fishman GA, Ryan J. Comparison of intraocular light scatter in carriers of choroideremia and X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2002;109(1):159-163.
75. Wu DM, Khanna H, Atmaca-Sonmez P, Sieving PA, Branham K, Othman M, et al. Long-term follow-up of a family with dominant X-linked retinitis pigmentosa. *Eye Lond Engl.* 2010;24(5):764-774.
76. François J. Sex-linked chorioretinal heredodegenerations. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971;7(3):99-116.
77. Acton JH, Greenberg JP, Greenstein VC, Marsiglia M, Tabacaru M, Theodore Smith R, et al. Evaluation of multimodal imaging in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res.* 2013;113:41-48.
78. Cideciyan AV, Jacobson SG. Image analysis of the tapetal-like reflex in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(11):3812-3824.
79. Berendschot TT, DeLint PJ, van Norren D. Origin of tapetal-like reflexes in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(13):2716-2723.
80. Genead MA, Fishman GA, Lindeman M. Structural and functional characteristics in carriers of X-linked retinitis pigmentosa with a tapetal-like reflex. *Retina Phila Pa.* 2010;30(10):1726-1733.
81. Bech-Hansen NT, Pearce WG. X-linked retinitis pigmentosa: re-evaluation of fundus findings and the use of haplotype analysis in clarification of carrier female status. *Ophthalmic Genet.* 1995;16(3):113-118.
82. Fishman GA, Weinberg AB, McMahon TT. X-linked recessive retinitis pigmentosa. Clinical characteristics of carriers. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(9):1329-1335.

83. Vajaranant TS, Seiple W, Szlyk JP, Fishman GA. Detection using the multifocal electroretinogram of mosaic retinal dysfunction in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2002;109(3):560-568.
84. Stavrou P, Good PA, Broadhurst EJ, Bunday S, Fielder AR, Crews SJ. ERG and EOG abnormalities in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Eye Lond Engl*. 1996;10 (Pt 5):581-589.
85. Souied E, Segues B, Ghazi I, Rozet JM, Chatelin S, Gerber S, et al. Severe manifestations in carrier females in X linked retinitis pigmentosa. *J Med Genet*. 1997;34(10):793-797.
86. Alexander KR, Barnes CS, Fishman GA. ON-pathway dysfunction and timing properties of the flicker ERG in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):4017-4025.
87. Aguirre GD, Yashar BM, John SK, Smith JE, Breuer DK, Hiriyan S, et al. Retinal histopathology of an XLRP carrier with a mutation in the RPGR exon ORF15. *Exp Eye Res*. 2002;75(4):431-443.
88. Mauthner, Ludwig. *Lehrbuch der Ophthalmoskopie*. Wien: Tendler. 1868.
89. Höeg, N. Die gruppierte Pigmentierung des Augengrundes. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd*. 1911;49:49-77.
90. Milazzo S, Scard D, Mathieu M, Turut P. Examen du fond d'oeil dans la détection du syndrome de Gardner. *J Fr Ophtalmol*. 1993;16(12):651-656.
91. Tiret A, Taniel-Sartral M, Tiret E, Laroche L. Diagnostic value of fundus examination in familial adenomatous polyposis. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(9):755-758.
92. Szwarcberg J, Limacher JM, Fricker JP, Flament J. Hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmenté rétinien - un marqueur de la polypose adénomateuse familiale. *J Fr Ophtalmol*. 1999;22(3):364-370.
93. Tiret A, Parc C. Fundus lesions of adenomatous polyposis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3):168-172.
94. Kasner L, Traboulsi EI, Delacruz Z, Green WR. A histopathologic study of the pigmented fundus lesions in familial adenomatous polyposis. *Retina Phila Pa*. 1992;12(1):35-42.
95. Traboulsi EI, Murphy SF, de la Cruz ZC, Maumenee IH, Green WR. A clinicopathologic study of the eyes in familial adenomatous polyposis with extracolonic manifestations (Gardner's syndrome). *Am J Ophthalmol*. 1990;110(5):550-561.

96. Collignon N, Collignon-Brach J, Galand A. [Interest in ophthalmologic examination for familial adenomatous polyposis]. *Bull Société Belge Ophtalmol.* 1999;274:11-16.
97. Gass, John Donald M. *Tumors of the Retinal Pigment Epithelium (RPE). Steroscopic Atlas Macular Dis.* 5^e éd. Elsevier; 2012. <<http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/b/book.do?method=display&eid=4-u1.0-B978-1-4377-1580-4..C2009-1-58963-0--TOP&isbn=978-1-4377-1580-4&selectBook=true&decorator=none&type=aboutPage&showPremiumLinkForBasic=true&hasPremiumTitle=false#lpState=open&lpTab=contentsTab&content=4-u1.0-B978-1-4377-1580-4..C2009-1-58963-0--TOP%3Bfrom%3Dtoc%3Btype%3DaboutPage%3Bisbn%3D978-1-4377-1580-4&search=none>>
98. Walia S, Fishman GA, Kapur R. Flecked-retina syndromes. *Ophthalmic Genet.* 2009;30(2):69-75.
99. Guigui B, Querques G, Leveziel N, Bouakkaz H, Massamba N, Coscas G, et al. Spectral-domain optical coherence tomography of early onset large colloid drusen. *Retina Phila Pa.* 2013;33(7):1346-1350.
100. Vogt, Alfred. *Die Iris bei Albinismus solum bulbi.* *Atals Für Spaltlampen-Mikrosk.* Stuttgart: Enke; 1942. p. 846-847.
101. Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2011;15(1):59-66.
102. Schiaffino MV, Tacchetti C. The ocular albinism type 1 (OA1) protein and the evidence for an intracellular signal transduction system involved in melanosome biogenesis. *Pigment Cell Res Spons Eur Soc Pigment Cell Res Int Pigment Cell Soc.* 2005;18(4):227-233.
103. Lewis RA. Ocular Albinism, X-Linked. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Stephens K, éditeurs. *GeneReviews™.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1343/>>. April 5th 2011
104. Apkarian P. Chiasmal crossing defects in disorders of binocular vision. *Eye Lond Engl.* 1996;10 (Pt 2):222-232.
105. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology.* 2011;118(8):1653-1660.
106. Nusinowitz S, Sarraf D. Retinal function in X-linked ocular albinism (OA1). *Curr Eye Res.* 2008;33(9):789-803.

107. Bassi MT, Ramesar RS, Caciotti B, Winship IM, De Grandi A, Riboni M, et al. X-linked late-onset sensorineural deafness caused by a deletion involving OA1 and a novel gene containing WD-40 repeats. *Am J Hum Genet.* 1999;64(6):1604-1616.
108. Zhang Y, McMahon R, Charles SJ, Green JS, Moore AT, Barton DE, et al. Genetic mapping of the Kallmann syndrome and X linked ocular albinism gene loci. *J Med Genet.* 1993;30(11):923-925.
109. Schnur RE, Trask BJ, van den Engh G, Punnett HH, Kistenmacher M, Tomeo MA, et al. An Xp22 microdeletion associated with ocular albinism and ichthyosis: approximation of breakpoints and estimation of deletion size by using cloned DNA probes and flow cytometry. *Am J Hum Genet.* nov 1989;45(5):706-720.
110. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:40.
111. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics.* juin 2011;12(4):238-249.
112. Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Retinitis Pigmentosa Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Stephens K, éditeurs. *GeneReviews™*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/>>. March 21th 2013
113. Gakovic M, Shu X, Kasioulis I, Carpanini S, Moraga I, Wright AF. The role of RPGR in cilia formation and actin stability. *Hum Mol Genet.* 2011;20(24):4840-4850.
114. Li L, Khan N, Hurd T, Ghosh AK, Cheng C, Molday R, et al. Ablation of the X-linked retinitis pigmentosa 2 (Rp2) gene in mice results in opsin mislocalization and photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):4503-4511.
115. Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, Nakagawa S, Kurimoto M, Yoshimura N. Wide-field fundus autofluorescence imaging of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2013;120(9):1827-1834.
116. Triolo G, Pierro L, Parodi MB, De Benedetto U, Gagliardi M, Manitto MP, et al. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmic Res.* 2013;50(3):160-164.
117. Gieser DK, Fishman GA, Cunha-Vaz J. X-linked recessive retinitis pigmentosa and vitreous fluorophotometry. A study of female heterozygotes. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(2):307-310.

118. Reese BE, Harvey AR, Tan SS. Radial and tangential dispersion patterns in the mouse retina are cell-class specific. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(7):2494-2498.
119. Godara P, Cooper RF, Sergouniotis PI, Diederichs MA, Streb MR, Genead MA, et al. Assessing retinal structure in complete congenital stationary night blindness and Oguchi disease. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):987-1001.e1.
120. De Jong PT, Zrenner E, van Meel GJ, Keunen JE, van Norren D. Mizuo phenomenon in X-linked retinoschisis. Pathogenesis of the Mizuo phenomenon. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1104-1108.
121. Vincent A, Shetty R, Yadav NK, Shetty BK. Foveal schisis with Mizuo phenomenon: etio-pathogenesis of tapetal reflex in X-linked retinoschisis. *Eye Lond Engl*. 2009;23(5):1240-1241.
122. Heckenlively JR, Weleber RG. X-linked recessive cone dystrophy with tapetal-like sheen. A newly recognized entity with Mizuo-Nakamura phenomenon. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(9):1322-1328.
123. Jacobson DM, Thompson HS, Bartley JA. X-linked progressive cone dystrophy. Clinical characteristics of affected males and female carriers. *Ophthalmology*. 1989;96(6):885-895.
124. Noble KG, Margolis S, Carr RE. The golden tapetal sheen reflex in retinal disease. *Am J Ophthalmol*. 15 mars 1989;107(3):211-217.
125. Schatz P, Bregnhøj J, Arvidsson H, Sharon D, Mizrahi-Meissonnier L, Sander B, et al. A tapetal-like fundus reflex in a healthy male: evidence against a role in the pathophysiology of retinal degeneration? *Mol Vis*. 2012;18:1147-1155.

AUTEUR : Nom : HALIMI

Prénom : Emmanuel

Date de Soutenance : Vendredi 11 octobre 2013

**Titre de la Thèse : REPARTITION DES TACHES AU FOND D'ŒIL DANS LE MOSAÏCISME
RETINIEN – REVUE DE LA LITTERATURE**

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *Ophthalmologie*

Mots-clés : Mosaïcisme, Hypertrophies congénitales groupées de l'épithélium pigmentaire, Taches albinotiques, Femmes vectrices d'albinisme oculaire lié à l'X, Femmes vectrices de rétinite pigmentaire liée à l'X

Résumé :

Le mosaïcisme cellulaire correspond à la coexistence d'au moins deux populations cellulaires différentes issues d'un même zygote au sein d'un même organisme. Au niveau rétinien il peut s'exprimer au niveau de l'épithélium pigmentaire (EP), au niveau de la couche des photorécepteurs (PR) ou de manière plus complexe.

Nous avons réalisé une étude rétrospective dans le service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophthalmologie sur les dystrophies en « pattes d'ours brun » et en « pattes d'ours polaire » ainsi que sur les femmes vectrices d'albinisme oculaire lié à l'X et de rétinite pigmentaire lié à l'X. Nous avons également réalisé une revue de la littérature de ces pathologies afin d'en analyser les illustrations iconographiques.

Les pathologies affectant l'EP auraient une topographie secondaire aux courants de migration des cellules de l'EP naissant de la papille optique pour se diriger ensuite vers la périphérie. La topographie des pathologies affectant les PR seraient secondaires à la singularité du développement embryologique de la macula et à l'existence de deux clones cellulaires différents pour chaque type de photorécepteurs.

La connaissance de ces hypothèses physiopathologiques basées sur l'embryologie, la génétique et l'histopathologie permet une analyse systématisée du fond d'œil et donc d'orienter le diagnostic.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Professeur Pierre LABALETTE

Professeur Sylvie MANOUVRIER-HANU

Docteur Bernard PUECH

