

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

**Corrélation génotype phénotype des rétinites pigmentaires
autosomiques dominantes non syndromiques**

Présentée et soutenue publiquement le 08/07/2020 à 18h
au Pôle Recherche
par **Farah TALBI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Jean François ROULAND*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Pierre LABALETTE*

Madame le Docteur *Claire Marie DHAENENS*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Vasily SMIRNOV*

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AAV : adeno-associated viruses

ADN : acide désoxyribonucléique

AdRP : rétinite pigmentaire autosomique dominante

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

CRD : cone rod dystrophie

DMC : déficit moyen corrigé

EPR : épithélium pigmentaire rétinien

ERG : électrorétinogramme

GDP : guanosine diphosphate

GMPc : guanosine monophosphate cyclique

GTP : guanosine triphosphate

IPP : incapacité permanente partielle

IVT : injection intra-vitréenne

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

MLE : membrane limitante externe

MLI : membrane limitante interne

ONA : oligonucléotides anti-sens

OCT : optic coherence tomography

RCD : rod cone dystrophie

RdCVF : rod-derived cone viability factor

RP : rétinite pigmentaire

SNC : système nerveux central

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	3
I. LA RETINE HUMAINE	4
A. ANATOMIE DE LA RETINE HUMAINE	4
a) Anatomie macroscopique de la rétine	4
b) Anatomie microscopique de la rétine	7
c) Origine embryologique de la rétine	15
B. PHYSIOLOGIE DE LA RETINE	19
a) Phototransduction	19
b) Cycle des rétinoïdes	26
II. RETINITE PIGMENTAIRE	29
A. DYSTROPHIES RETINIENNES HEREDITAIRES	30
B. PHYSIOPATHOLOGIE	32
C. CLINIQUE DES RETINOPATHIES PIGMENTAIRES	34
a) Signes fonctionnels	34
b) Signes cliniques	35
D. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	38
a) Champ visuel	38
b) Imagerie	38
c) Electrophysiologie	41
E. FORMES CLINIQUES	43
a) Selon l'âge de début et la transmission génétique	43
b) Particularités cliniques et corrélation génotype/phénotype	44
c) Formes syndromiques	46
d) Diagnostics différentiels	47
F. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	48
a) Approches spécifiques des gènes et des mutations	49
b) Approches non spécifiques des gènes	54
c) Traitement de la cataracte et de l'œdème maculaire	57
III. ASPECTS EN BIOLOGIE MOLECULAIRE DE LA RETINITE PIGMENTAIRE AUTOSOMIQUE DOMINANTE NON SYNDROMIQUE	59
A. PREALABLE AUX ANALYSES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE	59
B. STRATEGIES DIAGNOSTIQUES	62
a) Séquençage	62
b) Stratégie d'analyse des variants <i>in silico</i>	64
c) Absence de diagnostic moléculaire	65
C. GENES RESPONSABLES DE RETINITES PIGMENTAIRES AUTOSOMIQUES DOMINANTES	66
a) Fonction des gènes impliqués	68
b) Prévalence des gènes dans la littérature	71
IV. OBJECTIF DU TRAVAIL	73

MATERIEL ET METHODES	74
I. SELECTION DES PATIENTS	74
II. ANALYSES GENETIQUES	75
III. RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES	76
IV. ANALYSES STATISTIQUES	77
RESULTATS	79
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	79
A. EVOLUTION DE L'ACUITE VISUELLE	82
B. EVOLUTION DU DEFICIT MOYEN CORRIGE	85
C. EVOLUTION DU POURCENTAGE DE ZONES DEFICITAIRES AU CHAMP VISUEL BINOCULAIRE	88
D. COMPARAISON DU GROUPE RHO ET NR2E3	92
E. PHENOTYPE	94
II. GENES RETROUVES APRES ANALYSES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE	95
A. GENE RHO	95
B. GENE PRPF31	104
C. GENE PRPH2	106
D. GENE PRPF8	108
E. GENE SNRNP200	110
F. GENE NR2E3	112
DISCUSSION	116
CONCLUSION	124
BIBLIOGRAPHIE	125

Résumé

Contexte : La rétinite pigmentaire (RP, *rod cone dystrophy*) est la plus fréquente des dystrophies rétiniennes héréditaires, caractérisée par une dégénérescence progressive des bâtonnets et aboutissant *in fine* à la cécité. A ce jour, une trentaine de gènes ont été identifiés comme responsables de RP autosomique dominante (AdRP). Avec l'émergence de nouvelles pistes thérapeutiques, une caractérisation précise des gènes impliqués semble nécessaire. L'objectif de cette étude était d'étudier la répartition des gènes au sein de la population et d'étudier les phénotypes associés dans la région.

Matériel et méthodes : Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de 98 patients suivis dans le service des explorations de la vision et neuro-ophtalmologie de Lille. Les analyses de biologie moléculaire étaient réalisées par séquençage haut-débit sur un panel comprenant 18 gènes prédéfinis. Les caractéristiques cliniques concernant l'acuité visuelle, le champ visuel statique et binoculaire, le statut cristallinien, l'aspect du fond d'œil, l'autofluorescence, la tomographie en cohérence optique ainsi que les données de l'électrorétinogramme ont été étudiées.

Résultats : La mutation causale était retrouvée chez 83 patients (84,7%). Six gènes connus pour être responsables d'AdRP. 51 patients (52%) avaient une mutation du gène *RHO*, 14 (14,3%) une mutation de *NR2E3*, 9 (9,2%) une mutation de *PRPH2*, 3 (3%) une mutation de *PRPF31* et un patient (1%) une mutation de *PRPF8*. Certains phénotypes particuliers ont pu être mis en évidence, comme la présence d'un staphylome postérieur chez les patients porteurs de la mutation c.886A>G du gène *RHO*, une répartition périmaculaire du pigment avec la mutation c.491C>T du gène *RHO* ou la présence d'un triple anneau hyperautofluorescent avec le gène *NR2E3*.

La sévérité de l'atteinte était plus importante chez les patients ayant une mutation de *RHO* comparativement à ceux ayant une mutation de *NR2E3*, avec une cécité légale et un taux d'incapacité supérieur à 50% au champ visuel binoculaire atteints à un âge significativement plus jeune.

Conclusion : Le taux de détection des mutations causales est important dans notre cohorte. La caractérisation phénotypique des AdRP est complexe du fait des nombreux gènes impliqués. Nos observations sont importantes afin d'élargir la compréhension actuelle du spectre génotypique et phénotypique de la RP et de documenter le patrimoine génétique de notre population.

INTRODUCTION

Utilisé pour la première fois par Donders en 1855, le terme de rétinite pigmentaire (RP) regroupe un ensemble d'affections rétiniennes caractérisées par leur transmission héréditaire et leur évolutivité, avec une perte progressive des photorécepteurs pouvant aboutir à la cécité.

Bien que le terme de « rétinite » suggère une part inflammatoire à la physiopathologie de cette maladie, les rétinites pigmentaires sont avant tout des pathologies génétiques caractérisées par une grande hétérogénéité tant sur le plan phénotypique que sur le plan génétique. En effet, plus de 50 gènes sont à ce jour identifiés comme responsables de la maladie, avec différents modes de transmission (autosomique (dominant ou récessif), lié à l'X, mitochondrial, ...) [1]. Sa prévalence est estimée à environ 1:4000 [2], avec cependant des variations en fonction des pays et des régions. La RP peut être isolée (RP typique) ou syndromique, associée à diverses manifestations cliniques extra-oculaires dans le cadre de nombreux syndromes et pathologies (les syndromes de Usher et de Bardet Biedl étant les plus fréquents).

Les récents progrès en thérapie génique représentent depuis peu un espoir pour les RP, pour lesquelles nous n'avons jusqu'à présent aucun traitement curatif. Une meilleure caractérisation de la pathologie et des corrélations génotype/phénotype nous paraît être un prérequis indispensable à de futurs essais médicamenteux ou de thérapie génique.

I. La rétine humaine

A. Anatomie de la rétine humaine

L'œil est un système optique permettant la transmission du signal lumineux et sa transformation en influx nerveux. Le signal lumineux traverse les différentes structures transparentes de l'œil (d'avant en arrière la cornée, l'humeur aqueuse, le cristallin et le vitré) avant d'atteindre finalement la rétine.

La rétine est une unité fonctionnelle du système nerveux central (SNC) se composant du couple rétine neurosensorielle (ou neurorétine) et épithélium pigmentaire rétinien (EPR).

a) Anatomie macroscopique de la rétine

La rétine est une fine membrane transparente laissant apparaître la vascularisation choroïdienne sous-jacente, ce qui lui donne son aspect rose orangé au fond d'œil. Son épaisseur est inférieure à 500µm. La rétine nasale est légèrement plus épaisse que la rétine temporale, en raison d'une densité de bâtonnets plus importante dans cette zone.

Elle s'étend de la macula en arrière à l'ora serrata en avant.

- La macula est une zone de la rétine centrale caractérisée par la présence de pigment xanthophylle jaunâtre et la raréfaction des capillaires rétiniens. Elle se subdivise en plusieurs zones concentriques centrées sur la fovéola. Le centre de la macula est une zone de 1,5mm de diamètre formant une

dépression : la fovéa. Au centre de cette zone se trouve la zone la plus mince de la rétine (environ 130µm d'épaisseur), et la plus riche en pigments maculaires (luthéine et zéaxanthine) et en cônes : la fovéola. La fovéola et sa périphérie sont dépourvues de vascularisation rétinienne, formant ce qu'on appelle la « zone avasculaire centrale ».

La zone parafovéolaire (500µm autour de la fovéa) correspond à la zone de plus grande densité des cellules ganglionnaires, de la couche nucléaire interne et de la couche des fibres de Henlé, ce qui en fait la zone la plus épaisse de la rétine (400-500µm).

La dernière zone concentrique est la zone périfovéolaire où la rétine s'amincit à nouveau.

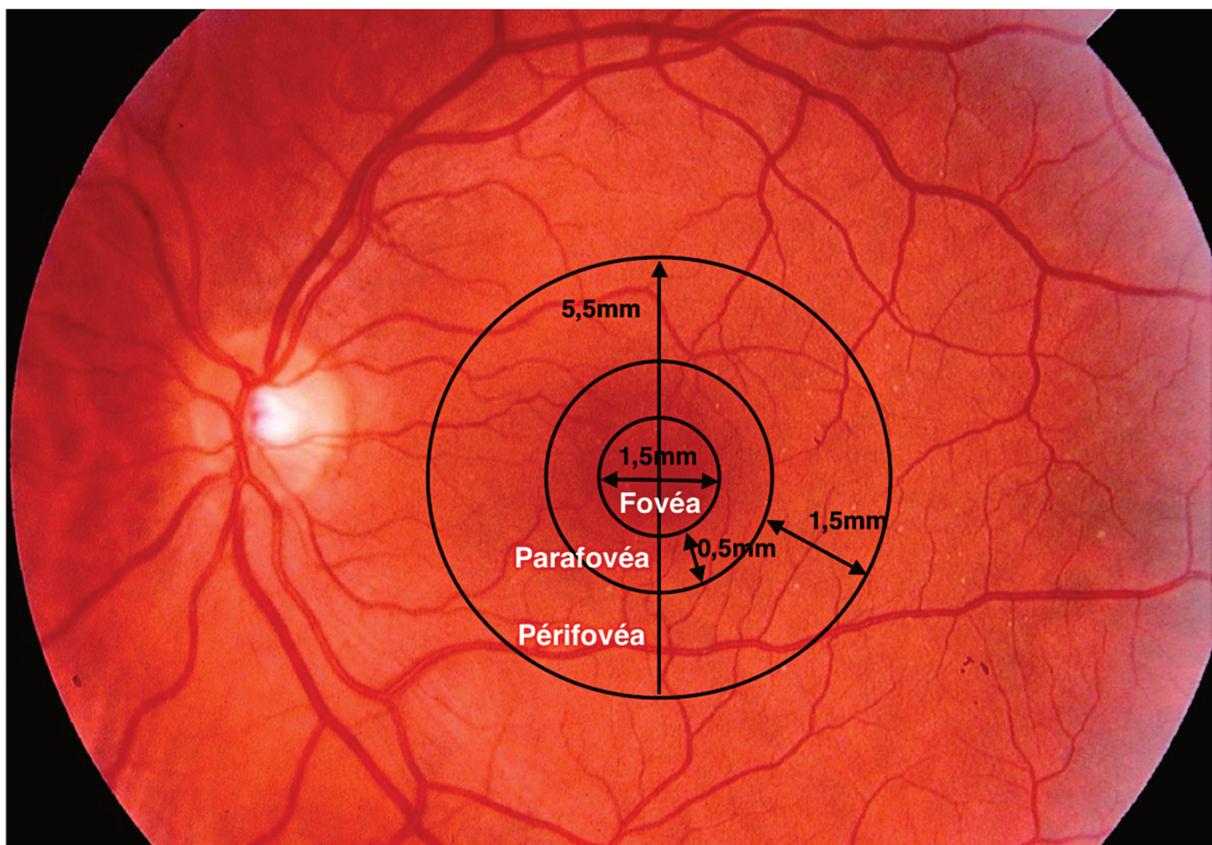


Figure 1 : photographie du fond d'œil avec repères anatomiques et dimensions des différentes zones rétinienne

- La proche périphérie rétinienne est une zone de 1,5 mm autour de la macula.
- La rétine périphérique s'étend ensuite sur environ 10mm en nasal et 16mm en temporal jusqu'à l'ora serrata. Au niveau de l'extrême périphérie de la rétine le vitré est adhérent sur 2 à 6 mm ce qui forme la base du vitré.
- L'ora serrata est la zone antérieure à la base du vitré. Dans cette zone les bâtonnets sont absents et remplacés par des cônes de morphologie altérée. Les couches nucléaires fusionnent et la couche plexiforme externe disparaît.

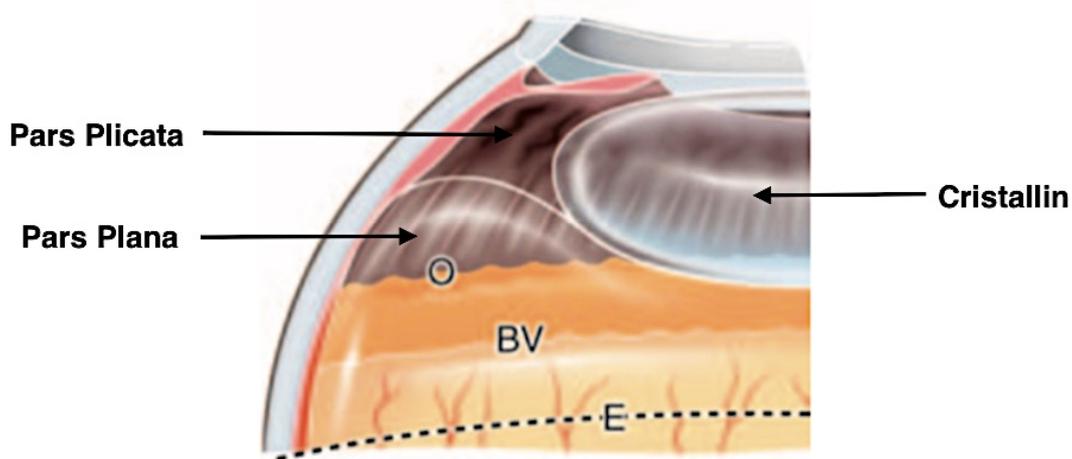


Figure 2 : Représentation schématique macroscopique de la rétine antérieure

O : ora serrata ; BV : base du vitré ; E : équateur du globe oculaire

La papille optique ou tête du nerf optique est macroscopiquement visible au fond d'œil sous forme d'un disque de couleur rosée, plus claire que la rétine adjacente. Du centre de la papille émergent les vaisseaux rétiniens (artère et veine).

La rétine est vascularisée par deux réseaux anatomiques distincts qui ne sont jamais interconnectés en conditions physiologiques : le réseau capillaire rétinien qui assure directement la vascularisation des couches internes de la rétine et le réseau choroïdien qui assure indirectement la vascularisation de la rétine externe.

b) Anatomie microscopique de la rétine

La structure histologique de la rétine varie peu en dehors de zones spécifiques telles que la macula ou l'ora serrata.

On distingue classiquement dix couches de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire :

- la couche des cellules de l'épithélium pigmenté rétinien (EPR) ;
- les segments externes et internes des photorécepteurs ;
- la membrane limitante externe, zone de connexion des cellules gliales de Müller avec les photorécepteurs, et des photorécepteurs entre eux ;
- la couche nucléaire externe, couche des noyaux des photorécepteurs ;
- la couche plexiforme externe, formée par les cellules horizontales et les synapses entre les cellules bipolaires et les photorécepteurs ;
- la couche nucléaire interne, couche des noyaux des cellules horizontales, des cellules de Müller et des cellules amacrines et bipolaires ;
- la couche plexiforme interne, constituée par les dendrites des cellules ganglionnaires et les axones des cellules bipolaires ;
- la couche des cellules ganglionnaires ;
- la couche des fibres nerveuses, contenant des cellules amacrines déplacées ;

- la membrane limitante interne, qui est une extension des pieds internes des cellules de Müller.

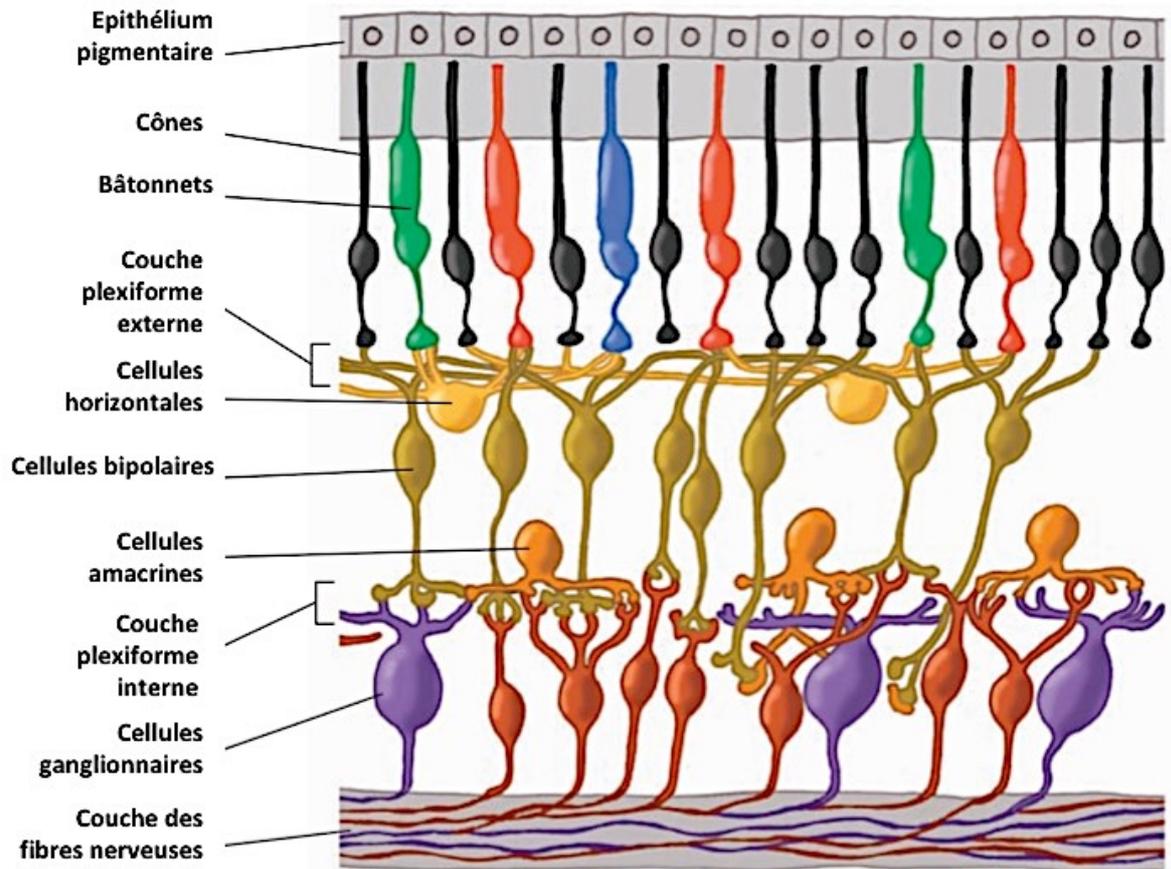


Figure 3 : schéma de l'organisation cellulaire rétinienne
D'après H. Kolb. 2003

En dedans de la sclère la choroïde constitue l'uvée postérieure. La membrane basale de la choriocapillaire forme la couche la plus externe de la membrane de Bruch qui est composée de cinq couches différenciées (de l'intérieur vers l'extérieur : la membrane basale de l'EPR, une couche interne de fibres collagènes, une couche

élastique, une couche externe de fibres collagènes et la membrane basale de la choriocapillaire).

L'épithélium pigmentaire rétinien est un élément majeur de la rétine de par ses propriétés physiques (rôle de barrière hématorétinienne) et optiques, mais surtout de ses nombreuses propriétés métaboliques. Il est situé entre la choriocapillaire et les photorécepteurs et son intégrité est nécessaire au fonctionnement normal de la rétine. Sa destruction entraîne l'atrophie de la choriocapillaire et des photorécepteurs.

L'EPR est formé d'une monocouche des cellules polarisées de forme hexagonale liées entre elles par des jonctions serrées, et dont le nombre (4 à 6 millions) varie selon l'âge et leur localisation périphérique ou maculaire. L'interdigitation des villosités de l'EPR avec les photorécepteurs sus-jacents et l'existence d'une pompe ionique assure l'adhésion de la rétine neurale. Sur le plan métabolique l'EPR est directement impliqué dans les mécanismes de transduction visuelle et de phagocytose des segments externes « usagés » des photorécepteurs (une cellule de l'EPR est en contact avec 30 à 45 segments externes de photorécepteurs par le biais de villosités). Différents grains de pigments sont présents dans ces cellules épithéliales, les deux principaux étant la mélanine et la lipofuchsine. La mélanine est située au sommet des cellules et permet l'élimination de la lumière éparse non absorbée, tandis que la lipofuchsine est située dans la portion centrale et basale des cellules. Cette dernière est constituée de lipides non digérés et de résidus protéiques entourés d'une membrane qui apparaît sous forme de grains.

Enfin l'EPR est également le site de synthèse et de stockage de nombreux facteurs de croissance (FGF, VEGF, *transforming growth factor* TGF- β , ...).

Les photorécepteurs sont de deux types dont les noms reflètent la forme : les bâtonnets et les cônes. Les bâtonnets sont fins et les cônes de forme coniques. Ces cellules sont constituées de quatre compartiments.

- Segment externe : il constitue la partie photosensible de la cellule, sa forme est différente selon le type de photorécepteur. Il est formé par des replis de membrane plasmique créant un empilement d'environ 2000 disques (ou saccules) par bâtonnet. Le segment externe des cônes consiste en un repliement de la membrane plasmique (Fig.4). Ces disques sont sans arrêt renouvelés et phagocytés par les cellules de l'EPR. Les segments externes des bâtonnets et des cônes contiennent des photopigments et sont entourés par les microvilli des cellules de l'EPR. Les segments externes des cônes se raccourcissent en périphérie rétinienne alors que ceux des bâtonnets gardent une longueur constante.

- Segment interne : il contient la machinerie métabolique du photorécepteur et est subdivisé en deux parties : l'ellipsoïde et le myoïde. La première est particulièrement riche en mitochondries [3] et en microfilaments organisés en faisceaux, témoignant d'une activité métabolique très élevée. La deuxième contient un réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi très développé. Les segments internes sont séparés les uns des autres par des prolongements des cellules gliales de Müller. Segments interne et externe sont reliés entre eux par un cil connecteur.

Membrane limitante externe (MLE) : ce n'est pas une véritable membrane mais plutôt une zone de densification située entre la couche nucléaire externe et les segments internes des photorécepteurs. Elle correspond à des jonctions adhérentes entre les photorécepteurs et les cellules gliales de Müller. La MLE s'étend de l'ora

serrata au bord de la papille optique en suivant la courbe du globe sauf au niveau de la macula où les cônes fovéaux s'allongent.

Couche nucléaire externe : elle contient les corps cellulaires où sont situés les noyaux des photorécepteurs. Ceux des cônes sont légèrement plus gros que ceux des bâtonnets (6 à 7 μ m vs 5,5 μ m). L'épaisseur de la couche nucléaire interne et le nombre de noyaux contenus varient en fonction de la topographie rétinienne atteignant au maximum 50 μ m et 10 rangées de noyaux au niveau fovéolaire.

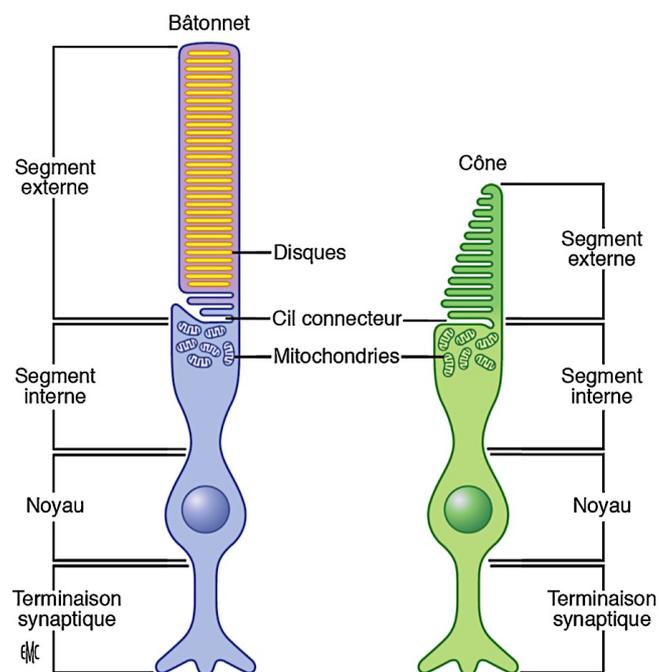


Figure 4 : représentation schématique d'un bâtonnet et d'un cône

D'après Salesse et al. 2017

La rétine humaine contient 4 types de photorécepteurs : un type de bâtonnets et trois types de cônes spécifiques de chaque couleur détectée (rouge, bleu et vert) en

fonction du type de pigment visuel (opsine) exprimé. Environ 50% des cônes sont sensibles à la lumière verte, 35% à la lumière rouge et 15% à la lumière bleue.

Les bâtonnets sont les plus nombreux (en moyenne 120 millions) [4]. Ils sont responsables de la vision périphérique, de la vision nocturne (ou scotopique) et de la détection du mouvement. Ils ont la plus grande sensibilité puisqu'un seul photon est capable d'exciter un bâtonnet. Leur densité maximale est située autour du nerf optique et il existe une zone fovéolaire de 350 à 570 μ m dépourvue de bâtonnets.

Les cônes sont responsables de la vision diurne (ou photopique) et permettent de différencier les couleurs. Ils sont moins nombreux que les bâtonnets (5-7 millions)[4] et plus denses au niveau fovéolaire avec une densité maximale estimée à 190 000 cônes/mm². Les cônes centraux sont plus fins qu'un bâtonnet et leur segment externe très allongée. Les cônes bleus sont absents au niveau fovéolaire.

La densité des cônes est très stable au cours de la vie et ne décroît pas avec l'âge contrairement à la densité des bâtonnets centraux qui diminue de 30% dans les 3mm centraux, ce qui suggère une plus grande fragilité des bâtonnets [5]. Par ailleurs les bâtonnets auraient une fonction de support et de synthèse de facteurs trophique essentiels au fonctionnement des cônes.

Les photorécepteurs sont des neurones très spécialisés, les seuls capables de phototransduction qui est un mécanisme englobant plusieurs étapes allant de la détection du photon lumineux à l'ébauche d'une réponse sensorielle. Il s'agit donc de la transformation d'une énergie électromagnétique purement physique en une énergie métabolique et la genèse d'un signal électrophysiologique. Les différentes étapes biochimiques de ce mécanisme sont bien décrites au niveau du bâtonnet mais restent hypothétiques pour le cône.

La couche plexiforme externe est la couche des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et horizontales. Ces deux dernières forment dans la région maculaire une couche plus épaisse appelée la « couche des fibres de Henlé » mesurant 50 μ m, alors qu'elle ne mesure que quelques micromètres en périphérie. On y trouve également les prolongements des cellules gliales de Müller.

Les cellules horizontales sont des interneurons étendus latéralement, localisées dans la couche nucléaire interne et qui réagissent à la lumière diffuse par une importante hyperpolarisation.

Les cellules bipolaires sont des interneurons excitateurs qui reçoivent les signaux des photorécepteurs et les transmettent vers les cellules ganglionnaires.

La couche nucléaire interne contient quatre types de cellules : les cellules horizontales, bipolaires, amacrines et gliales de Müller. Certaines cellules amacrines se trouvent dans la couche des cellules ganglionnaires et sont dites « déplacées ». La couche nucléaire interne est absente au niveau fovéolaire.

Les cellules amacrines forment un groupe morphologiquement et physiologiquement diversifié d'interneurones essentiellement inhibiteurs. Environ 30 types de cellules amacrines ont été identifiés morphologiquement dans la rétine des mammifères.

Les cellules gliales rétinienne jouent des rôles multiples dans l'homéostasie neuronale. On distingue les astrocytes et la microglie qui sont situés dans les couches internes de la rétine et qui jouent le rôle de macrophages rétinien, et les cellules gliales de Müller, qui sont les principales cellules gliales rétinienne, dont les prolongements s'étendent de la membrane limitante interne aux segments externes

des photorécepteurs et qui sont essentielles dans la création et le maintien de l'architecture rétinienne.

La couche plexiforme interne est également absente au niveau de la fovéa. Elle est le siège des synapses entre les cellules bipolaires et amacrines et les cellules ganglionnaires.

La couche des cellules ganglionnaires ou couche des fibres nerveuses, contient les noyaux des cellules ganglionnaires. Ces dernières sont des neurones ultra spécialisés qui collectent l'information visuelle pour la transmettre au système nerveux central. Les cellules ganglionnaires sont des cellules de grande taille (10-20 μ m) qui forment des synapses par le biais de leur dendrite avec les cellules bipolaires et amacrines au niveau de la couche plexiforme interne. Les axones des cellules ganglionnaires convergent vers la papille pour former le nerf optique. Chaque cellule ganglionnaire a un champ récepteur composé des photorécepteurs de voisinage originaires d'une aire circonscrite.

La couche des fibres optiques est composée des axones des cellules ganglionnaires entrelacés avec des prolongements des cellules gliales de Müller. Les fibres convergent autour du nerf optique avec une disposition radiaire pour la plupart, et atteignent une épaisseur maximale en ce point. Les fibres issues de la région maculaires convergent vers le nerf optique selon une disposition rectiligne inter-papillomaculaire. Les fibres optiques ne sont en général pas myélinisées.

La membrane limitante interne est une membrane située à l'interface de la rétine et du cortex vitréen. Sur sa face interne on retrouve du collagène vitréen alors que sa face externe, qui est plus irrégulière, est en contact avec les prolongements de certaines cellules gliales (comme les pieds des cellules de Müller).

Les cellules gliales rétinienne jouent des rôles multiples dans l'homéostasie neuronale. On distingue les astrocytes et la microglie qui sont situés dans les couches internes de la rétine et qui jouent le rôle de macrophages rétinien, et les cellules gliales de Müller dont les prolongements s'étendent de la membrane limitante interne aux segments externes des photorécepteurs et qui sont essentielles dans la création et le maintien de l'architecture rétinienne.

c) Origine embryologique de la rétine

Le développement des différentes structures oculaires découle de l'interaction entre 3 tissus :

- l'ectoderme
- le neurectoderme
- et le mésenchyme (dérivé des crêtes neurales, s'interposant entre les deux premiers)

Au cours du premier mois de développement deux évaginations latérales du diencephale vont donner naissance aux vésicules optiques, qui mettent en contact le neuroépithélium encéphalique et l'ectoderme de la tête. Des interactions entre ces deux tissus naît un épaissement de l'ectoderme, la placode cristallinienne, qui s'invagine en vésicule cristallinienne. Dans le même temps, les vésicules optiques s'invaginent en doigt de gant pour former les cupules optiques constituées de deux

feuillet, un feuillet externe qui évoluera en rétine pigmentaire et un feuillet interne qui fournira les différentes couches de la neurorétine.

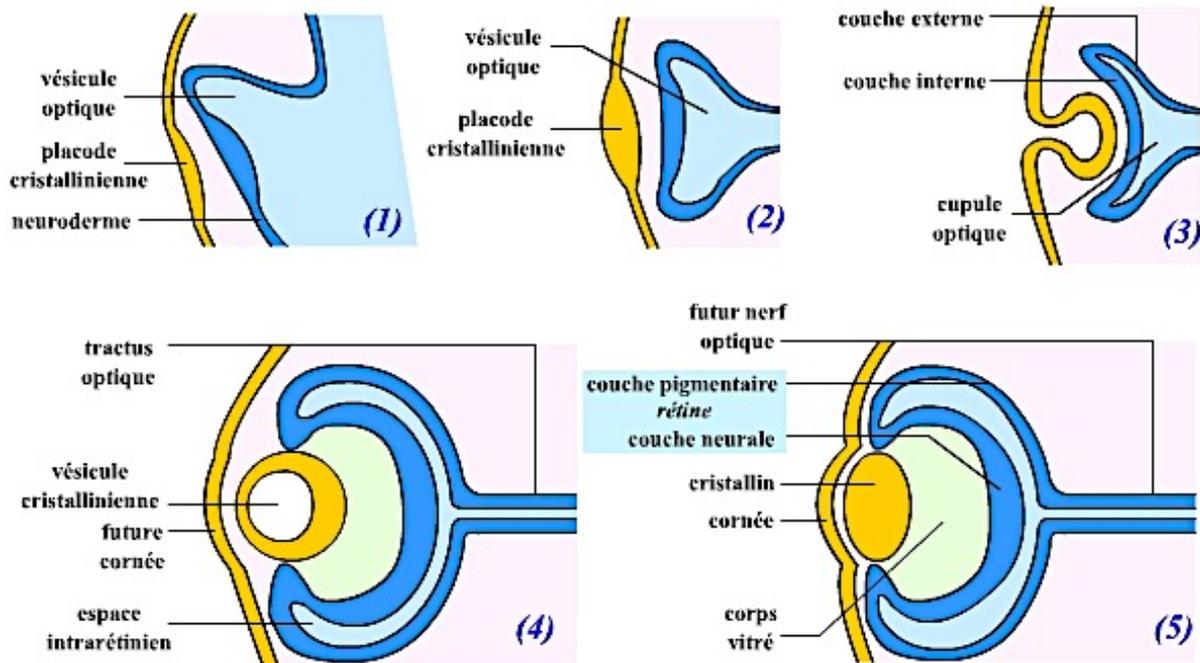


Figure 5 : Schéma simplifié de la formation de l'œil au cours du développement embryonnaire

D'après Fureland G. et Bonnet G. *L'œil, structure, origine, propriétés physiques*

S'ensuit une étape de prolifération des cellules neurectodermiques qui vont ensuite migrer de la partie externe de la rétine vers la cavité vitréenne et se différencier lors de cette migration.

L'apparition progressive et séquentielle dans le temps des différents types cellulaires rétiniens est sous le contrôle à la fois de facteurs environnementaux (comme les facteurs de croissance) et de facteurs intrinsèques (généralement des facteurs de transcription). Les régulateurs intrinsèques de la différenciation cellulaire rétinienne sont des gènes *basic helix- loop-helix* (bHLH) [6] qui sont séparés en deux groupes : les répresseurs, qui inhibent la différenciation neuronale, assurent le maintien des

cellules progénitrices dans la rétine embryonnaire et la différenciation gliale dans la rétine postnatale, et les activateurs, qui favorisent la différenciation neuronale.

La différenciation neuronale implique les gènes bHLH activateurs mais nécessite également l'intervention de gènes à homéodomaine. Une combinaison de gènes bHLH et à homéodomaine existe pour chaque type cellulaire rétinien.

La première couche de cellules à s'individualiser est celle des cellules ganglionnaires, suivies des cellules horizontales et amacrines, puis des cellules bipolaires et gliales de Müller. L'arrêt de la prolifération ainsi que la différenciation et la migration des cellules précurseurs s'effectue selon deux gradients : un gradient antéro-postérieur (de la face interne (cellules ganglionnaires) vers la face externe (photorécepteurs)) et un gradient centropériphérique (du nerf optique vers l'iris).

L'étape de différenciation terminale comprend la formation des synapses ainsi que la formation des segments internes et externes des photorécepteurs.

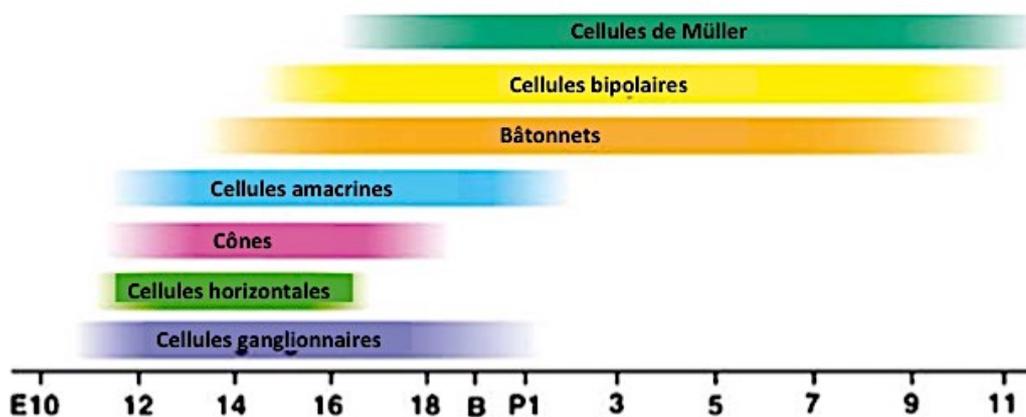


Figure 6 : Apparition des différents types cellulaires rétiens chez la souris

D'après Kageyama et al. 2003

E : âge embryonnaire (en jours)

B : naissance

P : âge après la naissance (en jours)

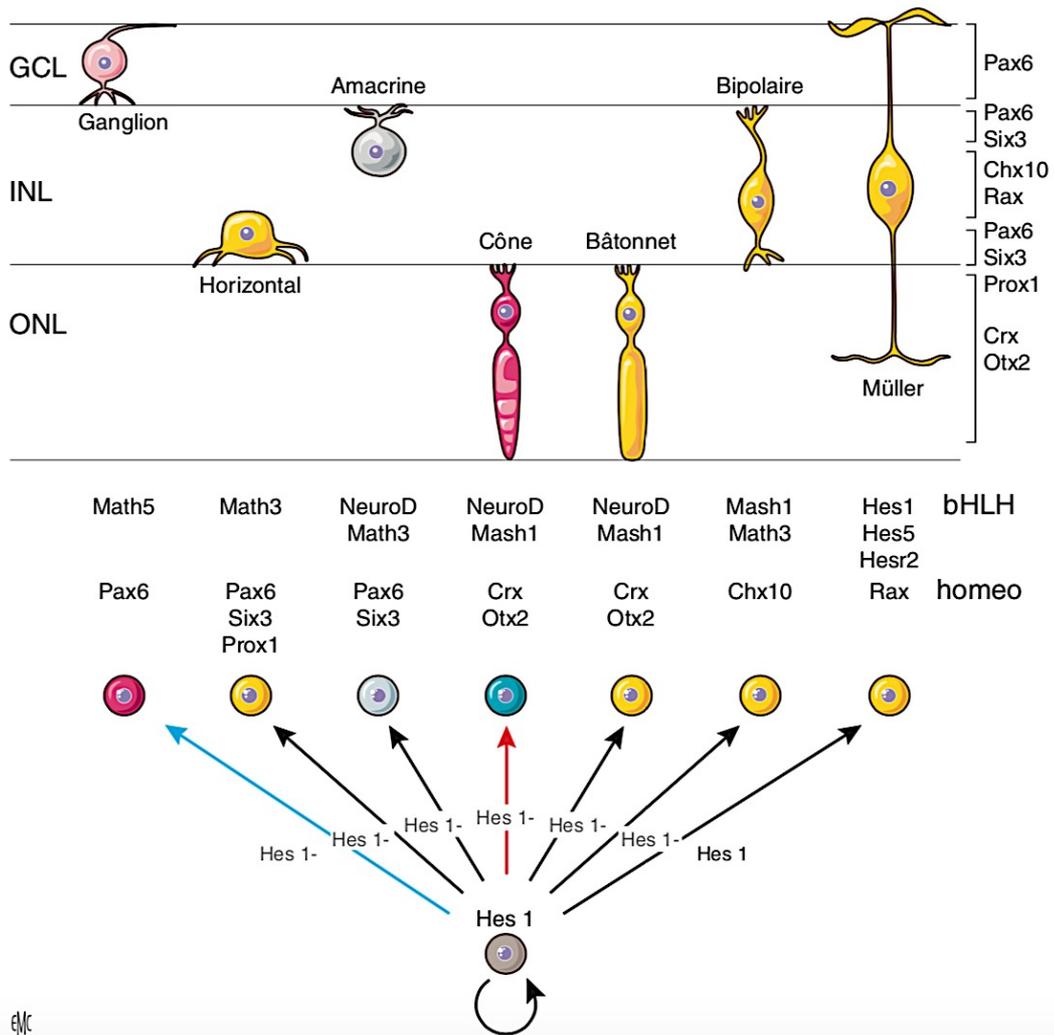


Figure 7 : Coopération des gènes bHLH et à homéodomaine pour la différenciation des types cellulaires rétiens
 D'après Kageyama et al. 2003

Hes1 inhibe la différenciation neuronale et maintient les progéniteurs. Les neurones en différenciation cessent d'exprimer Hes1. Les facteurs à homéodomaine régulent la spécificité de chaque couche cellulaire dans la rétine et les facteurs bHLH déterminent le destin neuronal. Les cellules qui continuent à exprimer Hes1/Hes5 au cours des phases de neurogenèse adoptent un état différencié de cellules gliales de Müller.

B. Physiologie de la rétine

a) Phototransduction

La phototransduction est le processus biochimique par lequel les photons absorbés par les pigments visuels contenus dans les photorécepteurs sont amplifiés et transformés en un signal électrique.

La phototransduction des cônes et des bâtonnets se distingue par des différences de d'amplification et de fin du signal. La cascade de phototransduction est mieux documentée pour les bâtonnets que pour les cônes. Les circuits neuronaux reliés aux cônes et aux bâtonnets diffèrent de façon importante [7]. Chaque cellule bipolaire des bâtonnets est activée par de nombreux bâtonnets et fait ensuite synapse avec une cellule amacrine donnée, ce qui aboutit à un signal fiable mais de faible résolution spatiale. Au niveau de la fovéa en revanche, chaque cellule ganglionnaire reçoit un signal d'une seule cellule bipolaire elle-même faisant synapse avec un seul cône, ce qui permet une résolution spatiale maximale.

Les bâtonnets servent à la vision en conditions lumineuses atténuées alors que les cônes permettent la vision diurne, celle des couleurs et des détails. Les premiers sont donc beaucoup plus sensibles que les seconds [8], mais l'évolution temporelle de la réponse des cônes est environ 10 fois plus rapide que celle des bâtonnets (ce qui est essentiel pour une adaptation rapide à différents niveaux d'intensité lumineuse ainsi que pour la détection d'objets en déplacement). Les bâtonnets produisent une réponse fiable à un seul photon de lumière alors qu'au moins une centaine de photons est nécessaire pour créer une réponse semblable chez les cônes [9]. En revanche la réponse des cônes ne sature pas lorsqu'ils sont soumis à des niveaux élevés et constants d'illumination alors que celle des

bâtonnets est saturée avec des niveaux beaucoup plus faibles de lumière.

	Bâtonnets	Cônes
Nombre	120 millions / rétine	5-7 millions / rétine
Distribution	Sur l'ensemble de la rétine sauf la fovéa, avec un anneau de forte densité périfovéolaire	Sur l'ensemble de la rétine mais forte densité fovéolaire
Sensibilité à la lumière	Haute densité	Faible densité
Segments externes	Disques séparés	Fusion des disques avec membrane continue
Fonction	Vision nocturne	Vision diurne, colorée, fine
Connexions	Plusieurs bâtonnets se projettent vers une cellule ganglionnaire	Un cône se projette sur une cellule ganglionnaire
Champ récepteur	Large	Petit

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des cônes et des bâtonnets

Les membranes des disques des bâtonnets contiennent le pigment visuel appelé opsine (ou rhodopsine lorsque la molécule est couplée à son chromophore, le 11-cis rétinol, qui est un dérivé de la vitamine A). Les opsines des cônes sont situées dans l'empilement de la membrane plasmique du segment externe.

La membrane de chaque côté des disques des bâtonnets contient environ 26 000 rhodopsines [10], pour un total de 52 000 rhodopsines par disque et $10,4 \times 10^7$ rhodopsines pour un seul bâtonnet. La densité élevée du pigment visuel permet l'absorption d'une quantité importante de la lumière réfractée sur la rétine.

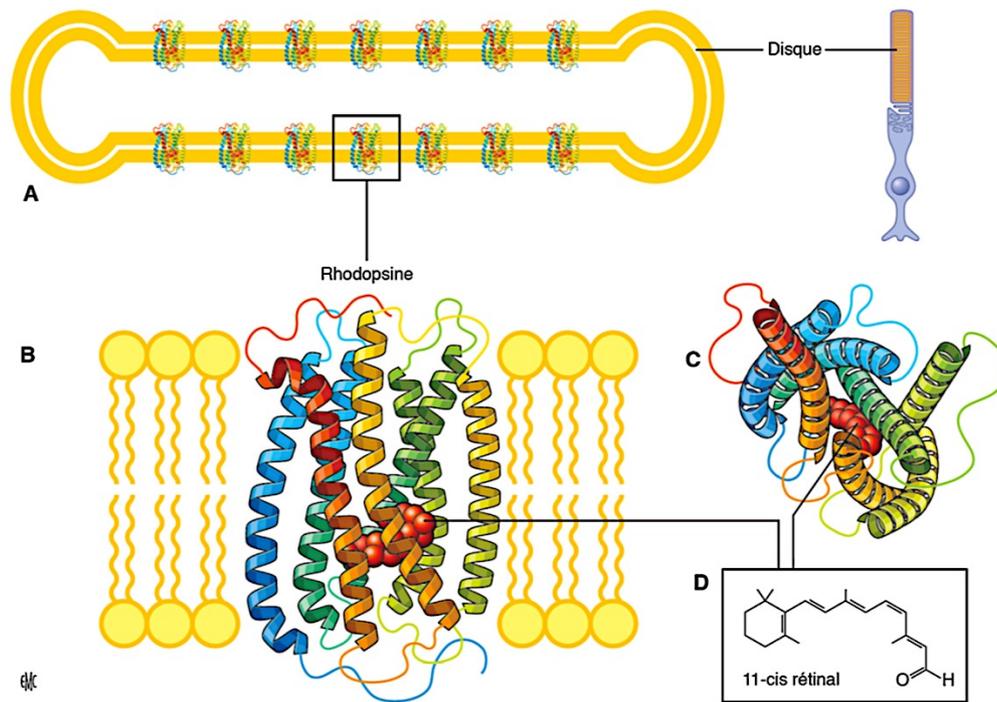


Figure 8 : Structure de la rhodopsine et son organisation dans la membrane des disques des bâtonnets
D'après Salesse et a. 2017

Les pigments visuels des bâtonnets et des cônes appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Le chromophore auquel est couplé le pigment visuel : le 11-cis rétinol, permet, de par son orientation optimale dans la rhodopsine et les photorécepteurs, l'absorption de la lumière. L'environnement d'acides aminés entourant le 11-cis rétinol des cônes module le spectre d'absorption de chacun des pigments visuels [11], couvrant ainsi tout le spectre de la lumière visible permettant ainsi à l'être humain de distinguer jusqu'à 300 couleurs différentes [12].

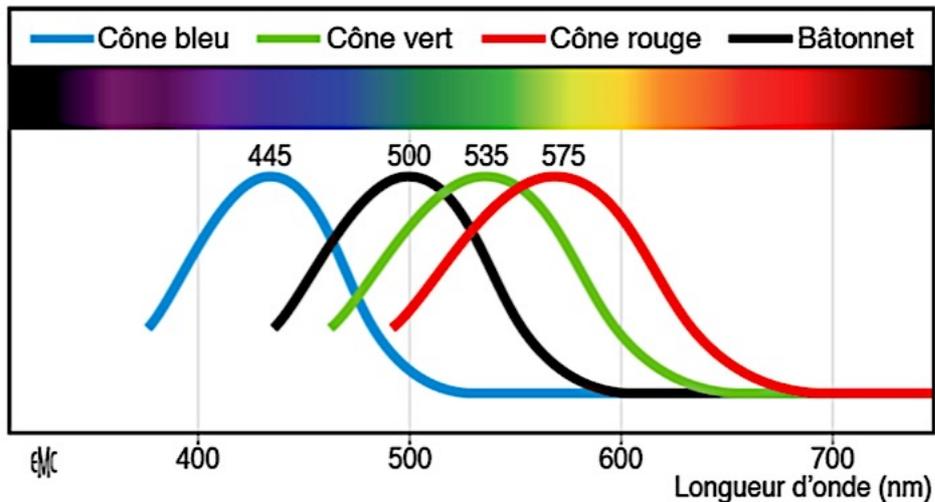


Figure 9 : Spectre d'absorption des pigments visuels des cônes et de la rhodopsine

La phototransduction débute par l'absorption d'un photon par la rhodopsine (molécule codée par le gène RHO) qui résulte en l'isomérisation du 11-cis rétinol en tout-trans rétinol et, ensuite en la formation de métarhodopsine II (MII) en quelques millisecondes. La MII subit ensuite des changements conformationnels qui lui permettent de se lier et activer la transducine, une protéine formée de 3 sous-unités (G α t, G β t et G γ t). L'activation de la transducine passe par l'échange du GDP de la sous-unité G α t pour du GTP, ce qui induit un changement conformationnel de cette sous-unité et sa dissociation de la MII et des deux autres sous-unités (G β t et G γ t). La MII dissociée peut alors lier une autre transducine et agir de façon catalytique. Il s'agit de la première étape d'amplification de la phototransduction.

L'étape suivante consiste en l'activation de la phosphodiésterase 6 (PDE6) par deux G α T-GTP, par levée d'action des sous-unités inhibitrices de PDE6. L'activité d'hydrolyse du GMPc en 5'-GMP par PDE6 est extrêmement élevée, elle constitue la deuxième étape d'amplification de la phototransduction et mène à un effondrement de la concentration cytosolique de GMPc, ce qui aboutit à la fermeture

des pores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la membrane plasmique des photorécepteurs. Cependant un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ continue de pomper le Ca^{2+} à l'extérieur des photorécepteurs, engendrant une chute importante de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} dans le segment externe et l'hyperpolarisation de la cellule ainsi que l'arrêt de la sécrétion de glutamate, un neurotransmetteur, au niveau de sa terminaison synaptique [13].

En résumé, les photorécepteurs sont dépolarisés en l'absence de lumière, ce qui entraîne un afflux constant de sodium et la libération du glutamate pour activer les interneurons en aval (courant d'obscurité). Inversement, lorsqu'ils sont stimulés par la lumière, les photorécepteurs s'hyperpolarisent et cessent de libérer du glutamate.

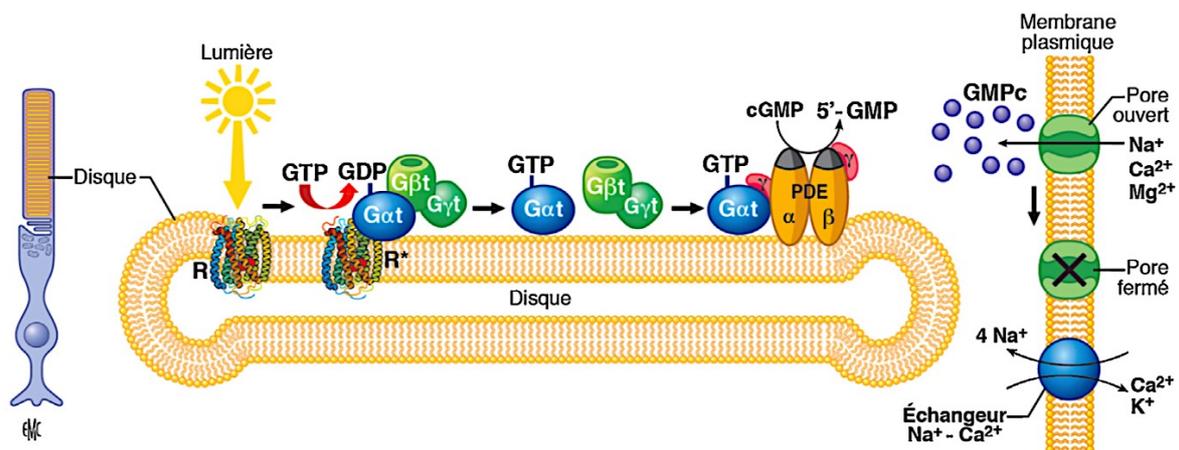


Figure 10 : Mécanisme d'activation de la cascade de phototransduction visuelle
D'après Salesse et al. 2017

L'inactivation de la phototransduction des bâtonnets peut durer entre 250 et 500ms selon l'intensité de la stimulation lumineuse [9]. La chute importante de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} secondaire à la fermeture des pores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ favorise la dissociation d'une protéine, la recoverine, de la membrane des disques par

enfouissement de son myristoyle, ce qui amène à l'activation d'une enzyme, la rhodopsine kinase (RK). La RK phosphoryle ensuite plusieurs acides aminés de la rhodopsine. La rhodopsine phosphorylée est alors reconnue par l'arrestine, ce qui empêche la liaison de la rhodopsine avec la transducine [14].

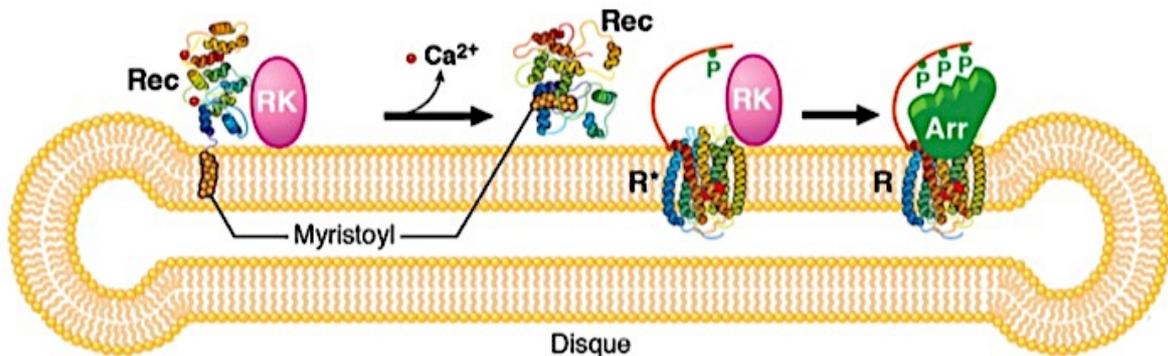


Figure 11 : Mécanisme d'inactivation de la phototransduction ; inactivation de la rhodopsine

D'après Salesse et al. 2017

Rec : recoverine ; RK / rhodopsine kinase ; R* : rhodopsine ; Arr : arrestine

Parallèlement, la dissociation de GαT-GTP des sous-unités inhibitrices de PDE6 met fin à l'activité enzymatique de PDE6 et donc à l'hydrolyse du GMPc. Le rétablissement de la concentration de GMPc à l'intérieur des segments externes est accompli par des protéines membranaires appelées guanylate cyclases (GC) dont l'activité est régulée par le Ca^{2+} , et qui synthétisent le GMPc. La synthèse de GMPc permet l'ouverture des pores à Na^+/Ca^{2+} et le retour à la concentration de Ca^{2+} à l'état de noirceur. La phototransduction peut alors être à nouveau stimulée par la lumière.

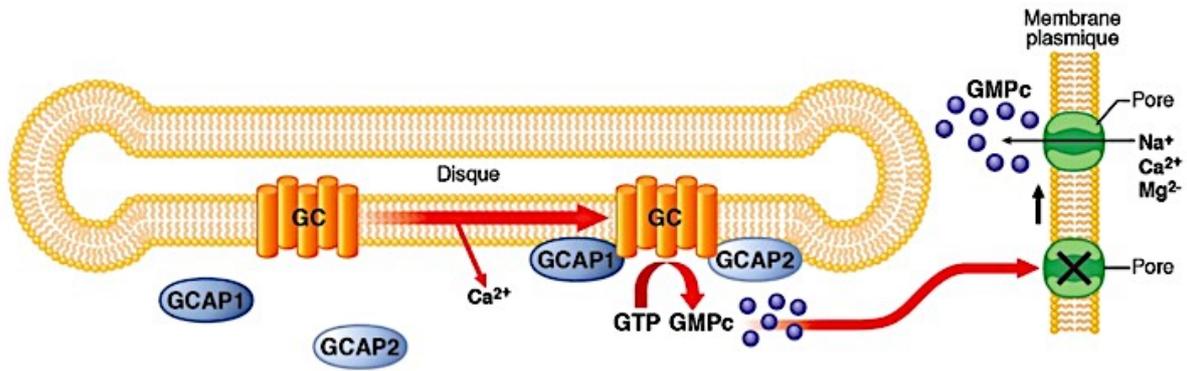


Figure 12 : Mécanisme d'inactivation de la phototransduction ; synthèse de GMPc par la guanylate cyclase

D'après Salesse et al. 2017

La phototransduction est légèrement différente pour les cônes. L'amplitude de la photoréponse dépend également de l'intensité de la stimulation lumineuse mais son évolution temporelle (incluant les étapes d'activation et d'inactivation) est environ 10 fois plus rapides que pour les bâtonnets[15]. Les cônes répondent donc à des variations transitoires beaucoup plus rapides de la lumière mais ont besoin de plus de lumière pour être stimulés (avec des valeurs absolues différentes selon le type de cône et chez les différentes espèces [16]). Les protéines impliquées dans la phototransduction des cônes et des bâtonnets, la quantité de pigments visuels, de transducine et de PDE par unité de surface sont similaires chez les deux types de photorécepteurs. Cependant l'activation de la transducine est 5 fois moins efficace dans les cônes que dans les bâtonnets.

En ce qui concerne l'inactivation de la phototransduction il existe des différences plus notables entre les cônes et les bâtonnets. En effet, un seul type de rhodopsine kinase est retrouvé dans les bâtonnets (GRK1) alors que les cônes en expriment deux types : GRK1 et GRK7 [12]. GRK7 est beaucoup plus exprimée dans

les cônes que GRK1 dans les bâtonnets, résultant en une phosphorylation des pigments visuels des cônes 50 fois plus rapide que celle de la rhodopsine pour les bâtonnets [17]. De plus l'expression du complexe d'accélération de l'activité GTPase est beaucoup plus élevée dans les cônes [18], expliquant la vitesse d'inactivation de la transducine 10 fois plus rapide dans les cônes que dans les bâtonnets. L'hydrolyse du GMPc par la PDE est donc arrêtée beaucoup plus rapidement dans les cônes. Enfin, l'activité de la guanylate cyclase des cônes est 10 fois plus élevée que celle des bâtonnets [19]. Ces différences expliquent la terminaison beaucoup plus rapide de la photoréponse des cônes comparativement à celle des bâtonnets [16].

b) Cycle des rétinoïdes

L'isomérisation du 11-cis rétinol en tout-trans rétinol suite à l'absorption de la lumière par la rhodopsine mène à la dissociation du tout-trans rétinol de l'opine. La rhodopsine est régénérée à partir de l'opsine et du 11-cis rétinol lors du cycle des rétinoïdes, qui implique plusieurs enzymes à la fois au niveau du photorécepteur et des cellules de l'EPR.

Le tout-trans rétinol est réduit en tout-trans rétinol par la rétinol déshydrogénase 8 (RDH8) dans le segment externe et la RDH12 dans le segment interne des bâtonnets. Le tout-trans rétinol est ensuite véhiculé jusqu'à l'EPR par une protéine de transport l'*interphotoreceptor retinol binding protein* (IRBP), puis dans l'EPR jusqu'aux microsomes par la *cellular retinol binding protein-I* (CRBP-I).

Dans l'EPR, la lécithine rétinol acyltransférase (LRAT) va transformer le tout-trans rétinol en rétinylester qui sera ensuite isomérisé et clivé pour produire le 11-cis rétinol par la RPE65. Ce produit sera oxydé en 11-cis rétinol par la RDH5 et

transporté jusqu'aux photorécepteurs par la CRBP-1 et l'IRBP ou il se liera à l'opsine pour régénérer la rhodopsine.

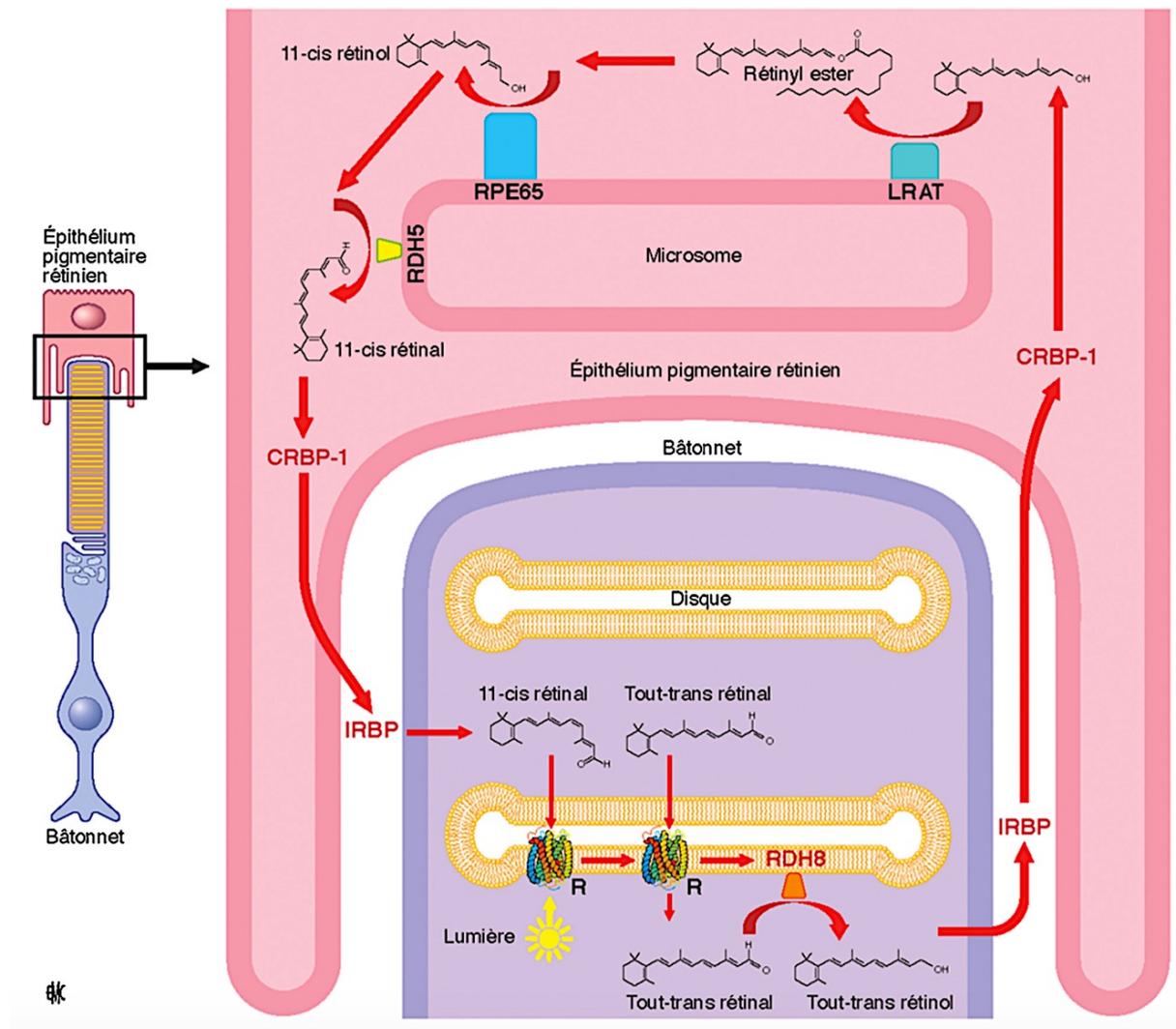


Figure 13 : Mécanisme du cycle visuel des rétinoïdes pour régénérer la rhodopsine des bâtonnets
D'après Salesse et al. 2017

Chez les cônes le cycle des rétinoïdes implique également les cellules de Müller, qui sont responsables de la régénération rapide du 11-cis retinal, alors que l'EPR est responsable de la régénération lente du 11-cis retinal. Comme dans les

bâtonnets c'est RDH8 qui réduit le tout-trans rétinol des cônes en tout-trans rétinol, qui est ensuite majoritairement transporté vers les cellules de Müller et accessoirement vers l'EPR. Les cellules de Müller peuvent aussi recevoir le tout-trans rétinol en provenance des bâtonnets pour satisfaire les besoins importants des cônes en pigments visuels régénérés. C'est l'isomérase 2 des cellules de Müller, un orthologue de RPE65 de l'EPR [20], qui catalyserait directement l'isomérisation du tout-trans rétinol en 11-cis rétinol ou du tout-trans rétinyl ester en 11-cis rétinol (comme dans l'EPR). Il a été postulé que le 11-cis rétinol serait oxydé en 11-cis rétinol par une RDH non encore identifiée des cônes [20]. Ainsi, même si le mécanisme responsable de la régénération des pigments visuels des cônes est encore mal compris, on sait qu'il diffère substantiellement de celui des bâtonnets pour satisfaire les besoins plus importants d'absorption de la lumière par les cônes.

II. Rétinite pigmentaire

Les rétinites pigmentaires sont un groupe de rétinopathies caractérisées par la présence au fond d'œil de migrations pigmentaires secondaires à la perte progressive des photorécepteurs. Dans la rétinite pigmentaire typique, ou dystrophie bâtonnet-cône (*rod-cone dystrophy RCD*) la dégénérescence débute et prédomine sur les bâtonnets. Il s'agit de la plus fréquente des dystrophies rétiniennes avec une prévalence estimée à 1/4000 [21], [22], avec néanmoins des variations géographiques.

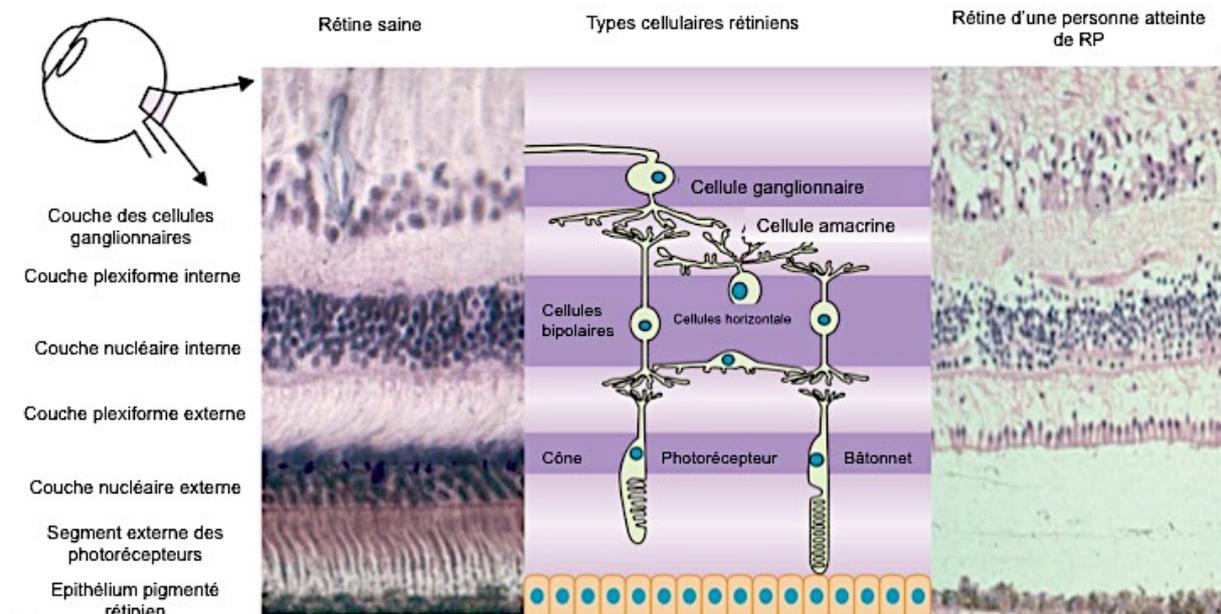


Figure 14 : Apparence histologique d'une rétine normale (gauche) et d'une rétine avec RP (droite),
L'espace entre l'EPR et la couche nucléaire externe est un artefact
D'après Hartong et al. 2006

Tous les modes de transmission ont été décrits, 50-60% des cas seraient sporadiques ou récessifs, 30-40% dominants et 10-15% liés à l'X [22]. Enfin 10 à 15% sont de mode de transmission indéterminé [23] [24]. Le mode de transmission

mitochondrial a également été décrit, mais ne représenterait que quelques cas isolés [25], [26].

A. Dystrophies rétiniennes héréditaires

Les dystrophies rétiniennes héréditaires sont des maladies rares, correspondant à la dégénérescence primitive et progressive des cellules de la rétine ou de l'épithélium pigmentaire et pouvant mener à la cécité. Leur incidence est estimée à 1 sur 2000 à 3000 [23]. Elles représentent 20% des causes de cécité chez les moins de 20 ans en France.

Une dystrophie est « un processus dégénératif atteignant prématurément les éléments histologiques sans cause apparente et simplement parce que le terme de vie de ces éléments est atteint » (Gowers, 1902). Les dystrophies héréditaires du fond de l'œil sont un groupe de maladies qui exercent généralement leur effet principal sur le complexe EPR-photorécepteur et sur la choriocapillaire pour causer toute une série de déficiences visuelles ; le groupe de dystrophies le plus commun est la rétinite pigmentaire. Certaines dystrophies se manifestent dès les premiers mois de vie par un comportement de malvoyance et un nystagmus, d'autres ne se manifestent que plus tard dans la vie, par une baisse d'acuité visuelle, une héméralopie, une photophobie ou une atteinte du champ visuel. Les rétinoopathies héréditaires ont des pronostics fonctionnels différents allant de la cécité (amaurose congénitale de Leber) à l'amblyopie bilatérale modérée. Les dystrophies isolées présentent des caractéristiques propres à l'œil, tandis que les dystrophies syndromiques font partie d'un processus pathologique plus large qui touche également d'autres tissus.

On distingue de façon caractéristique 4 grands groupes de dystrophies héréditaires [23], classées selon la topographie de l'atteinte:

- Le groupe des rétinites pigmentaires ; les dystrophies bâtonnet-cône caractérisées par une atteinte initiale de la vision périphérique, et les dystrophies cônes-bâtonnets ; avec une atteinte débutant par la vision centrale (70%)
- Les maculopathies héréditaires (20%) ; caractérisées par une photophobie, une perte de la vision centrales, des couleurs et des détails. Ces différents signes étant présents à des degrés variables en fonction de la maculopathie
- Les formes stationnaires (7%)
- Les troubles du développement (2,8%)

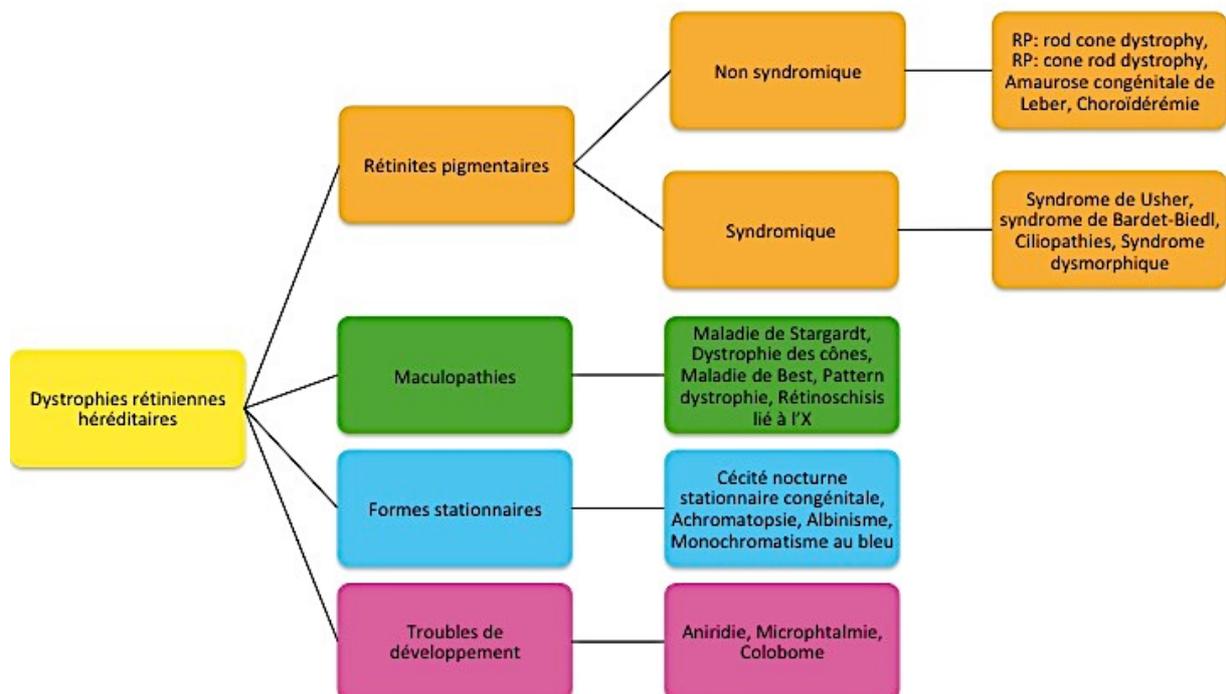


Figure 15 : Classification des dystrophies rétiniennes héréditaires

D'après Bocquet et al. 2013

B. Physiopathologie

La corrélation entre les modèles animaux histopathologiques et les mutations retrouvées chez l'être humain permet d'accroître les connaissances des modifications de la rétine externe et interne, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques. Le *primum movens* de la rétinite pigmentaire est la dégénérescence des bâtonnets, avec comme premier signe histologique le raccourcissement des segments externes [27], puis la perte de cellules entières. Cela se traduit par la disparition des noyaux dans la couche nucléaire externe, qui paraît amincie en tomographie en cohérence optique (OCT, *optic coherence tomography*). Ces phénomènes commencent en général en moyenne périphérie rétinienne et dans certains cas en rétine inférieure [28].

En situation normale la rhodopsine se situe au niveau de la membrane cellulaire des segments externes. Dans plusieurs modèles animaux les études immunohistochimiques ont montré que la rhodopsine était retrouvée dans d'autres localisations [29], ce qui a été confirmé chez l'humain [30]. La toxicité de la protéine mutée serait liée à son accumulation dans le réticulum endoplasmique ou l'appareil de Golgi, ce qui interférerait avec la fonction normale des segments internes. Dans les années 2000 Clarke et al. [31] [32] ont étudié plusieurs modèles animaux de dystrophies rétiniennes et ont observé une cinétique de perte des photorécepteurs exponentielle, suggérant : 1) que le risque de mort cellulaire est constant dans le temps pour chaque photorécepteur mutant, 2) que chaque photorécepteur mutant est exposé au même risque de mort cellulaire que tout autre photorécepteur mutant et 3) que le moment de la mort cellulaire est aléatoire et indépendant de celle des autres photorécepteurs mutés. Cela pourrait impliquer que pour les différents gènes mutés, il n'existe que quelques voies déclenchant l'apoptose [33]. La

dégénérescence des cônes peut être précoce ou tardive selon le type de RP avec des changements similaires à ceux observés chez les bâtonnets. Leur survie semble être corrélée à celle des bâtonnets.

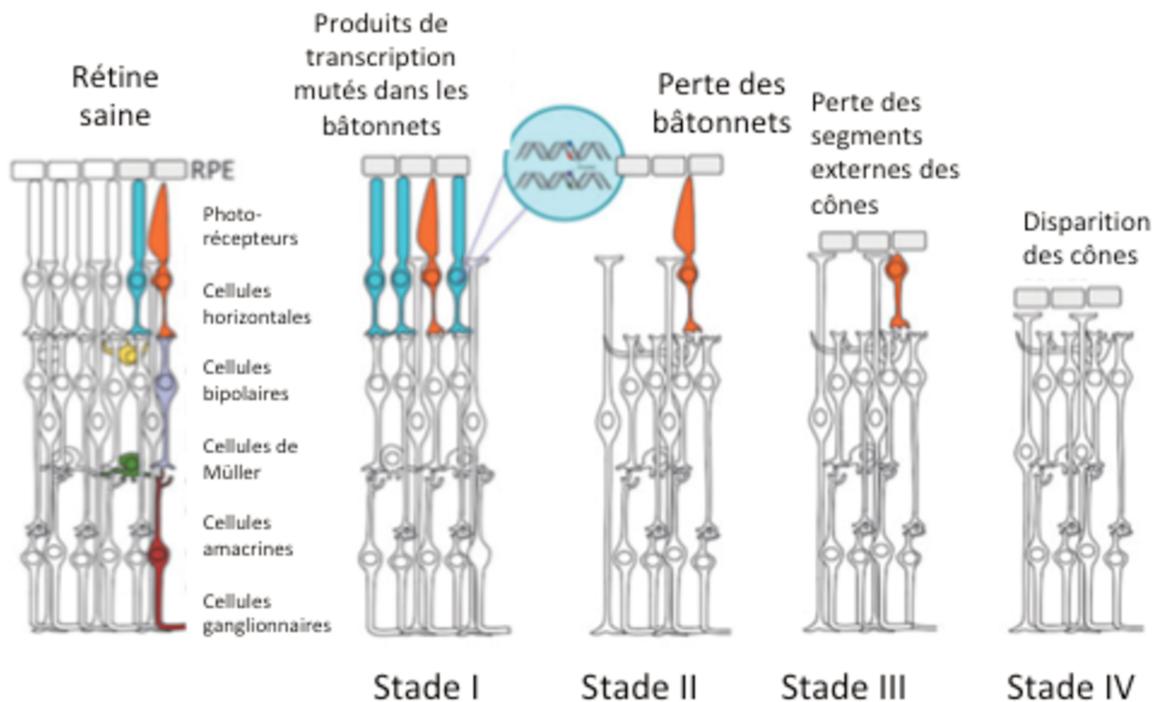


Figure 16 : Dégénérescence progressive des photorécepteurs dans la RP
D'après Dalkara et al. 2016

La disparition des photorécepteurs provoque ensuite le détachement de l'EPR de la membrane de Bruch et sa migration dans la rétine neurosensorielle. L'accumulation de cellules de l'EPR aboutit ensuite à la formation de migrations pigmentaires pseudo-ostéoblastiques [34].

Un remodelage des couches internes de la rétine se voit également dans les RP avec apparition d'une gliose des cellules de Müller [35]. On observe également une hyperplasie des astrocytes qui contribue à la pâleur du nerf optique et à la formation

de membranes épi-rétiniennes [36]. Les cellules ganglionnaires sont également affectées au cours des RP, avec une réduction de leur nombre, contribuant également à la pâleur papillaire observée [37].

La réduction du calibre vasculaire observée dans les RP peut être expliquée par une réduction des besoins métaboliques de la rétine [38]. Dans de rares cas la modification de la perméabilité rétinienne peut conduire à la formation de décollements rétiens exsudatifs, parfois associés à des télangiectasies rétiniennes périphériques [39]. Des cas d'ischémie rétinienne périphérique et de néovascularisation ont également été rapportés [40].

C. Clinique des rétinopathies pigmentaires

a) Signes fonctionnels

La cinétique de dégénérescence des photorécepteurs est propre à chaque individu. L'âge d'apparition des symptômes et les plaintes fonctionnelles sont donc variables, certains individus sont symptomatiques dès la petite enfance alors que d'autres ne développent de symptômes qu'à l'âge adulte. Le plus souvent le patient consulte pour une héméralopie (ou cécité nocturne) ou une réduction de son champ visuel périphérique. La perception de l'héméralopie, qui peut être le seul signe des formes débutantes et modérées de rétinites pigmentaires, est très variable en fonction des habitudes du patient et de son lieu de vie : une personne vivant dans un environnement citadin fortement éclairé pourra ne pas percevoir ce symptôme avant un stade évolué. Classiquement l'héméralopie apparaît au cours de la première ou de la deuxième décennie. Certaines études retrouvaient un âge médian d'apparition de l'héméralopie à 10,7 ans pour les RP récessives et 23,4 ans pour les RP dominantes [41].

L'altération du champ visuel périphérique est également un symptôme précoce de RP. Elle consiste en une constriction lente et progressive du champ visuel pouvant ne laisser au final qu'une vision tubulaire. L'évolution est lente et se fait en général sur plusieurs années. Le champ visuel supérieur est généralement touché en premier, reflétant l'atteinte précoce de la rétine inférieure [42]. Les atteintes du champ visuel sont symétriques entre les deux yeux [43], et ne sont ressenties que tardivement car leur constitution est lente.

La photophobie et la baisse d'acuité visuelle sont des symptômes qui n'apparaissent que plus tardivement (l'acuité visuelle étant dépendante de la fonction des cônes qui ne sont pas initialement touchés par la maladie). Cependant on peut également observer une baisse d'acuité visuelle précoce secondaire à l'apparition d'une cataracte, d'un œdème maculaire ou encore à la formation d'une membrane épirétinienne [44].

Le test de la vision des couleurs (classiquement le 15Hue désaturé de Lanthony) est intéressant pour documenter un début d'atteinte centrale. Il peut être normal ou typiquement retrouver une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune en cas d'atteinte maculaire.

L'évolutivité est un critère essentiel au diagnostic de rétinite pigmentaire, c'est ce qui permet de les distinguer d'autres pathologies héréditaire non ou peu évolutives telles les héméralopies essentielles, l'albinisme, les pathologies congénitales et les atteintes séquellaires (traumatismes, infections, inflammations).

b) Signes cliniques

Les principaux signes caractéristiques de la rétinite pigmentaire s'observent à l'examen du fond d'œil : présence de migrations pigmentaires ou pseudo-

ostéoblastes en moyenne périphérie rétinienne, un aspect grêle et rigide des vaisseaux rétiniens et un nerf optique pâle.

Les pseudo-ostéoblastes correspondent à des dépôts de pigments qui apparaissent lorsque des cellules de l'EPR migrent dans la rétine neurosensorielle en réponse à la mort des photorécepteurs [34]. Ils sont appelés ainsi en raison de leur forme, ils peuvent être absents à des stades très précoces de la maladie.

La réduction du calibre vasculaire observée au fond d'œil serait secondaire à la diminution des besoins de la rétine suite à la disparition des photorécepteurs.

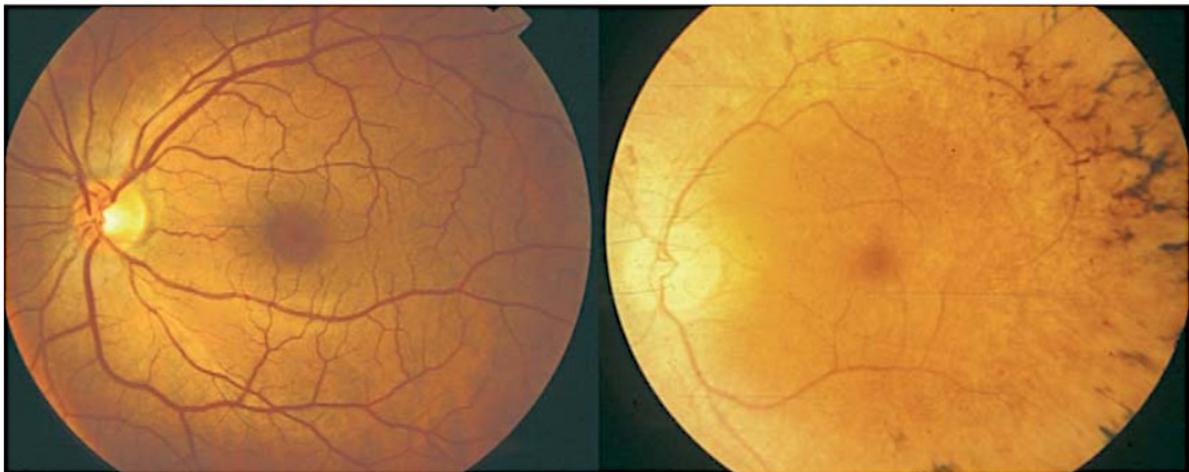


Figure 17 : fond d'œil d'un individu normal (à gauche) et d'un individu atteint de RP (à droite)

On observe sur l'image de droite la présence de pseudo-ostéoblastes en moyenne périphérie, une réduction diffuse du calibre vasculaire et une pâleur du nerf optique

Il est possible de distinguer trois stades évolutifs au fond d'œil : le stade débutant, le stade moyen et le stade terminal.

- Stade débutant : il n'y a pas de pseudo-ostéoblastes au fond d'œil mais la rétine à un aspect terne et est parsemée de petites lésions blanches et discrètes. Le rétrécissement du calibre vasculaire est discret.

- Stade moyen : des pseudo-ostéoblastes caractéristiques apparaissent en moyenne périphérie. Ces regroupements pigmentaires peuvent être rares ou prédominer sur un secteur rétinien.
- Stade terminal : les pseudo-ostéoblastes sont présents, la papille est pâle et les vaisseaux sont grêles. La macula est atrophique. A ce stade la vision est souvent limitée au décompte des doigts ou à la perception lumineuse.

L'examen en lampe à fente peut également révéler la présence d'une cataracte, classiquement de type sous capsulaire postérieure, dans environ 40% des cas de dystrophie rétinienne, et serait plus fréquemment observée dans le cadre des rétinites pigmentaires de transmission autosomique dominante [45]. La présence de cellules pigmentées en chambre antérieure ou dans le vitré peut également être observée.

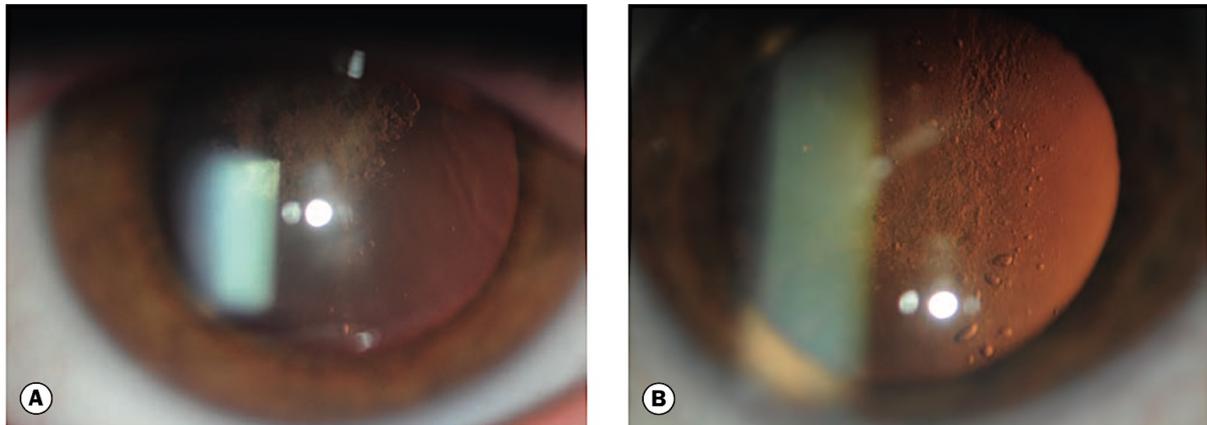


Figure 18 : A : cataracte sous capsulaire postérieure, B : cataracte sous capsulaire postérieure vue en rétro-illumination
D'après Kanski's Clinical Ophthalmology, 2012

D. Examens complémentaires

a) Champ visuel

L'examen du champ visuel est incontournable afin de mettre en évidence les scotomes ou rétrécissements du champ visuel dont se plaint le patient. La périmétrie cinétique (ou champ visuel de Goldman) permet de mieux mettre en évidence les scotomes en moyenne périphérie, classiques d'une RP débutante. Une périmétrie statique (champ visuel Metrovision, ou Humphrey) explorera mieux les 30° centraux du champ visuel, cet examen peut être couplé à une périmétrie cinétique automatisée. Au stade terminal le champ visuel est tubulaire.

Certaines études ont montré qu'environ 4,6% du champ visuel était perdu chaque année tout type de RP confondu [46], d'autres que le champ visuel cinétique se réduisait de 50% en 4,5 ans.

La réalisation d'un champ visuel binoculaire est également intéressante dans le cadre de l'évaluation de l'incapacité permanente partielle (IPP) et afin d'évaluer la compatibilité du champ visuel du patient avec la conduite automobile. Par ailleurs, il est à noter que la conduite en conditions lumineuses réduites est déconseillée du fait de l'héméralopie.

b) Imagerie

L'autofluorescence est une technique d'imagerie permettant de visualiser la lipofuchsine, marqueur fonctionnel du renouvellement des segments externes des photorécepteurs, suite à son excitation par une lumière monochromatique de longueur d'onde appropriée (500 à 750nm). Ces clichés sont devenus incontournables dans la stratégie diagnostique des pathologies rétiniennes mais ne

peuvent être interprétés sans un examen préalable du fond d'œil et d'une tomographie en cohérence optique.

L'autofluorescence permet dès les stades débutants de mettre en évidence des modifications de la périphérie rétinienne, à type de petites plages hypo-autofluorescentes, pouvant parfois précéder l'apparition des dépôts pigmentaires typiques [47]. Les plages d'atrophie sont également hypo-autofluorescentes.

La présence d'un anneau hyper-autofluorescent périfovéolaire est fortement en faveur de l'origine génétique de la rétinopathie [48]. Avec le temps cet anneau hyper-autofluorescent se réduit, le bord interne de l'anneau correspondant au front de dégénérescence des cônes [49]. Dans les RP autosomiques dominantes liées à la mutation c.166G>A (pGly56Arg) du gène *NR2E3* on peut observer un double ou triple anneau hyper-autofluorescent [50].

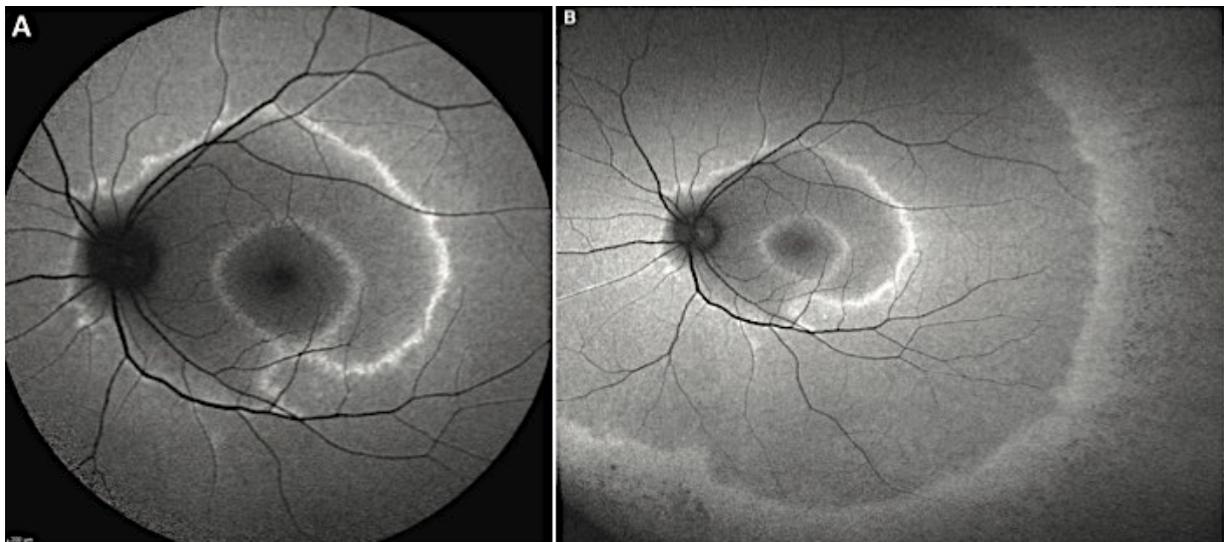


Figure 19 : Autofluorescence du fond d'œil de RP liées au gène NR2E3

D'après Escher et al. 2016

A : double anneau hyper-autofluorescent

B : triple anneau hyper-autofluorescent

L'OCT permet l'obtention in vivo d'une segmentation en couches quasi histologique de la rétine grâce aux différences de réflectivité des couches de la rétine en réponse à un faisceau de lumière situé dans le proche infrarouge. C'est devenu un examen incontournable en cas de suspicion de dystrophie rétinienne.

Dans le cadre des RP, il montre des anomalies très précoces, précédant l'apparition des anomalies observées au fond d'œil. On peut observer une discontinuité, voire une perte, de la ligne des photorécepteurs (également appelée ligne ellipsoïde). La perte progressive des photorécepteurs se traduit aussi par l'amincissement progressif de la couche nucléaire interne. L'OCT est également utile pour la mise en évidence de logettes cystoïdes avec ou sans œdème maculaire associé [22], ou la présence d'une membrane épi-rétinienne associée.

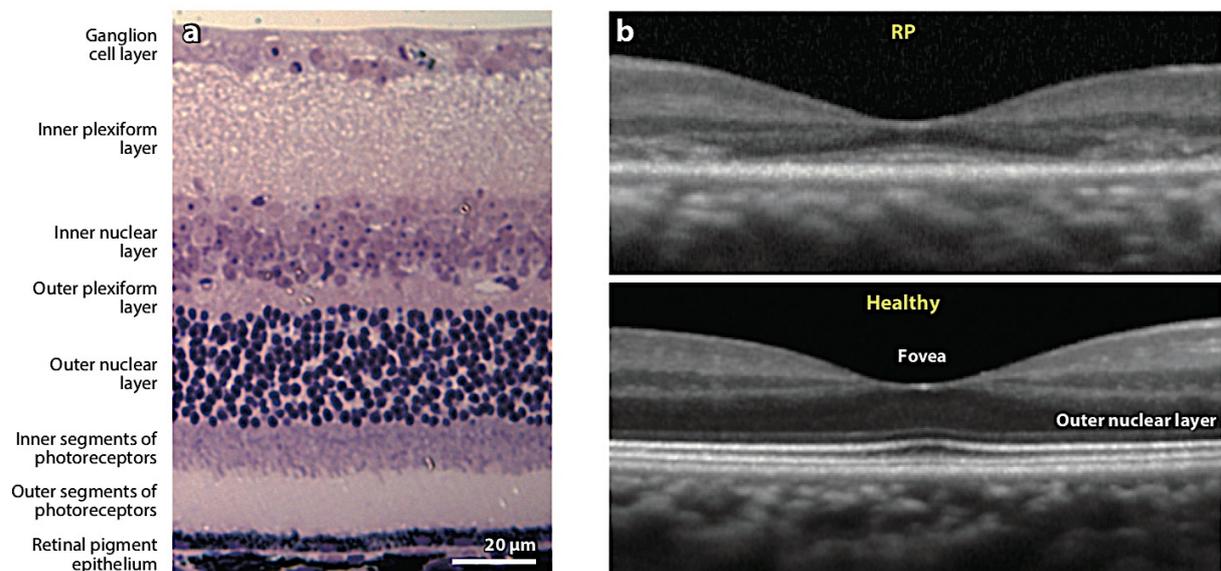


Figure 20 : Structure rétinienne et rétinite pigmentaire :

- a) coupe histologique de rétine de souris,
- b) image d'OCT maculaire d'un patient atteint de RP montrant un amincissement des couches externes, notamment la nucléaire externe,
- c) image d'OCT maculaire d'un patient sain

D'après Maeda et al.2019

Les photographies du fond d'œil conventionnelles couvrent en général les 30 à 50° et ne permettent pas de bien couvrir la périphérie rétinienne. L'apparition de l'imagerie ultra-grand champ permet d'éviter cet écueil mais il faut garder à l'esprit que les couleurs sont artificielles et qu'il existe une distorsion de l'image liée à la technologie utilisée.

L'angiographie à la fluorescéine est aujourd'hui rarement utilisée, remplacée par les clichés en autofluorescence associés à l'OCT.

c) Electrophysiologie

Les examens électrophysiologiques sont les examens clés devant une suspicion de dystrophie rétinienne héréditaire. Ils ont une valeur diagnostique et pronostique. L'examen principal est l'électrorétinogramme (ERG) global, qui peut être complété par un test de la fonction maculaire (ERG pattern ou multifocal). L'ERG global correspond à l'enregistrement de l'activité électrique de la rétine en réponse à des stimulations lumineuses d'intensité différentes. C'est un examen réalisable à tout âge, qui doit être réalisé selon un protocole standardisé selon les normes de l'ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* www.iscev.org) [51]. Il permet de préciser le niveau d'atteinte : photorécepteurs (cônes, bâtonnets), et couches internes de la rétine (cellules bipolaires essentiellement).

En raison des différences frappantes dans la prise de conscience de la perte de vision, l'âge de l'apparition des symptômes est une mesure imprécise de la gravité de la maladie et ne donne que peu ou pas d'indications sur le moment où la dégénérescence des photorécepteurs commence réellement. Les ERG et d'autres tests montrent que la dégénérescence des photorécepteurs est déjà présente dès

l'âge de 6 ans, même chez les patients qui restent asymptomatiques jusqu'au début de l'âge adulte [52]. L'ERG est donc indispensable dans le diagnostic des RP.

Il est possible de distinguer trois stades [47] :

- Les réponses issues des bâtonnets sont diminuées et les réponses issues des cônes restent dans les limites de la normale. On considère qu'une diminution de 30% de l'amplitude des réponses des bâtonnets est compatible avec le diagnostic de RP.
- Les réponses des bâtonnets et des cônes sont diminuées, avec une atteinte prédominant sur les bâtonnets.
- Les réponses des bâtonnets et des cônes sont indiscernables.

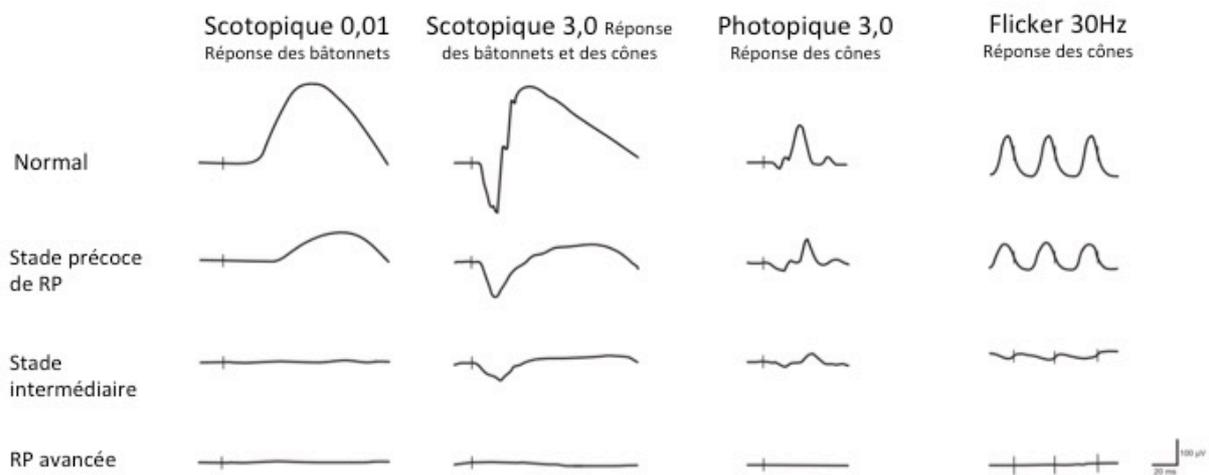


Figure 21 : Représentation schématique de l'évolution de l'ERG selon le stade de RP

D'après Verbakel et al. 2018

E. Formes cliniques

a) Selon l'âge de début et la transmission génétique

L'âge de début des symptômes, bien que souvent difficile à préciser, a une valeur prédictive relative : les formes à début précoce sont souvent d'évolution plus rapide que celles à début plus tardif [47].

Classiquement il est considéré que les formes autosomiques dominantes sont moins sévères, sauf pour certaines mutations du gène *PRPF31* ou *RHO*. Il est rapporté qu'un œdème maculaire cystoïde (parfois infra-clinique) est présent dans près d'un cas sur deux [53] [54].

Les formes autosomiques récessives sont les plus fréquentes. Elles sont également suspectées devant un cas sporadique (après avoir réalisé l'examen des apparentés qui pourraient être a- ou peu symptomatiques) et en cas de consanguinité.

Les formes liées à l'X sont les moins fréquentes (10-15%) et les plus sévères. Les symptômes apparaissent dès la première décennie, l'acuité visuelle diminuant progressivement et aboutissant souvent à une cécité légale vers 30-40 ans. Une myopie est souvent associée chez les patients et les femmes conductrices. Les femmes conductrices, bien qu'asymptomatiques, peuvent avoir des particularités au fond d'œil (reflet mordoré, irrégularités radiaires de l'EPR, plages de dépigmentations, rarement des pseudo-ostéoblastes), et leur ERG peut être modérément altéré. Avec l'âge, des tableaux typiques de RP peuvent se développer ; néanmoins, la sévérité n'est jamais égale à celle de hommes atteints. Les variations d'expressivité chez les femmes porteuses peuvent être en rapport avec une lyonisation biaisée du chromosome X.

b) Particularités cliniques et corrélation
génotype/phénotype

L'aspect des dépôts permet de distinguer plusieurs formes : les formes paucipigmentées, plus fréquentes chez les sujets à la peau claire et les myopes ; les formes avec dépôts denses, plus fréquentes chez les sujets mélanodermes ; les formes avec des dépôts plus grossiers, arrondis, dits nummulaires, liés au gènes *NR2E3* ou *CRB1*. La densité des dépôts n'est pas corrélée à la gravité de la maladie.



Figure 22 : Dépôts nummulaires dans le cadre d'un syndrome de Goldman Favre

Dr Defoort-Dhelemmes, EVNO, Lille

La répartition des dépôts peut varier et parfois orienter vers un gène particulier : une répartition globale diffuse des pigments est la plus habituelle et est peu spécifique ; une atteinte sectorielle prédominant en inférieur est en faveur d'une mutation du gène de la rhodopsine (*RHO*) et donc d'une RP autosomique dominante [28].

La présence et l'aspect de plages d'atrophie peut également être indicative : une atrophie para-vasculaire de l'EPR en faveur du gène *TOPORS* ; une préservation para-vasculaire de l'EPR pour le gène *CRB1*.

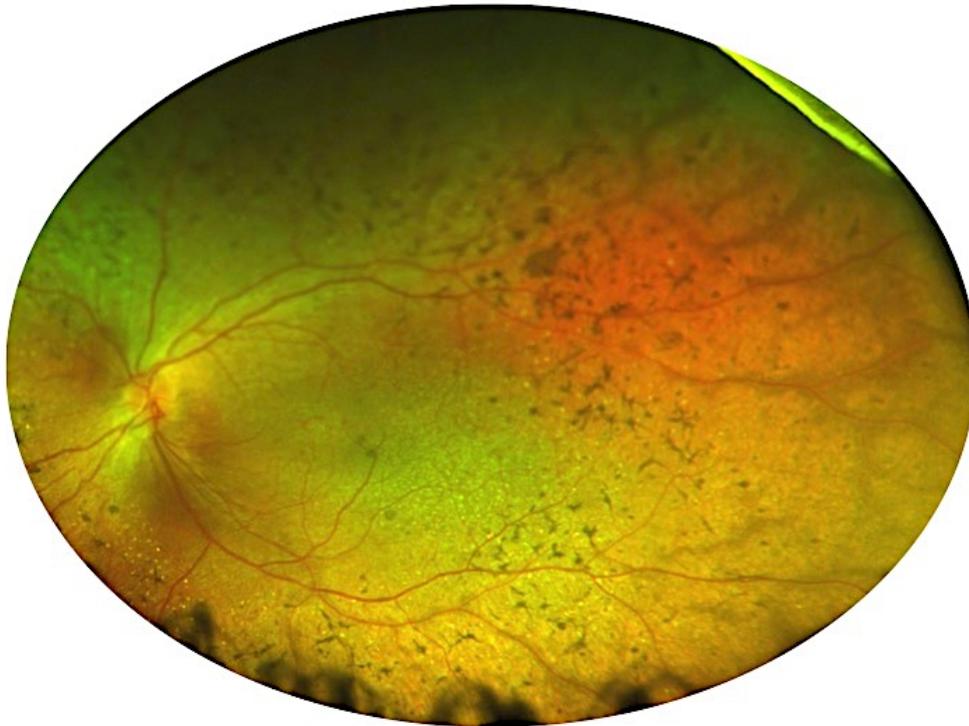


Figure 23 : Photographie de fond d'œil ultra grand champ d'un patient ayant une rétinite pigmentaire liée à une mutation du gène *CRB1*, avec préservation para-vasculaire de l'épithélium pigmentaire visible en périphérie temporale
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

Un type de RP autosomique récessive liée à des mutations bialléliques du gène *RLBP1* se singularise par la présence de nombreux points blancs dispersés de manière variable sur la rétine : la rétinite ponctuée albescente. Les personnes atteintes ont une héméralopie sévère notée dès la petite enfance [47].



Figure 24 : photographie de fond d'œil d'un patient atteint de fundus albipunctatus lié à une mutation du gène RLBP1
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

c) Formes syndromiques

Les RP syndromiques représentent 14 à 30% de l'ensemble des cas de RP [23] [47], avec plus d'une trentaine de formes syndromiques différentes, la plupart de transmission autosomiques récessive. Les deux principales sont des ciliopathies : le syndrome de Usher donnant une RCD, et le syndrome de Bardet-Biedl, plus fréquemment associé aux CRD. Il existe également des RP survenant dans le cadre de désordres métaboliques, comme certaines peroxydomopathies (maladie de Refsum de l'adulte), des lysosomopathies (comme certains mucopolysaccharidoses) et de cytopathies mitochondriales (le syndrome de Kearns-Sayre avec des

remaniements réiniens pigmentaires particuliers et non pas une RP à proprement parler).

Certaines formes syndromiques vont se manifester principalement sur le plan ophtalmologique, alors que d'autres sont marquées par des altérations systémiques prédominantes (les symptômes ophtalmologiques n'étant qu'au second plan).

d) Diagnostics différentiels

Il est impératif de garder à l'esprit que les dystrophies réiniennes héréditaires sont des pathologies rares et avoir donc préalablement éliminé les éventuels diagnostics différentiels, notamment infectieux, toxiques ou paranéoplasiques. Parmi les causes infectieuses la rubéole congénitale et la syphilis sont les plus fréquentes. La quinine, l'hydroxychloroquine, la chloroquine, la thioridazine et la chlorpromazine sont des molécules décrites comme pouvant être responsables de tableaux de pseudo-rétinites pigmentaires.

Les causes néoplasiques sont représentées par les rétinopathies paranéoplasiques comme les cancer associated retinopathy (syndrome CAR) et melanoma associated retinopathy (syndrome MAR). Le syndrome CAR est associé au cancer pulmonaire à petites cellules, au cancer du sein et au cancer du col utérin.

Elles sont suspectées devant des symptômes évocateurs, bilatéraux, évolutifs et symétriques associés à une histoire familiale compatible, en l'absence de causes toxiques, inflammatoires ou paranéoplasiques. L'interrogatoire est axé sur les antécédents personnels mais également familiaux et la réalisation d'un arbre généalogique doit être systématique. Il est nécessaire de préciser l'origine géographique, les notions de consanguinité, l'âge de début et le type de symptômes

présentés par le patient et les autres membres de la famille, ainsi que les autres anomalies systémiques potentiellement présentes.

Le terme rétinite pigmentaire est un terme générique englobant une grande variété de pathologies au sein desquelles on distingue les *rod-cone dystrophies* (RCD, ou RP typique) des *cone-rod dystrophies* (CRD) par leur séquence évolutive, les deux pouvant s'accompagner de migrations pigmentaires. Dans les RP l'atteinte des bâtonnets prédomine et précède la dégénérescence des cônes, ce qui se manifeste par une héméralopie précoce et une baisse d'acuité visuelle tardive.

Certaines dystrophies rétiniennes héréditaires non ou peu évolutives comme les héméralopies essentielles ou l'achromatopsie ne doivent pas être confondues avec les RP. Elles sont causes de malvoyance sans être à terme à risque de cécité périphérique.

F. Perspectives thérapeutiques

En dehors de la photoprotection et de la rééducation basse vision il n'y a pas à ce jour de traitement curatif de la rétinite pigmentaire ou des différentes dystrophies rétiniennes héréditaires. En outre, le développement d'une approche unique n'est pas possible en raison de l'hétérogénéité (âge d'apparition, vitesse et gravité de la progression, type de cellules touchées, type de dysfonctionnement cellulaire) de chaque trouble. Bien que des molécules pharmacologiques aient été développées pour ralentir la progression de la maladie, elles ne constituent pas une véritable solution [55]. Toutefois, la nature monogénique de la maladie, ainsi que certaines particularités anatomiques et immunologiques de l'œil se prêtent particulièrement au développement de la thérapie génique.

a) Approches spécifiques des gènes et des mutations

Le succès de la thérapie génique dépend du choix du vecteur utilisé. Les dystrophies rétiniennes nécessitent une correction permanente du gène muté, ce qui implique pour le transgène d'avoir une expression stable et maintenue dans le temps, tout en induisant le moins de réponse immunitaire possible.

Il existe trois vecteurs viraux principaux : les adénovirus, les lentivirus et les *adeno-associated viruses* (AAV), chacun ayant des caractéristiques propres.

- Les adénovirus sont les plus fréquemment utilisés en thérapie génique car il est possible de les transduire dans de nombreux types cellulaires, d'obtenir un taux élevé d'expression du transgène quelle que soit la phase du cycle cellulaire et leur capacité de transport (jusqu'à 48kb) [56]. Dans le cadre du traitement des pathologies rétiniennes, ils présentent cependant certaines limites, comme leur faible taux de transduction dans les cellules post-mitotiques que sont les photorécepteurs et l'expression de gènes viraux dans les cellules infectées, ce qui réduit de fait la longévité d'expression du gène transduit par induction d'une réponse immunitaire aboutissant à une toxicité à long terme [57].
- Les lentivirus sont des ARN virus de la famille des rétrovirus possédant une transcriptase inverse grâce à laquelle ils sont capables d'intégrer de l'ADN viral rétrotranscrit aux chromosomes des cellules hôtes. Ils ont la particularité de pouvoir infecter des cellules en division dont la membrane cellulaire est intacte (contrairement à d'autres rétrovirus) [58]. Leur génome s'intègre à celui de la cellule hôte, assurant ainsi un taux d'expression stable, mais au prix d'un risque de mutation induite. Ceci a conduit au développement de vecteurs non

intégrés, dont l'ADN double brin circulaire persiste au sein des cellules [59]. Les lentivirus ont une capacité de transport réduite (8-10kb) et sont capables d'infecter les cellules de l'EPR, et dans une moindre mesure les photorécepteurs [60]. Les lentivirus présentent donc un intérêt certain dans le traitement du dysfonctionnement des photorécepteurs en assurant l'apport de facteurs trophiques ou anti-apoptotiques par le biais de l'EPR [56].

- Les AAV sont actuellement les vecteurs viraux les plus prometteurs dans le cadre du traitement des dystrophies rétiniennes héréditaires. Ils sont peu pathogènes, peu immunogènes, peuvent infecter des cellules qui ne sont pas en division et permettent l'expression stable dans le temps du gène transduit. En revanche leur capacité de transport est réduite à 5kb, ce qui a amené à développer plusieurs stratégies afin d'améliorer leur capacités de transfert [61]. Il existe plus de 100 sérotypes d'AAV, le plus souvent utilisé en thérapie génique étant l'AAV recombinant de type 2 (AAV2).

Des efforts sont mis en œuvre pour trouver des alternatives aux vecteurs viraux, comme les nanoparticules, l'ADN nu ou les liposomes, qui sont moins onéreux et plus faciles à produire [62].

On peut classer les gènes responsables des rétinites pigmentaires autosomiques dominantes en trois groupes selon le mécanisme responsable de la pathologie [63] :

- Perte de fonction : la mutation rend le produit du gène non fonctionnel. La pathologie résulte du fait qu'une seule copie du gène ne suffit pas au fonctionnement normal des cellules (haploinsuffisance). Ce mécanisme est plus fréquent en cas de pathologie récessive, mais on le retrouve également

dans le cadre des rétinites pigmentaires autosomiques dominantes liées à des mutations du gène *PRPF31*.

- Gain de fonction : la mutation confère une nouvelle fonction à la protéine, qui peut être toxique pour la cellule. C'est typiquement le cas des mutations du gène *RHO*, codant la rhodopsine, où l'accumulation de molécules anormales dépasse les capacités des cellules.
- Effet dominant négatif : la protéine mutante interfère avec la protéine sauvage. C'est le cas des mutations du gène *RP*.

L'approche de la thérapie génique est différente selon le type de mutation. Pour les pertes de fonctions le but est de restaurer la quantité de protéines déficientes : pour cela l'apport d'une copie sauvage du gène par vecteur viral (en général adénovirus), administré par voie intra-vitréenne ou sous rétinienne, est une piste afin de restaurer le phénotype [64]. Cette méthode est celle qui a été testée dans l'amaurose congénitale de Leber avec mutations bialléliques de *RPE65*, utilisant le voretigène néparvovec-rzyl (Luxturna ; Spark therapeutics, Philadelphia, PA). Les résultats des études de phase 3 confirmaient l'efficacité et la sécurité de ce traitement [65], donnant un essor considérable à ce domaine. Devant ces résultats prometteurs, la *Food and Drug Administration* (FDA) autorisait en 2017 l'utilisation de la thérapie génique dans les dystrophies rétiniennes héréditaires.

L'apport d'une copie sauvage du gène est également envisagée pour les mutations avec effet dominant négatif, l'idée étant d'augmenter le ratio protéine sauvage / protéine mutée. Cependant elle n'est que symptomatique et ne constitue pas un traitement définitif. En effet, même si une mutation peut se comporter principalement comme une mutation dominante négative, elle peut également avoir des effets

secondaires toxiques pour la cellule, ou interférant avec sa fonction normale, qui ne seront pas atténués par l'augmentation du taux de protéine sauvage. Par conséquent, pour traiter les mutations avec gain de fonction (qui représentent avec le gène *RHO* 30 à 40% des AdRP) ou effet dominant négatif, il est nécessaire d'interférer avec l'allèle mutant au niveau de l'ADN ou de l'ARN avant ou au lieu de la supplémentation en gène sauvage.

Deux stratégies sont proposées : i) l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques ciblant l'ARNm de l'allèle muté et épargnant l'allèle sauvage, ii) l'inhibition des transcrits des deux allèles sans distinction et leur remplacement par une forme de type sauvage.

Les deux stratégies peuvent être réalisées grâce à trois outils principaux : les ribozymes (des molécules d'ARN ayant une activité catalytique), des oligonucléotides anti-sens (ONA : des molécules d'ADN ou d'ARN pouvant être diffusées directement ou exprimées par des vecteurs viraux) et les *small RNA inhibitors* (siARN).

Les ONA ne sont pas utilisables pour toutes les mutations, ils sont idéaux pour bloquer les phénomènes d'épissage aberrants [56].

Une autre approche est celle de l'édition génomique, avec le système CRISPR/Cas9 qui est basé sur un système d'ARN simple brin guidant la nucléase Cas9 jusqu'au locus cible où elle génèrera des cassures de l'ADN double brin. La reconnaissance de la séquence cible par ce système dépend de deux facteurs : l'ARN guide et une séquence spécifique qui doit être contenue dans l'ADN cible, la séquence PAM (*protospacer adjacent motif*). Deux modes de réparation de la cassure ADN induite sont possibles : NHEJ pour *non-homologous end joining*, ou HDR pour *homology-directed repair* [66]. Le premier mode de réparation peut induire des insertions ou délétions supplémentaires au niveau de la cassure double brin, ce qui décale le

cadre de lecture et aboutit en général à un codon stop prématuré rendant la protéine non fonctionnelle. Cette approche peut donc être utilisée en vue d'inhiber l'allèle muté, si ce dernier peut être spécifiquement ciblé par l'ARN guide. Si Cas9 reconnaît les deux allèles, l'introduction d'une forme sauvage du gène est alors indispensable. Des stratégies permettent l'insertion directe d'un fragment d'ADN exogène au niveau de la cassure double brin induite ont été développées [67].

A l'inverse, le mode HDR se base sur le motif de la chromatide sœur du chromosome homologue pour la réparation de la cassure ADN [56], ou de façon alternative, sur une séquence d'oligonucléotides simple brin apportée par le système Cas9. Cependant ce mode de réparation est dépendant de la division cellulaire, ce qui rend son utilisation dans des tissus différenciés dont les cellules ont perdu la capacité de prolifération difficile.

Malgré ces récents progrès, il reste cependant d'importants défis à relever avant que la thérapie d'augmentation génétique puisse être mise en œuvre à grande échelle. Il n'est par exemple pas certain que l'administration unique d'un vecteur thérapeutique puisse apporter des avantages cliniques durables à long terme. La capacité de charge des vecteurs viraux les plus couramment utilisés est également relativement limitée et ne permet donc pas de délivrer les grands fragments d'ADN correspondant à plusieurs des gènes qui sont mutés dans les RP [2].

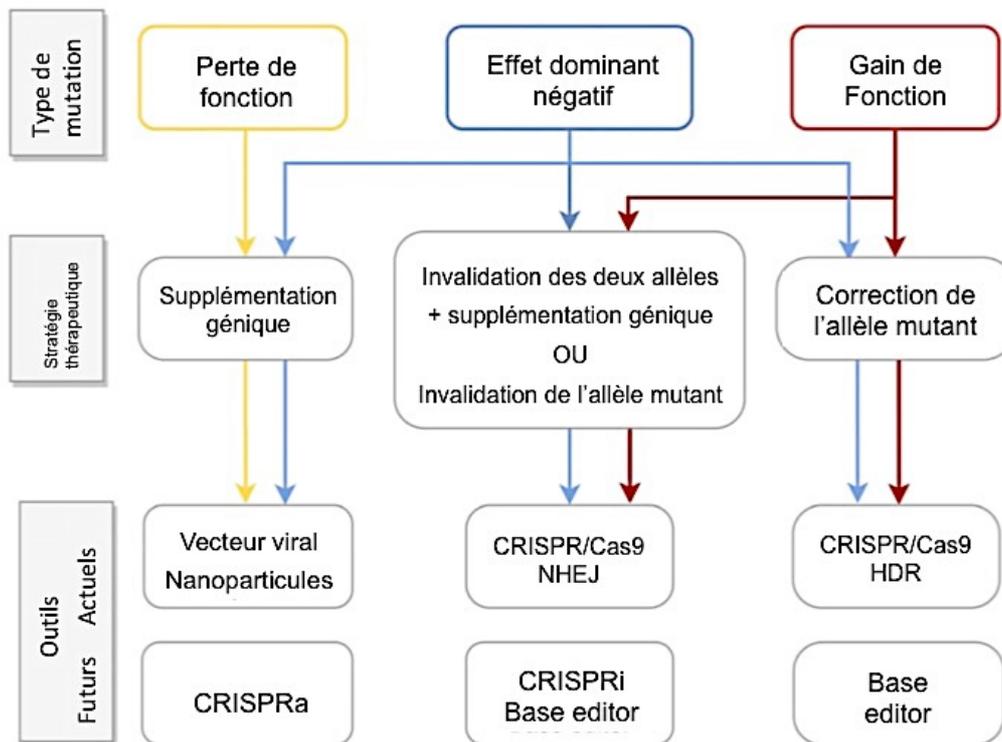


Figure 25 : Diagramme représentant les stratégies appropriées en fonction du type de mutation

D'après Diakatou et al. 2019

CRISPRa : CRISPR activation, CRISPRi : CRISPR interference, NHEJ : non homologous end joining, HDR : homology directed repair

b) Approches non spécifiques des gènes

La thérapie génique n'est envisageable que s'il reste des photorécepteurs dans la rétine. D'autres voies sont également explorées comme la neuroprotection avec deux molécules principalement étudiées : le RdCVF (*rod-derived cone viability factor*) et le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*). Le but de la neuroprotection est de préserver la viabilité neuronale soit en bloquant la mort cellulaire soit en promouvant les mécanismes de survie cellulaire. Contrairement à la thérapie génique cette approche n'est pas dépendante du gène muté [55]. Les facteurs trophiques sont exprimés par le biais de vecteurs viraux dans les cellules ciblées.

Les études de phase I et II ont montré que l'utilisation du CNTF préservait la densité des photorécepteurs dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique et la RP. Néanmoins aucune différence fonctionnelle (acuité visuelle, champ visuel) n'a pu être démontrée [68].

La survie des cônes dépend de celle des bâtonnets d'où l'hypothèse émise par l'équipe des Pr J-A. Sahel, S. Mohand-Said et T. Lévillard que les bâtonnets produisaient un facteur trophique essentiel aux cônes, le RdCVF. Ce facteur promeut la survie des cônes en stimulant la glycolyse aérobie [69]. Des essais de phase II sont en préparation.

Une autre approche en cours d'évaluation est l'optogénétique qui consiste à restaurer la vision en apportant des « optogènes » capables de rendre certaines cellules photosensibles, comme par exemple la « *channel-rhodopsin* », un canal ionique sensible à la lumière d'une algue verte, ou encore l'Halorhodopsine [70]. Avec une seule injection dans l'œil, cette thérapie a le potentiel de restaurer une certaine fonction visuelle à long terme. Il faut qu'au moins certains types de cellules de la rétine soient présents dans la rétine en dégénérescence, comme les cellules bipolaires, amacrines ou ganglionnaires, qui peuvent être ciblées par les optogènes. La thérapie optogénétique ne repose pas sur des mutations génétiques spécifiques et pourrait donc être utilisée pour traiter une grande variété de maladies héréditaires de la rétine [55]. Une des limites de l'optogénétique est le manque d'adaptation des cellules créées, ce qui rend nécessaire le port de lunettes spécifiques enregistrant la stimulation visuelle et la projetant ensuite sur la rétine dans un spectre correspondant aux cellules cibles.

Les prothèses rétiniennes ont pour but de restaurer une certaine fonction visuelle chez des personnes atteintes de cécité secondaire à une dégénérescence

rétinienne ou maculaire. Le principe est d'induire un signal électrique vers les cellules des couches internes de la rétine, dont les cellules sont retrouvées à des stades avancés de la pathologie. Les prothèses rétiniennes consistent en une électrode pouvant être implantée à différents niveaux (en épitréinien (à la surface de la rétine), en sous rétinién, dans l'espace entre la sclère et la choroïde ou encore autour du nerf optique). La meilleure résolution en terme d'acuité visuelle est obtenue avec les implants épi ou sous-rétiniens, permettant aux patients qui avaient pu en bénéficier de reconnaître des lettres et de lire de courts mots [71].

Enfin l'utilisation de cellules souches pourrait être une alternative lorsque les cellules rétiniennes, cibles de la thérapie génique, ont finalement disparu. Les cellules souches sont caractérisées par leurs capacités de prolifération et de différenciation et pourraient constituer une source illimitée de remplacement cellulaire. Il est possible d'utiliser deux types de cellules souches, soit des cellules souches embryonnaires (ESC), soit des cellules souches pluripotentes (hiPSC). Des études ont montré la sécurité et l'efficacité de la transplantation de cellules souche induites en cellules de l'EPR dans la maladie de Stragardt ou dans la DMLA [72] [73]. Les questions de la technique chirurgicales et des greffes de cellules souches en suspension versus transplantation de monocouche de cellules de l'EPR restent à évaluer.

Les cellules de l'EPR n'étant pas photosensibles, leur transplantation ne peut restaurer la vision dans des stades avancés et la différenciation des cellules souches en photorécepteurs reste un challenge, de par la nécessité d'une intégration synaptique et la formation d'une cellule polarisée et compartimentée [74].

Pour chaque patient, le stade de la maladie déterminera si la stratégie thérapeutique doit comprendre le sauvetage des cellules photoréceptrices pour retarder ou arrêter la perte de vision ou le remplacement de la rétine pour la restauration de la vision.

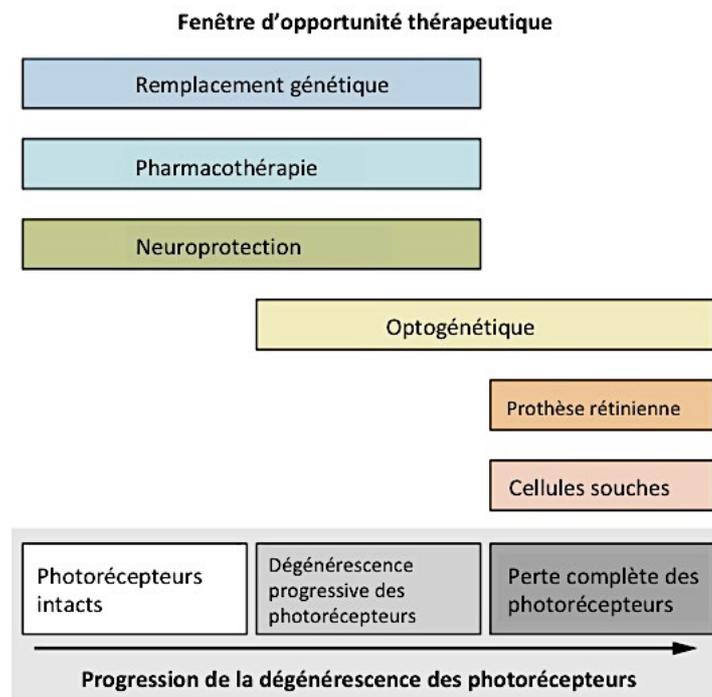


Figure 26 : Différentes stratégies thérapeutiques pour les dégénérescences rétiniennes
D'après Scholl et al. 2016

c) Traitement de la cataracte et de l'œdème maculaire

La chirurgie de la cataracte peut améliorer la fonction visuelle chez les patients atteints de RP, en particulier en cas de forme sous capsulaire postérieure [75], et doit donc être proposée quand nécessaire. Un traitement post-opératoire par corticothérapie locale prolongé est recommandé en raison d'un taux de phénomènes inflammatoires plus élevé chez ces patients.

L'œdème maculaire cystoïde peut considérablement réduire l'acuité visuelle des personnes atteintes de RP. Plusieurs traitements ont été tentés, incluant la vitrectomie, la photo-coagulation au laser, les injections intra-vitréennes (IVT) de corticostéroïdes ou leur administration orale, et les IVT de facteurs anti-angiogéniques, mais le traitement le plus efficace à ce jour reste l'administration orale ou topique d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique [76].

III. Aspects en biologie moléculaire de la rétinite pigmentaire autosomique dominante non syndromique

A ce jour 30 gènes sont identifiés comme étant responsables des RP autosomiques dominantes (AdRP) non syndromiques, avec plusieurs centaines de mutations rapportées [1]. La mutation causale est retrouvée chez 50 à 75% des patients testés [21]. Ces dernières années l'idée selon laquelle un gène conduit à une pathologie s'est révélée fautive, particulièrement en ce qui concerne les dystrophies rétiniennes héréditaires : ainsi un gène connu pour donner une maladie, peut avec une autre mutation causer une toute autre pathologie rétinienne, ou encore une pathologie ayant un mode de transmission différent.

A. Préalable aux analyses de biologie moléculaire

Les dystrophies rétiniennes héréditaires présentent une grande hétérogénéité sur le plan génétique avec plus de 300 gènes et localisations chromosomiques identifiées à ce jour (271 gènes identifiés dans la base de données RETNET <https://sph.uth.edu/retnet>). La plupart des gènes incriminés sont impliqués dans les voies de signalisation visuelle (phototransduction, cycle des rétinoïdes et transport ciliaire). Certaines pathologies sont associées à plusieurs gènes, comme les rétinites pigmentaires, d'autres en revanche sont causées par un seul gène (comme le rétinoblastome lié à l'X, ou la maladie de Best).

Tous les modes de transmission sont retrouvés : récessif, dominant, lié à l'X ou mitochondrial. Certains gènes sont associés à un mode de transmission différent selon la localisation de la mutation, comme le gène *RP1* qui peut être associé à des

formes de rétinites pigmentaires récessive ou dominante [77]. Par ailleurs, un gène peut conduire à des phénotypes différents selon la mutation portée, comme le gène *NR2E3* qui peut donner un tableau de rétinite pigmentaire dominant non spécifique ou un syndrome de Goldman Favre en cas de mutations bialléliques, ou encore le gène de la périphérine (*PRPH2*) associé à des rétinites pigmentaires ou à des pattern-dystrophies.

La détermination du mode de transmission le plus probable de la maladie, avec le dessin d'un arbre généalogique, est la première étape de toute démarche génétique. Dans le cadre d'une transmission autosomique dominante, l'altération d'un seul allèle est suffisante pour déclencher la maladie. Ce mode de transmission est caractérisé par une transmission verticale (toutes les générations sont atteintes, chaque personne atteinte a un parent atteint, sauf dans le cas d'une mutation *de novo*) et une atteinte équivalente des hommes et des femmes, avec pour chacun le même risque de transmettre la maladie à sa descendance (risque de 50%). Un individu non atteint n'a dans ce cas pas de risque de transmettre la maladie. L'âge de début des symptômes, leur évolution ou leur sévérité peut être différent selon les individus atteints au sein d'une même famille, c'est la notion d'expressivité. De façon plus rare, les formes autosomiques dominantes peuvent avoir une pénétrance incomplète (certains individus porteurs de la mutation pathogène ne développent pas la maladie mais peuvent la transmettre, avec un risque de 50%, à leurs descendants, qui pourront ou pas exprimer la maladie : c'est en particulier le cas des AdRP liées aux mutations dans le gène *PRPF31*).

Dans le cadre d'une transmission autosomique récessive, la mutation d'un seul allèle n'est pas suffisante pour déclencher la pathologie. Il faut que l'allèle maternel et l'allèle paternel soient mutés. Ce type de transmission est caractérisé par une

pathologie qui peut apparaître chez les membres d'une même fratrie mais qui n'est pas retrouvées chez leurs parents ou leurs descendants, qui touche de façon équivalente les hommes et les femmes et dont le taux de récurrence dans une fratrie ayant un individu atteint est de 25%. Les descendants des individus atteints sont porteurs hétérozygotes. Ces pathologies sont plus fréquentes en cas d'unions consanguines.

Les pathologies dont le mode de transmission est lié à l'X touchent les hommes, qui n'ont qu'un seul exemplaire du chromosome X, les femmes sont dites conductrices ou porteuses. Toutes les filles d'un homme atteint sont conductrices, leurs fils ne sont pas atteints. Une femme conductrice a 50% de risque d'avoir un fils atteint ou une fille conductrice. Les transmissions liées à l'X sont le plus souvent récessives, mais peuvent être également dominantes (auquel cas les atteintes sont plus sévères, voire létales, chez les hommes que chez les femmes. Ces dernières, dites « porteuses » peuvent développer la maladie plus tardivement).

Dans le cadre d'une transmission mitochondriale le variant pathogène n'est pas porté par l'ADN nucléaire, mais par l'ADN mitochondrial, la transmission ne se fait donc que de femme à enfant.

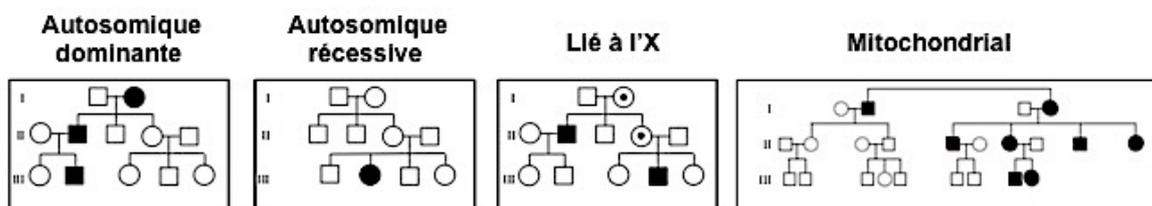


Figure 27 : Modes de transmission

- ♀ ♂ : Femme / homme
- □ : Non atteints
- ■ : Atteints
- ⊙ : Femmes conductrices

Un conseil génétique est à délivrer avec prudence après avoir étudié les différentes possibilités de transmission. Il doit être donné au cours d'une consultation dédiée, par un spécialiste dans un centre habilité. Il doit s'adapter à la personne à qui il est donné en s'assurant de sa compréhension. Par ailleurs, il existe une obligation d'information sur le risque de transmission intra-familiale, qui incombe au patient ou à défaut au généticien clinique.

B. Stratégies diagnostiques

a) Séquençage

Le génome humain comporte 3×10^9 paires de bases ; 99% des bases sont non codantes correspondant à des régions introniques ou intergéniques, et seul 1% des bases sont codantes formant l'exome. Le séquençage Sanger a longtemps été considéré comme la technique de référence pour la détection des mutations génétiques, mais cette technique est longue et coûteuse, et a été supplantée par le séquençage haut débit. Son principe repose sur un séquençage massif et simultané de plusieurs régions du génome (voire du génome complet), et ce pour plusieurs patients sur une seule réaction.

Trois approches de séquençage haut débit sont décrites [21]:

- Le séquençage des gènes d'intérêt par capture d'exons (voire d'introns) ou panels ciblés. Les panels sont optimisés pour chaque exon et peuvent inclure la recherche de variants spécifiques ou de variants d'épissage. Cette technique est limitée aux gènes connus, et détecte de nombreux variants de signification indéterminée (VSI), comme toutes les approches de séquençage

haut débit [21]. Par ailleurs il est nécessaire de mettre à jour les panels pour y incorporer de nouveaux gènes.

- Le séquençage de l'exome, est par contraste avec l'approche précédente un puissant outil pour identifier de nouveaux gènes responsables de maladies, mais il est limité aux exons et laisse alors méconnues les mutations introniques profondes pouvant être responsable de pathologies (c'est le cas des gènes *ABCA4* et *CEP290* qui sont particulièrement sujets à ce type de mutations)
- Le séquençage du génome entier évite cet écueil mais pose le problème de l'analyse très complexe des données obtenues

Ces technologies permettent une meilleure compréhension de la génétique moléculaire et des dystrophies rétiniennes. Les AdRP sont idéales à étudier de par les nombreux gènes incriminés connus et encore à découvrir, la diversité des tableaux cliniques pouvant être causés par un gène et l'existence de tableaux cliniques chevauchants pour lesquels il n'est pas possible de déterminer le diagnostic en ne se basant que sur le phénotype.

Cependant, le séquençage haut débit se basant sur la reconnaissance des séquences courtes, il n'est pas assez puissant pour détecter les délétions et insertions de grande taille, ou les éléments répétitifs de longueur variable. C'est par exemple le cas pour *PRPF31*, gène où de larges délétions sont responsables de 1 à 8% des AdRP et ne sont pas détectées par le séquençage haut débit [78]. Dans le cadre des AdRP ces problèmes peuvent être exacerbés par la nécessité de mettre en évidence une seule mutation hétérozygote dans un organisme diploïde.

Par ailleurs la question de la détection et de la gestion des variants, qui sont des séquences d'ADN différentes du génome de référence en une position donnée (environ 20 000 variations exoniques chez un individu), se pose aussi.

La gestion des variants de signification inconnue (VSI), des variants rares et potentiellement pathogènes, dans les gènes connus pour donner des AdRP, pour lesquels les preuves de pathogénicité sont équivoques, est complexe. Il s'agit d'un problème fondamental en génétique humaine pour lequel certaines stratégies ont été développées

b) Stratégie d'analyse des variants *in silico*

Plusieurs étapes sont décrites dans la littérature, et bien que les technologies puissent différer selon les laboratoires certaines sont communes.

La première consiste en l'identification des variants par un algorithme informatique à partir de critères préétablis, puis par un filtre de fréquence allélique dans les bases de données internationales prenant en considération l'origine ethnique du patient.

La deuxième étape consiste en l'interprétation des variants et l'analyse de leur implication dans la pathologie. Pour cela il faut que le génotype et la fréquence du variant soient cohérents avec le mode de transmission retrouvé chez le patient et le mode de transmission attendu pour le gène. La revue de la littérature et des banques de données publiques ainsi que l'étude de l'effet du variant sur la protéine sont des étapes incontournables. L'effet délétère des grandes et des petites insertions ou délétions entraînant un décalage du cadre de lecture, ou les mutations non sens (codon stop) impactent fortement la protéine et posent peu de problème d'interprétation contrairement aux mutations faux sens qui sont d'interprétation plus délicate.

Enfin l'étude de la ségrégation familiale va confirmer l'impact du variant dans la pathologie familiale : le fait que les membres affectés soient porteurs du variant et que les membres sains ne soient pas porteurs du variant est en faveur de son implication. Les écueils sont l'apparition tardive de la maladie et la non-pénétration. En d'autres termes, un membre de la famille cliniquement non affecté peut être porteur d'un allèle de la maladie, soit parce que la maladie ne s'est pas encore manifestée, soit parce que la mutation est non pénétrante chez cet individu. Un exemple de ce dernier cas est celui des mutations de la *PRPF31* pour lesquelles la non-pénétrance peut atteindre 20 %.

L'harmonisation des interprétations entre les laboratoires a conduit à l'utilisation de termes spécifiques proposés par l'Américain College of Medical Genetics and Genomics en 2015 [79]. En effet « variant » est aujourd'hui le terme consacré, et non pas « mutation » ou « polymorphisme » qui peuvent prêter à confusion. Les variants sont classés en i) pathogène, ii) probablement pathogène, iii) signification indéterminée, iv) probablement bénin et v) bénin.

La mise en évidence d'un variant de signification indéterminée avec des prédictions informatiques discordantes doit mener à réaliser des analyses plus poussées, la meilleure solution étant les études fonctionnelles reproduisant la mutation chez l'animal ou dans des cellules souches du patient différenciées, puis redifférenciées en cupules optiques, ...). Cependant c'est une approche longue et coûteuse.

c) Absence de diagnostic moléculaire

La détection des mutations reste difficile pour plusieurs raisons :

- une profondeur de couverture non uniforme ;

- l'utilisation d'algorithmes informatiques ou de filtres alléliques inadaptés ;
- la présence des variants dans des régions complexes non ciblées par la capture d'exons ;
- l'existence de variants structurels comme les inversions, duplications, ou des gènes non encore identifiés ;
- une mauvaise hypothèse de départ ;
- la pénétrance incomplète de certains gènes ne permettant pas la ségrégation familiale et les formes à début tardif ;
- l'absence de détection des variations du nombre de copies (*copy number variations* - CNV), un polymorphisme où le nombre de copies d'un gène varie entre individus de la même espèce.

C. Gènes responsables de rétinites pigmentaires autosomiques dominantes

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, 30 gènes sont à ce jour impliqués dans les AdRP non syndromiques, couvrant divers aspects de la physiologie des photorécepteurs. Il est nécessaire de rappeler la grande variabilité d'expression de ces gènes, des mutations différentes sur un même gène pouvant aboutir à des pathologies différentes, ou à la même pathologie avec des modes de transmissions différents.

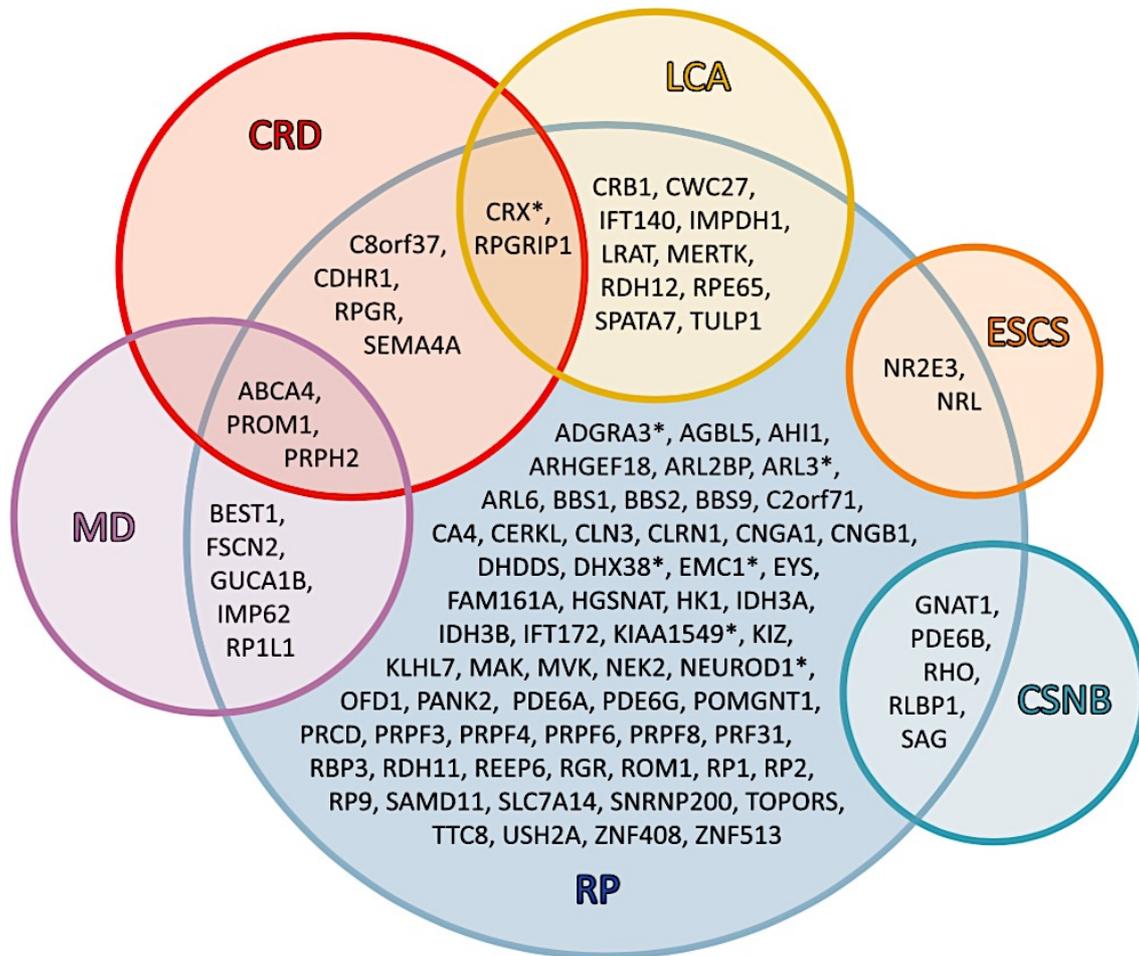


Figure 28 : Gènes responsables de dystrophies rétinienne

D'après Verbakel et al.2018

Chaque phénotype est représenté par un cercle et les gènes retrouvés dans les zones chevauchantes peuvent être responsables de différents phénotypes selon les mutations. Les gènes marqués d'un astérisque sont candidats aux RP non-syndromiques

CSNB : *congenital stationary night blindness*

ESCS : *enhanced S cone syndrome*

MD : *macular dystrophies*

CRD : *cone rod dystrophies*

LCA : *Leber congenital amaurosis*

a) Fonction des gènes impliqués

Il est possible de classer les gènes responsables d'AdRP selon leur fonction en cinq catégories : 1) phototransduction, 2) métabolisme rétinien, 3) développement et homéostasie tissulaire, 4) structure tissulaire, et 5) épissage [80].

Cette dernière catégorie est la plus récemment découverte et compterait pour 10% des cas d'AdRP. Les gènes d'épissage (*PRPF3*, *PRPF8*, *PRPF31* et *PAP1*) sont d'expression ubiquitaire, c'est à dire qu'ils sont exprimés dans toutes les cellules, mais le phénotype des patients ne s'exprime qu'au niveau rétinien. Les produits des gènes d'épissage sont des pré-ARNm qui interviennent dans l'assemblage du spliceosome, un complexe protéique catalysant l'élimination des séquences introniques des scripts pré-ARNm. L'élimination des introns est une étape essentielle à toute transcription cellulaire. Il est donc étonnant que les mutations des gènes d'épissage aboutissent exclusivement à la rétinite pigmentaire.

Plusieurs explications à ces observations ont été avancées :

- les photorécepteurs sont plus vulnérables que les autres cellules
- l'épissage des gènes spécifiques aux photorécepteurs est affecté de manière sélective
- une dépendance plus forte des photorécepteurs à un épissage efficace

Certaines études en faveur de la deuxième hypothèse ont montré que la mutation du gène *PRPF31* affectait l'épissage de l'intron 3 du gène *RHO* dans les rétinites pigmentaires [81], et que le mécanisme sous-jacent serait l'haploinsuffisance pour 90% des mutations de *PRPF31* [82].

Le gène *RHO* est l'un des plus importants qui soit associé aux AdRP. Il code pour un récepteur transmembranaire initiant la cascade de phototransduction. Les

mécanismes impliqués seraient soit un gain de fonction soit un effet dominant-négatif de la protéine mutée [83]. Néanmoins quelques mutations de ce gène sont de transmission autosomique récessive et sont responsables de cécité nocturne congénitale stationnaire.

Bien que les propriétés des nombreux gènes associés aux AdRP aient été étudiées, les corrélations génotype/phénotype restent incomplètement comprises.

Le tableau 2 dresse la liste des gènes impliqués dans les rétinites pigmentaires autosomiques dominantes non syndromiques.

Nom du gène/protéine	Symbole	Chromosome	Fonction	Maladies alternatives
Interphotorecept or matrix proteoglycan 1	<i>IMPG1</i>	6q14.1	-	Dystrophie maculaire (ad et ar)
Pim1 associated protein 1	<i>PAP1</i>	7p14.3	Epissage	-
Pre-mRNA processing factor 3 homolog	<i>PRPF3</i>	1q21.2	Epissage	-
Pre-mRNA processing factor 31 homolog	<i>PRPF31</i>	19q13.42	Epissage	-
Pre-mRNA processing factor 4 homolog	<i>PRPF4</i>	9q32	Epissage	-
Pre-mRNA processing factor 6 homolog	<i>PRPF6</i>	20q16.33	Epissage	-
Pre-mRNA processing factor 8 homolog	<i>PRPF8</i>	17p13.3	Epissage	-

Peripherin 2	<i>PRPH2</i>	6p21.1	Structure du segment externe des photorécepteurs	Dystrophie maculaire (ad), dystrophie vitelliformes (ad), pattern dystrophie, Amaurose congénitale de Leber (ar)
Retinal outer segment membrane protein 1	<i>ROM1</i>	11q12.3	Structure cellulaire	Forme digénique avec PRPH2
Small nuclear ribonucleoprotein 200kDa	<i>SnRNP200</i>	2q11.2	Epissage	-
Topoisomerase 1 binding, arginine/serine-rich	<i>TOPORS</i>	9p21.1	Fonction ciliaire	-
Bestrophin-1	<i>BEST1</i>	11q12.3	Canal anionique	Maladie de Best, vitréorétinopathie (ad)
Nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3	<i>NR2E3</i>	15q22.32	Facteur de transcription	Enhanced S cone syndrom (ar), Syndrome de Goldman-Favre
Rhodopsin	<i>RHO</i>	3q22.1	Phototransduction	CSNB (ad)
Retinitis pigmentosa 1	<i>RP1</i>	8q12.1	Homéostasie tissulaire	-

Tableau 2 : Gènes responsables des rétinites pigmentaires autosomiques dominantes non syndromiques

D'après Daiger et al. 2014, et selon les références de RetNet, <https://sph.uth.edu/retnet/>

ar :autosomique récessif, ad : autosomique dominant

b) Prévalence des gènes dans la littérature

La prévalence des différents gènes responsables d'AdRP non syndromiques est variable selon les études. Elles s'accordent néanmoins sur le fait que certains d'entre eux soient plus fréquents. Les 4 gènes majeurs sont : *RHO*, *PRPF31*, *PRPH2* et *RP1* qui couvrent environ un tiers des cas. Pour 30 à 60% des patients le gène n'est pas retrouvé, ce qui laisse à penser qu'il existe encore des gènes à découvrir.

Gène	Prévalence	Origine	Série	Référence
<i>RHO</i>	13,5%	France	111	Bocquet et al. 2013
	18,3%	Canada	60	Coussa et al. 2015
	30,7%	USA	270	Daiger et al. 2014
	20,9%	Espagne	258	Martin Merida et al. 2018
	4,5%	Chine	22	Huang et al. 2017
	16,5%	France	79	Audo et al. 2010
	21%	Espagne	200	Fernandez-San José et al.2015
	14%	Belgique	86	Van Cauwenbergh et al.2017
<i>PRPH2</i>	12,6%	France	111	Bocquet et al.2013
	5%	Canada	60	Coussa et al. 2015
	7%	USA	270	Daiger et al. 2014
	3,9%	Espagne	258	Martin Merida et al. 2018
	4,7%	Belgique	86	Van Cauwenbergh et al.2017
<i>PRPF31</i>	4,5%	France	111	Bocquet et al.2013
	3,3%	Canada	60	Coussa et al. 2015
	8,9%	USA	270	Daiger et al. 2014
	8,1%	Espagne	258	Martin Merida et al. 2018
	13,6%	Chine	22	Huang et al. 2017
	6,7%	France	90	Audo et al.2010
	10,5%	Belgique	86	Van Cauwenbergh et al.2017
<i>RP1</i>	4,5%	France	111	Bocquet et al.2013
	4,8%	USA	270	Daiger et al. 2014
	4,3%	Espagne	258	Martin Merida et al. 2018
	10,5%	Belgique	86	Van Cauwenbergh et al.2017
<i>NR2E3</i>	2,7%	France	111	Bocquet et al.2013
	2,2%	USA	270	Daiger et al. 2014
	2,7%	Espagne	258	Martin Merida et al. 2018
	2,3%	Belgique	86	Van Cauwenbergh et al.2017

PRPF3	2,7%	France	111	Bocquet et al.2013
	1,5%	USA	270	Daiger et al. 2014
PRPF8	2,7%	France	111	Bocquet et al.2013
	2,6%	USA	270	Daiger et al.2014
SnRNP200	6,7%	Canada	60	Coussa et al. 2015
	1,5%	USA	270	Daiger et al. 2014
	2,3%	Espagne	258	Martin Merida et al. 2018
TOPORS	5%	Canada	60	Coussa et al. 2015
PRPF3	1,5%	USA	270	Daiger et al. 2014
PRPF6	9,1%	Chine	22	Huang et al. 2017
ROM1	4,5%	Chine	22	Huang et al. 2017
	3,5%	Belgique	86	Van Cauwenbergh et al.2017
Non retrouvé	56,8%	France	111	Bocquet et al.2013
	60%	Canada	60	Coussa et al. 2015
	21,5%	USA	270	Daiger et al. 2014
	40,9%	Chine	22	Huang et al. 2017
	44,2%	Belgique	86	Van Cauwenbergh et al.2017

Tableau 3 : Prévalence des différents gènes responsables d'AdRP dans la littérature

IV. Objectif du travail

Les chiffres épidémiologiques basés sur la population sont rares, en raison des prévalences relativement faibles des rétinites pigmentaires qui supposent des populations d'étude importantes. Le but de ce travail est d'étudier la répartition des gènes et des mutations retrouvées dans la cohorte lilloise des AdRP et de tenter de dégager des corrélations génotypes/phénotypes ainsi que de caractériser l'évolution de la maladie.

La connaissance de la répartition des mutations génétiques et de l'évolution de la maladie permettra : i) d'orienter la recherche en biologie moléculaire devant un tableau phénotypique évocateur, ii) de délivrer un diagnostic certain et de conseiller les patients, iii) de décrire l'histoire naturelle de la maladie et son pronostic, iv) d'offrir une base de données afin de pouvoir comparer l'évolution naturelle de la maladie à celle observée en cas de traitement.

À l'ère des thérapies rétiniennes émergentes, telles que la thérapie génique, l'utilisation des cellules souches, les prothèses rétiniennes et l'optogénétique, un phénotypage précis de ces troubles ophtalmologiques est justifié pour guider non seulement le pronostic de la maladie mais aussi pour concevoir des essais cliniques avec des critères d'inclusion pertinents, délimiter des fenêtres d'intervention et pour évaluer les résultats thérapeutiques.

Matériel et méthodes

I. Sélection des patients

Nous avons étudié rétrospectivement et de façon monocentrique les dossiers des patients suivis dans le service d'Explorations de la Vision et Neuro-Ophthalmologie (EVNO) de l'hôpital Salengro pour une rétinite pigmentaire de transmission autosomique dominante non syndromique. Le diagnostic était porté après un examen ophtalmologique complet et l'étude de l'arbre généalogique du patient.

Nous avons exclu les patients atteints de rétinite pigmentaire autosomique dominante qui ont consulté pour des motifs autres, notamment dans le cadre d'un bilan pré opératoire avec réalisation d'un SLO afin d'évaluer le potentiel de récupération après chirurgie de la cataracte.

Chaque patient a ensuite été réparti dans un groupe différent selon le gène muté, et nous avons également créé des sous-groupes correspondant à chaque mutation.

Tous les patients ont signé une autorisation permettant l'utilisation de l'imagerie à visée de publication scientifique.

II. Analyses génétiques

Les analyses de biologie moléculaire ont été réalisées après recueil du consentement éclairé du patient (ou des parents dans le cas où le patient est mineur). La pathologie suspectée ainsi que le mode de transmission envisagé étaient à chaque fois précisés sur la demande. Les techniques de biologie moléculaire se sont modifiées et améliorées au fil du temps. La séquence d'analyses présentée ici est celle réalisée au laboratoire de biologie moléculaire à partir de 2014. Les prélèvements antérieurs pour lesquels il n'y avait pas eu de résultats étaient à nouveau testés à partir des prélèvements conservés.

Les analyses ADN étaient réalisées sur ADN leucocytaire extrait à partir de deux tubes EDTA de 5mL de sang total.

Après préparation l'ADN était analysé par séquençage haut débit sur MiSeq (Illumina) avec analyse simultanée des exons et régions introniques flanquantes de 18 gènes impliqués dans les dystrophies rétiniennes : *ABCA4*, *BEST1*, *ELOVL4*, *IMPDH1*, *IMPG1*, *IMPG2*, *NR2E3*, *NRL*, *PROM1*, *PRPF3*, *PRPF31*, *PRPF8*, *PRPH2*, *RHO*, *RP1*, *RP2*, *RPGR* et *SnRNP200*.

Les régions non couvertes sont : *RP1* ex4 aa2014-2021, *SnRNP200* ex4 aa143-147 et *RP2* ex2 aa92-110.

III. Recueil des données cliniques

Pour chaque patient nous avons recueilli deux types de données :

- les paramètres non évolutifs : le sexe, l'âge d'apparition des premiers symptômes quand cela était possible (l'âge d'apparition exact des symptômes étant souvent imprécis nous avons décidé de classer les patients selon 3 classes : entre 0 et 15 ans ; entre 15 et 45 ans et >45 ans), les données de l'examen du segment antérieur, l'aspect du fond d'œil (comprenant la répartition du pigment, l'aspect des vaisseaux, du nerf optique et la présence ou non d'une atrophie rétinienne), les données de l'autofluorescence et de l'OCT, ainsi que les résultats de l'électrorétinogramme global.

Les examens cliniques ont été réalisés par des ophtalmologistes différents à des périodes différentes, ainsi certaines données, plus spécialement l'autofluorescence et l'OCT, sont parfois manquantes.

Les images photographiques du fond d'œil ont été relues pour chaque patient.

L'OCT était réalisé soit sur OCT spectral domain (SD-OCT): Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) ou Zeiss Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany). Les images en autofluorescence étaient le plus souvent faites sur Heidelberg Retinal Tomograph (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany), seules quelques-unes ont été faites sur imagerie ultra grand champ (Daytona Optomap; Optos, Marlborough, MA, USA).

- les paramètres évolutifs : la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et les champs visuels. Afin de pouvoir comparer la progression et vu le caractère

rétrospectif et inhomogène du suivi (notamment les délais entre chaque consultation) l'acuité visuelle a été convertie en LogMAR et rapportée à l'âge du patient.

Nous avons également étudié l'évolution du déficit moyen corrigé (DMC) selon l'âge à partir des données recueillies sur le champ visuel statique réalisé sur l'appareil évolutif MonCVone® (Metrovision, Perenchies, France) utilisant l'algorithme standard en 99 points. Nous avons fait ce choix car le champ visuel de type Goldman était moins fréquemment réalisé que le champ statique dans cette cohorte, mais également parce que certaines études ont récemment montré que le champ visuel statique détectait mieux les déficits liés aux discrètes modifications rétinienne que le champ visuel cinétique [84], [85]. Par ailleurs le pourcentage de zones déficitaires (grille d'Esterman) était également recueilli sur les champs visuels binoculaires, réalisés d'une manière automatisée sur MonCVone® (Metrovision, Perenchies, France).

IV. Analyses statistiques

Nous avons appliqué le test des rangs de Wilcoxon pour données appariées pour évaluer le degré de concordance entre l'œil droit et l'œil gauche concernant la MAVC et le déficit moyen corrigé. Nous avons ensuite fait la moyenne des deux pour la suite des analyses.

Le taux de baisse d'acuité visuelle était ensuite calculé de la façon suivante : $((\text{acuité visuelle à la dernière visite} - \text{acuité visuelle initiale}) / \text{période de suivi (années)})$. Nous avons procédé de la même façon pour le champ visuel binoculaire et le déficit moyen corrigé.

Dans les cas où on retrouvait une amélioration de l'acuité visuelle au fil du temps nous avons considéré qu'il n'y avait pas de dégradation de l'acuité visuelle. Nous avons appliqué le même principe en cas d'amélioration du taux médical d'incapacité au champ visuel binoculaire entre les visites.

Nous avons utilisé le test de Kruskal Wallis pour comparer l'évolution entre les groupes.

Des courbes de survie de type Kaplan Meier avec test du Log rank ont été réalisées pour les évènements suivants :

- Acuité visuelle $< 1,3\text{LogMAR}$
- DMC $> 12\text{dB}$, correspondant à un déficit sévère selon la classification d'Anderson-Hodapp
- Pourcentage déficitaire au champ visuel binoculaire $>50\%$

Résultats

I. Caractéristiques des patients

Nous avons retrouvé 116 patients suspects d'AdRP : 18 patients au total ont été exclus des analyses. 4 ont été exclus de l'étude après les résultats des analyses de biologie moléculaire : un avait une RP liée à l'X avec une mutation de *RPGR*, un autre patient une RP récessive avec mutation de *MERTK*, le troisième avait une RP syndromique dans le cadre d'un syndrome de Usher et le dernier un variant de signification indéterminée sur le gène *BEST1*. 14 patients n'ont pas eu de prélèvements à visée de biologie moléculaire (12,1%) et ont également été exclus.

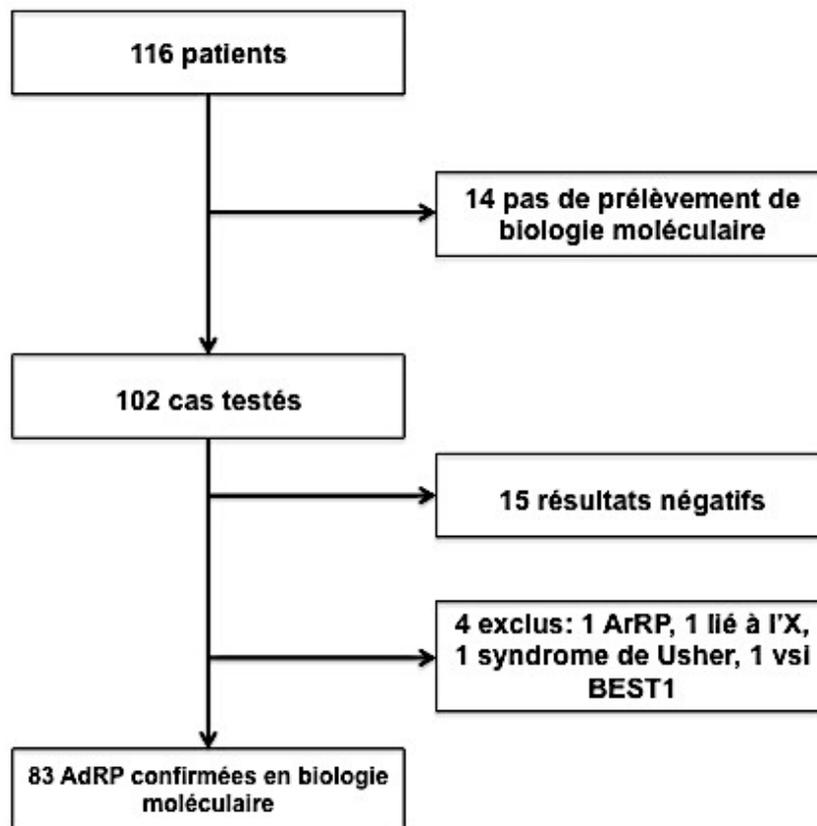


Figure 29 : Flow Chart de l'étude

Nous avons retrouvé 41 hommes (41,8%) et 57 femmes (58,1%).

Les analyses donnaient les résultats suivant pour les 98 patients pour lesquels elles étaient disponibles : *RHO* : 51 patients, soit 52%, *PRPF31* : 3 patients soit 3%, *PRPH2* : 9 patients soit 9,2%, *PRPF8* : 1 patient soit 1%, *SnRNP200* : 5 patients soit 5,1%, *NR2E3* : 14 patients soit 14,3%, et négatifs : 15 patients soit 15,3%.

Le gène était donc identifié dans 84,7% des cas. Les 83 patients avec AdRP confirmée par la biologie moléculaire étaient répartis dans le cadre de 29 familles, avec néanmoins quelques cas sporadiques pour lesquels les données anamnestiques concernant les ascendants (parfois non connus) ou les descendants étaient manquantes.

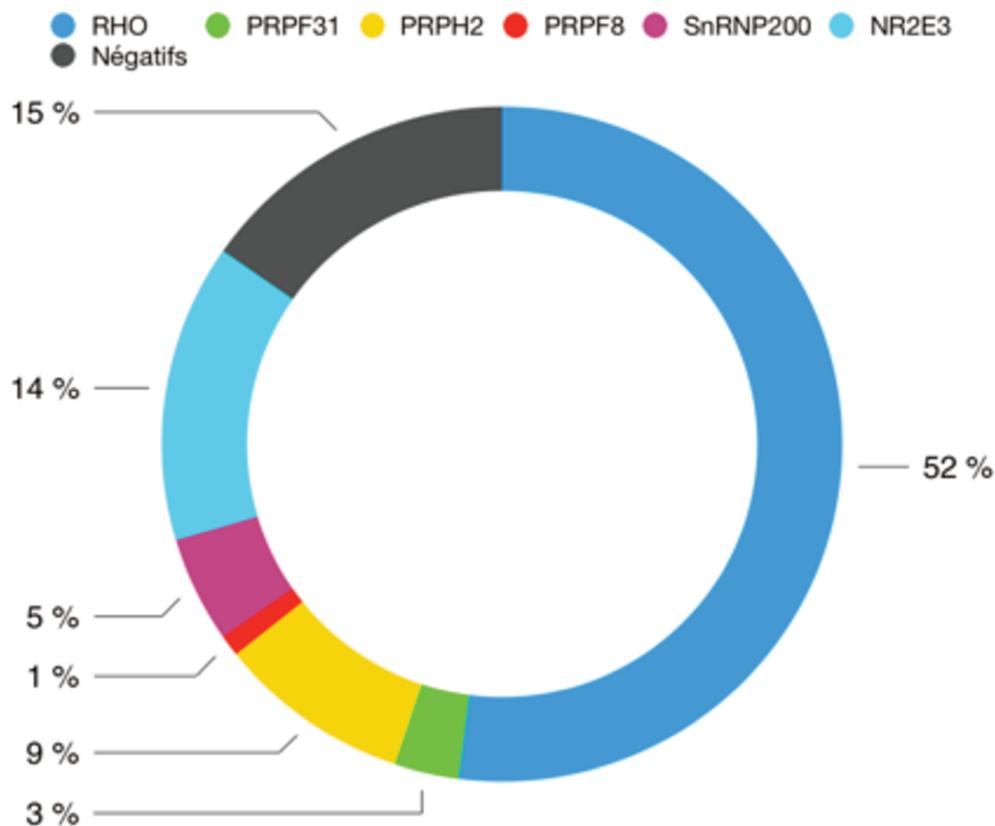


Figure 30 : diagramme représentant la répartition des patients selon les gènes retrouvés dans la série de 98 patients

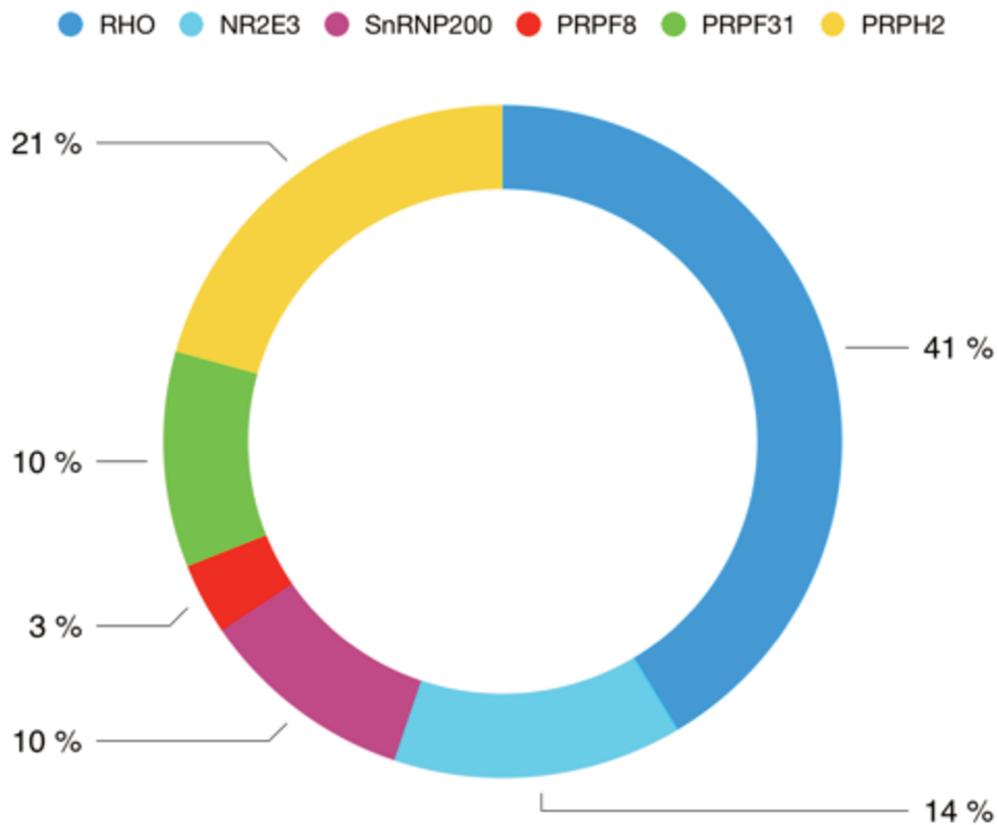


Figure 31 : diagramme représentant la répartition des 29 familles selon les gènes retrouvés

L'âge moyen à la première visite était de 26,2 ans \pm 19,0, avec une médiane à 20,2 ans (0,2 ans – 71,5 ans). Tous les patients ont eu au moins une mesure de la MAVC initiale et 59 des 83 patients ont eu au moins deux visites, avec une moyenne de 3,5 visites. La durée moyenne de suivi était de 7,6 ans \pm 6,2 pour ces patients (allant de 0,3 à 26,9 ans). Il n'y avait pas de différence significative pour la durée de suivi selon les mutations ($p = 0,17$).

Devant les faibles effectifs à comparer un test non paramétrique (test de Kruskal-Wallis) a été réalisé. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les paramètres évolutifs lors de la première visite entre les différents groupes (MAVC (p = 0,33), DMC (p = 0,35), pourcentage de déficits au champ visuel binoculaire (p = 0,14)). Cependant il existait une différence significative pour l'âge au moment de la première visite (p = 0,031).

Paramètre	RHO	NR2E3	PRPH2	SnRNP200	PRPF31	PRPF8	p
Age moyen (années)	20,7	33,4	41,7	24,3	40,5	37,5	0,031
MAVC (LogMAR)	0,314	0,171	0,133	0,130	0,05	0,10	0,33
DMC (dB)	14,0	14,0	9,62	13,7	9,25	18,1	0,35
Incapacité sur grille d'Esterman (%)	43,2	26,2	16,3	24,5	24,5	43,0	0,14

Tableau 4 : caractéristiques des groupes lors à la première consultation

A. Evolution de l'acuité visuelle

Tous les patients ont eu au moins une mesure de l'acuité visuelle, avec un total de 294 mesures d'acuités visuelles sur la série de patients. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'acuité visuelle de l'œil droit et de l'œil

gauche ($p = 0,7$) ce qui nous a permis de moyenner la MAVC de l'œil droit et de l'œil gauche, donnant une MAVC initiale moyenne à $0,25 \text{ LogMAR} \pm 0,36$ ($- 0,15 ; 2,1$).

Nous avons pu évaluer la cinétique de la baisse d'acuité visuelle chez 57 patients : la perte de vision était estimée en moyenne à $- 0,02 \text{ LogMAR/an} \pm 0,03$ (allant de $- 0,167 \text{ LogMAR}$ à aucune baisse d'acuité visuelle). Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant la vitesse de dégradation de l'acuité visuelle selon le gène muté ($p= 0,8$).

Gène	LogMAR/an
RHO	$-0.0227 (\pm 0.0393)$
NR2E3	$-0.0177 (\pm 0.0249)$
PRPH2	$-0.0213 (\pm 0.0414)$
SnRNP200	$-0.00694 (\pm 0.0105)$
PRPF31	0
PRPF8	0

Tableau 5 : baisse d'acuité visuelle en LogMAR/an selon le gène muté

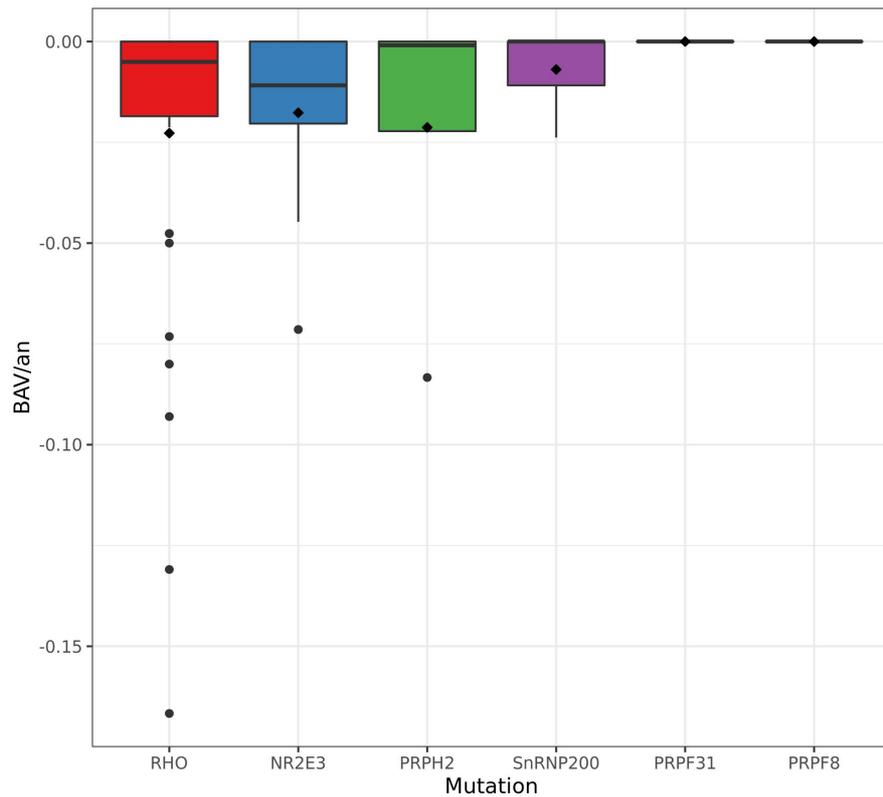


Figure 32 : Baisse d'acuité visuelle en LogMAR/an selon le gène muté

Nous avons également pu dessiner une courbe de Kaplan Meier pour une MAVC supérieure ou égale à 1,3 LogMAR (équivalent de $1/20^{\text{ème}}$ en notation de Monoyer, ce qui correspond au seuil de cécité légale). Trois patients ont eu une acuité visuelle supérieure ou égale à 1,3 LogMAR, tous les trois avaient une mutation du gène RHO. Le temps de survie était estimé à 60,3 ans (IC95% : 56,3 – 63,2), $p < 0,01$.

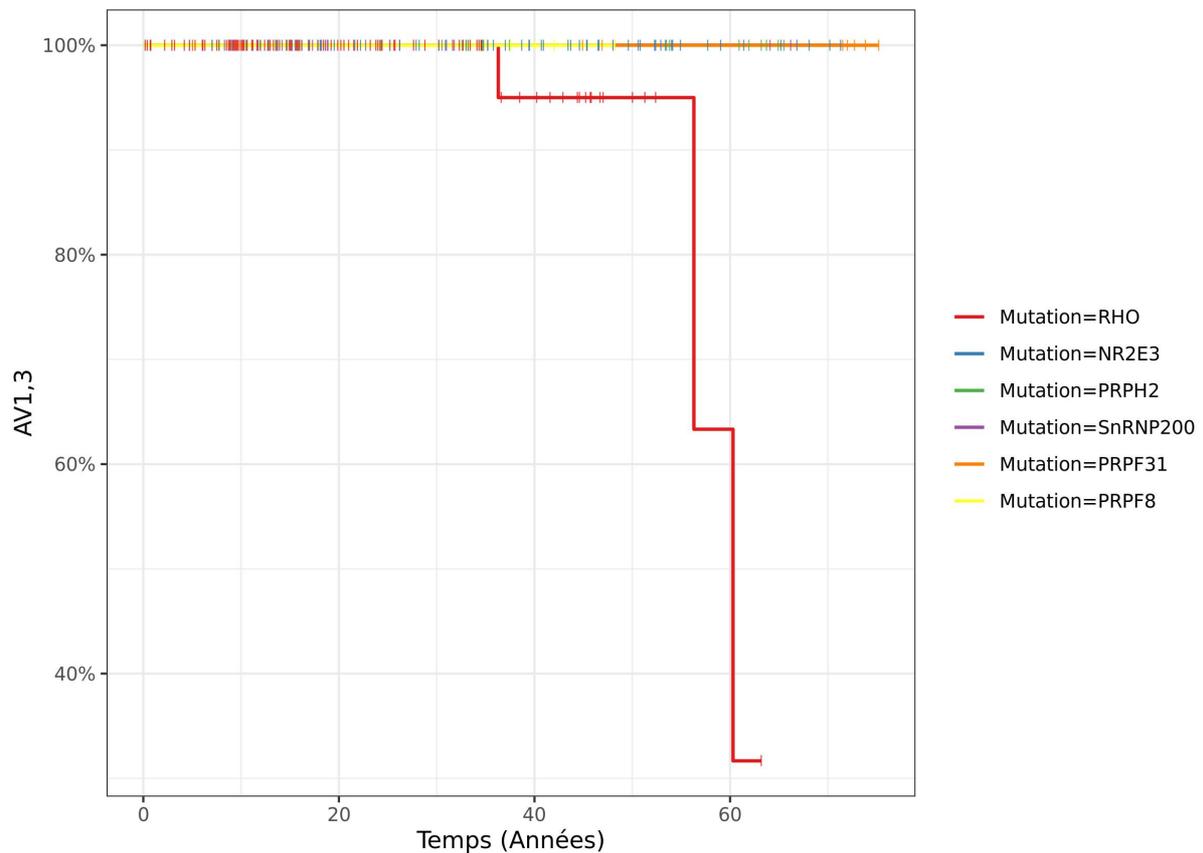


Figure 33 : résultats des analyses de survie (Kaplan Meier) pour une MAVC supérieure ou égale à 1,3 LogMAR dans les différents groupes de patients

B. Evolution du déficit moyen corrigé

Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative concernant le DMC de l'œil droit et de l'œil gauche sur les 210 champs visuels statiques qui ont pu être analysés ($p= 4,9$), nous permettant de calculer un DMC moyen pour chaque patient.

Le champ visuel statique se dégradait au cours du temps pour la plupart des patients, bien que des fluctuations importantes soient observés de façon individuelle, liées au jeune âge des patients dans certains cas, ou à l'effet d'apprentissage inhérent à ce type d'examen. En moyenne le déficit moyen corrigé augmentait de 0,357dB/an \pm 0,799 (allant d'une augmentation de 2,24dB/an à une « amélioration » de 2,6dB/an). Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative selon le gène muté ($p = 0,47$).

Mutation	Moyenne (écart-type) dB/an
RHO	0.260 (\pm 0.839)
NR2E3	0.230 (\pm 0.293)
PRPH2	0.617 (\pm 0.615)
SnRNP200	0.547 (\pm 1.20)
PRPF31	1.89
BEST	0.388
PRPF8	0.0888

Tableau 6 : Augmentation moyenne du DMC en dB/an selon le gène muté

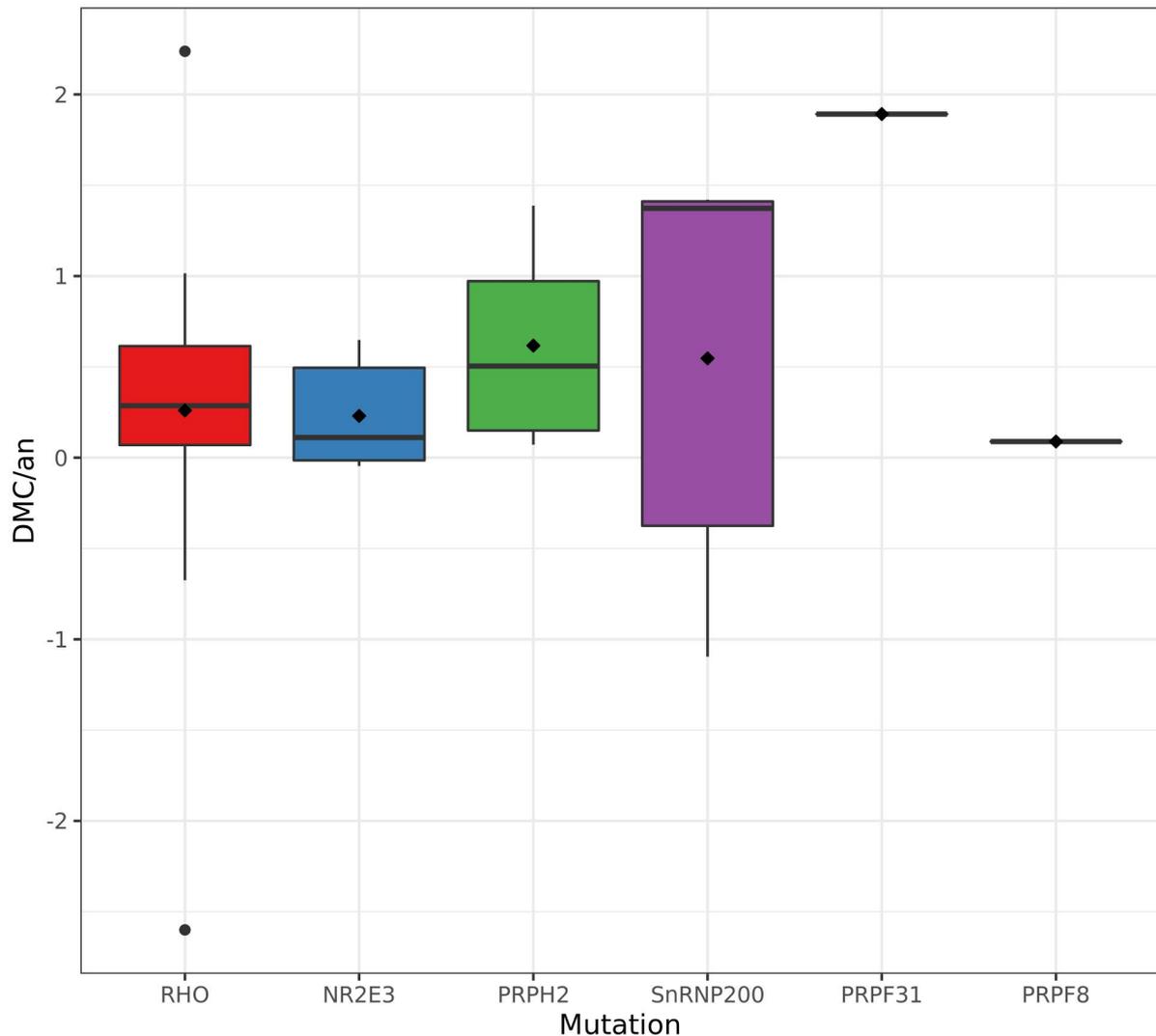


Figure 34 : Augmentation du DMC en dB/an selon le gène muté

Une courbe de Kaplan Meier a été réalisée pour un DMC supérieur ou égal à 12dB. Il existait une différence statistiquement significative entre les groupes ($p > 0,01$). La durée médiane de survie pour le groupe RHO était de 31.6 ans (IC95% : 24.4 - 34.5), 45,3 ans pour le groupe NR2E3, 64,9 ans pour le groupe PRPH2, 30,7 ans pour le groupe SnRNP200, 72,7 ans pour le groupe PRPF31 et 37,5 ans pour PRPF8.

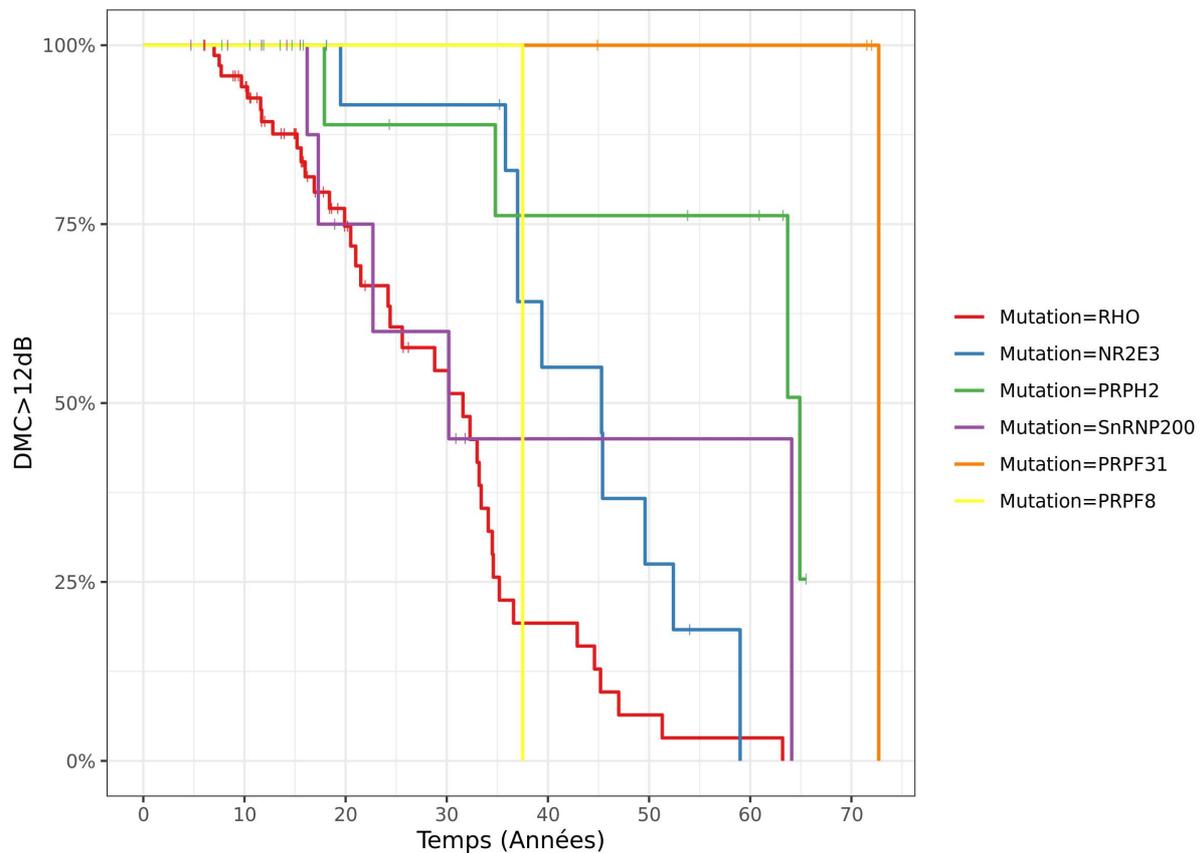


Figure 35 : Résultats des analyses de survie (Kaplan Meier) pour un DMC > 12dB

C. Evolution du pourcentage de zones déficitaires au champ visuel binoculaire

Le champ visuel binoculaire était disponible pour 58 patients. Le pourcentage de pertes annuelles était estimé à 3,43%/an \pm 4,08 avec un minimum de 0 et un maximum de 17,8%/an. Dans ce cas également nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la vitesse d'évolution ($p = 0,82$).

Mutation	Moyenne (écart-type) %/an
RHO	2.87 (± 3.87)
NR2E3	3.85 (± 3.27)
PRPH2	3.55 (± 2.82)
SnRNP200	5.26 (± 7.69)
PRPF31	4.05
PRPF8	3.08

Tableau 7 : Augmentation annuelle moyenne du taux d'incapacité en champ visuel selon le gène muté

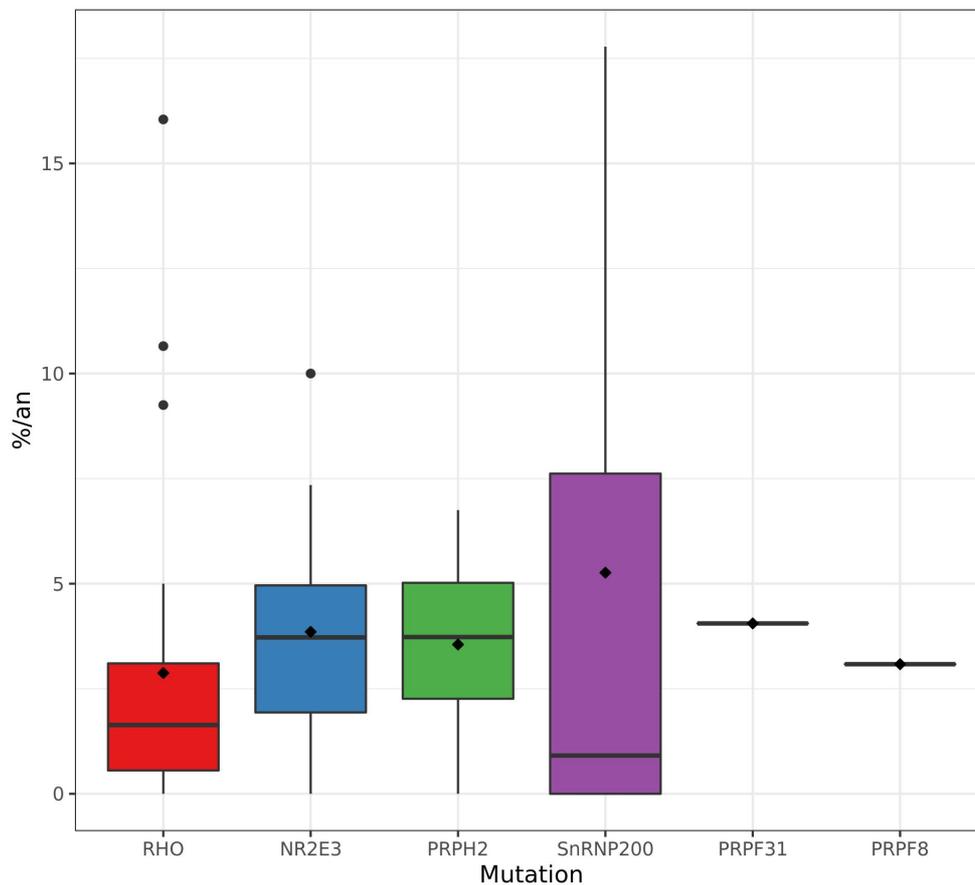


Figure 36 : Augmentation du taux médical d'incapacité en champ visuel en %/an selon le gène muté

L'étude de l'évolution du taux médical d'incapacité sur le champ visuel binoculaire montrait une dégradation avec l'âge des patients. Il existait une forte corrélation entre l'augmentation de ce taux et l'âge des patients ($p > 0.001$). Par ailleurs on pouvait également retrouver une relation entre l'augmentation du taux d'incapacité et la dégradation de l'acuité visuelle ($p < 0,001$) ainsi que le DMC ($p < 0,001$). En revanche la vitesse de dégradation du champ visuel binoculaire n'était pas corrélée de façon significative à la vitesse de dégradation de l'acuité visuelle ($p = 0,62$).

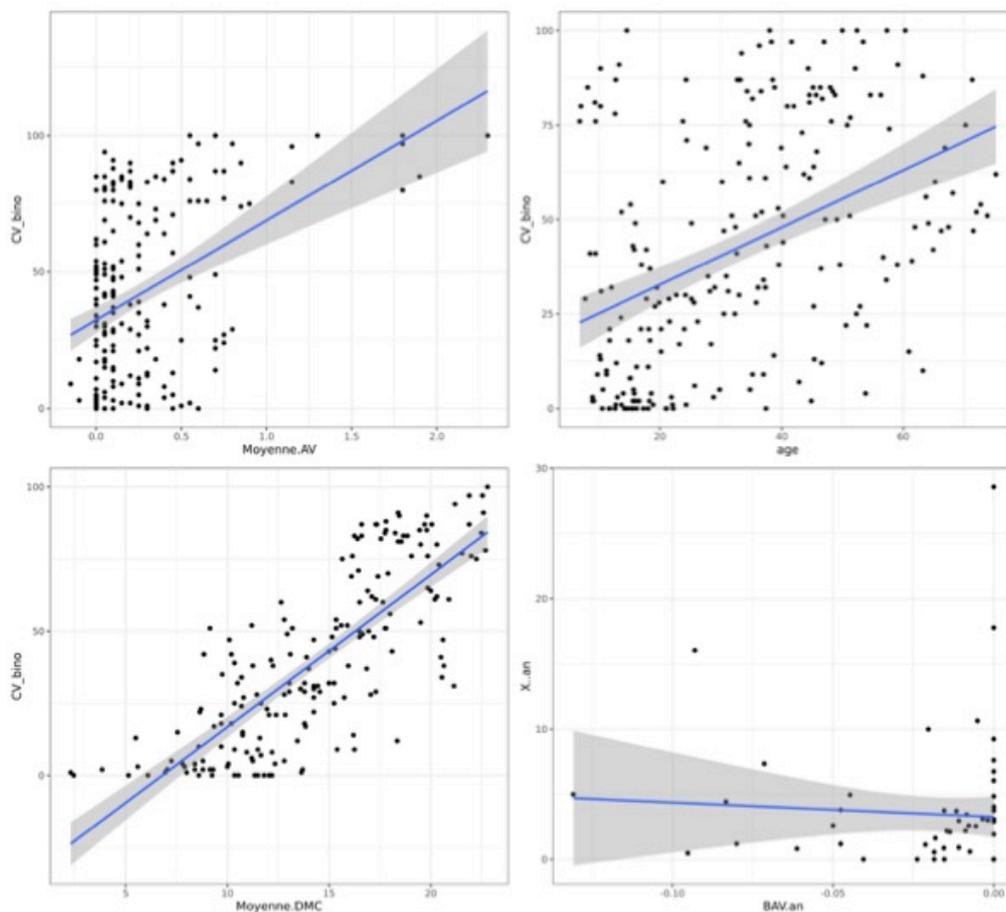


Figure 37 : résultats des analyses concernant l'évolution du champ visuel binoculaire tous groupes confondus

En haut à gauche : corrélation entre le taux d'Esterman et la MAVC moyenne

En haut à droite : corrélation entre le taux d'Esterman et l'âge des patients

En bas à gauche: corrélation entre le taux d'Esterman et le DMC moyen

En bas à droite : absence de corrélation entre les pertes annuelles du champ visuel binoculaire et le la baisse d'acuité visuelle en logMAR/an

Les analyses de survie réalisées pour un taux d'incapacité en champ visuel supérieur à 50% sur la grille d'Esterman retrouvaient une différence statistiquement significative entre les groupes ($p < 0,01$). La durée médiane de survie était de 36,6 ans (IC95% : 34,1 – 45,2) dans le groupe *RHO*, 65,2 ans dans le groupe *NR2E3*, 63,7 ans dans le groupe *PRPH2*, 72 ans dans le groupe *PRPF31* et 48,2 dans le groupe *PRPF8*. La durée médiane de survie ne pouvait être estimée dans le groupe *SnRNP200* car l'événement n'est survenu que pour une seule patiente à l'âge de 31,8 ans.

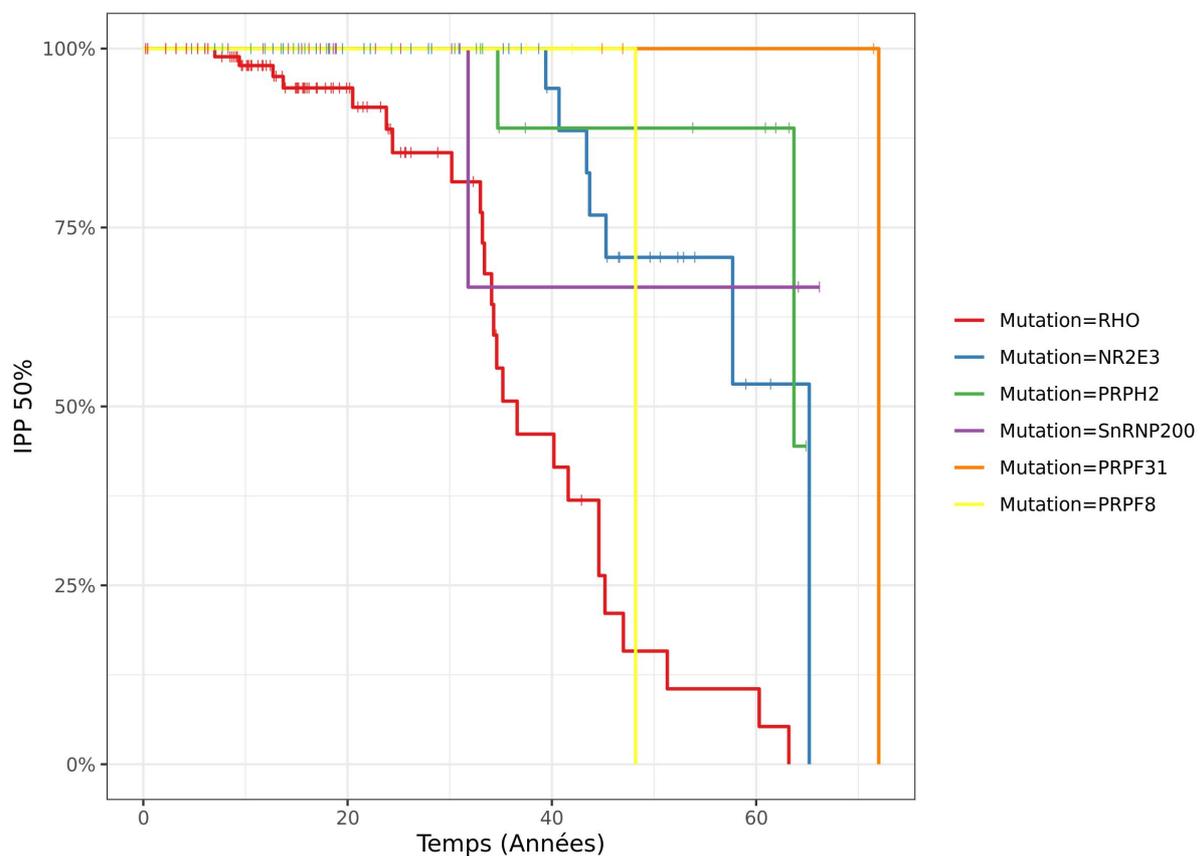


Figure 38 : Résultats des analyses de survie (Kaplan Meier) pour un taux d'incapacité en champ visuel > 50%

D. Comparaison du groupe RHO et NR2E3

En raison du faible effectif de patients retrouvé dans certains groupes rendant les analyses statistiques difficiles, nous avons décidé de réaliser des analyses supplémentaires en comparant les groupes dont le gène muté était le plus représenté, soit *RHO* et *NR2E3*. Parmi les 59 patients ayant eu au moins deux consultations dans le service 38 appartenaient au groupe *RHO* et 9 au groupe *NR2E3*.

Les analyses univariées n'ont pas retrouvé de différences statistiquement significatives en ce qui concerne les vitesses de dégradation de la MAVC, du taux d'incapacité en champ visuel ou du DMC entre les groupes.

Paramètres	RHO (n = 38)	NR2E3 (n = 9)	p
MAVC (LogMAR/an)	-0.0227 (±0.0393)	-0.0177 (±0.0249)	1
DMC (dB/an)	0.260 (±0.839)	0.230 (±0.293)	0.46
Taux d'incapacité (%/an)	2.87 (±3.87)	3.85 (±3.27)	0.27

Tableau 9 : résultats des analyses univariées comparant la dégradation de la MAVC, du taux d'incapacité en champ visuel et du DMC

En revanche les analyses de survie ont mis en évidence des différences importantes pour l'acuité visuelle et le taux d'incapacité en champ visuel.

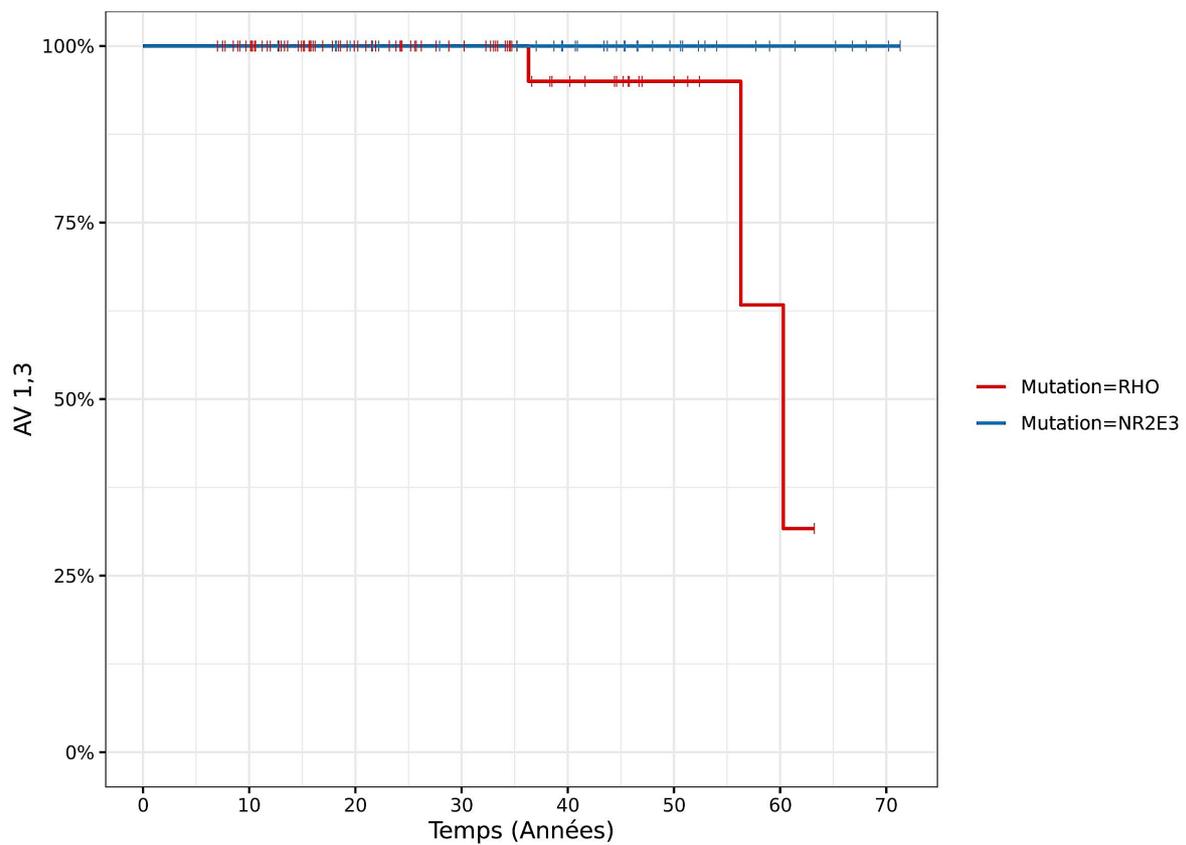


Figure 39 : courbe de survie pour MAVC >1,3, 3 évènements survenus dans le groupe RHO

En ce qui concerne le taux médical d'incapacité en champ visuel la médiane de survie était de 36,6 ans dans le groupe *RHO* (IC95% : 34,4 – 44,6) contre 65,2 ans dans le groupe *NR2E3* (IC95% : 50,8 - ..) $p < 0,001$.

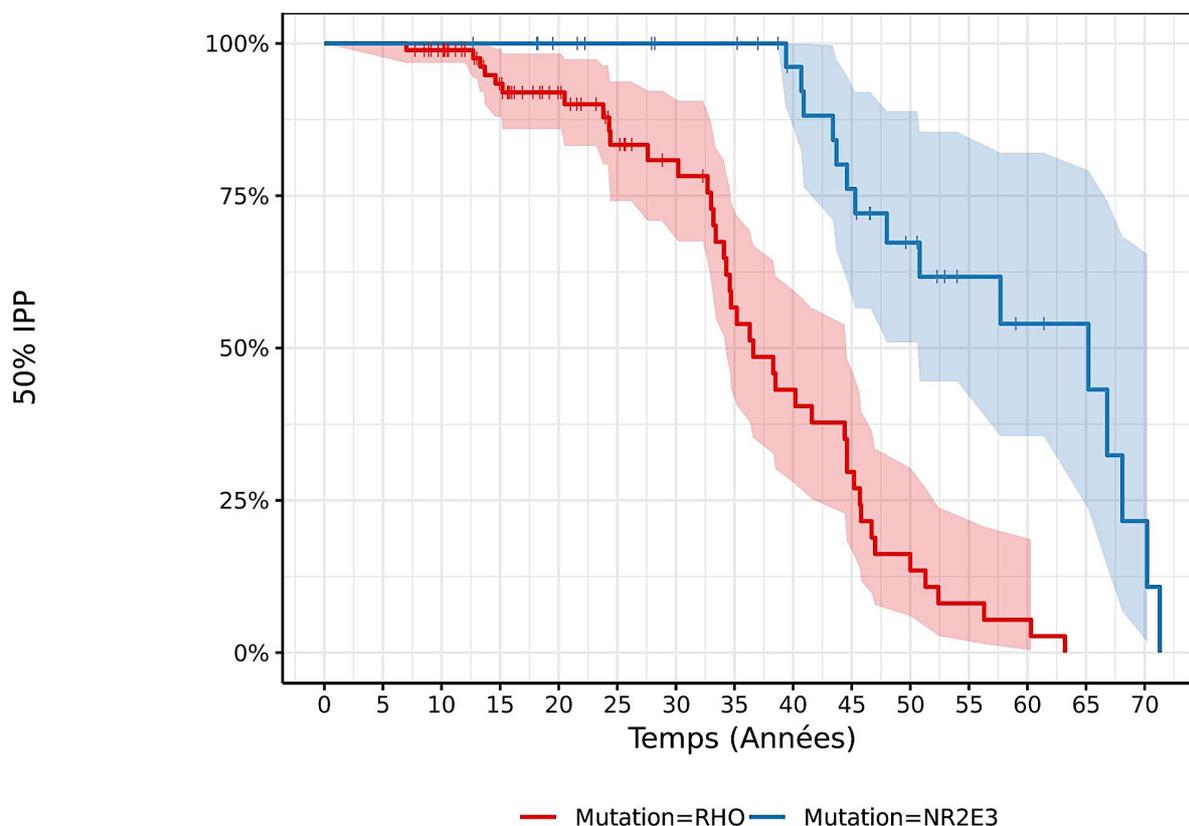


Figure 40 : courbes de survie pour un taux d'incapacité en champ visuel > 50%

E. Phénotype

Parmi les 83 patients, 55 (66,3%) dataient l'apparition des symptômes dans l'enfance (entre 0 et 15 ans). 17 patients (20,5%) avaient une cataracte, quel que soit son type, à la première consultation.

Aucun OCT n'était normal : un œdème maculaire était présent dans 30,1% des cas, dans tous les cas il y avait une altération de la couche des photorécepteurs, qui dans la grande majorité des cas disparaissait en dehors de la région fovéolaire. De même l'imagerie en autofluorescence était anormale dans 98,7% des cas : seul un patient avait une autofluorescence normale du fond d'œil.

L'électrorétinogramme a été réalisé chez 69 patients. Il était non enregistrable en conditions photopiques dans 46,4% des cas et en conditions scotopiques dans 91,3% des cas. Seuls 5 patients avaient un ERG normal en conditions photopiques, 2 patients ayant une mutation sur le gène *RHO*, 2 patients ayant une mutation sur le gène *SnRNP200* et 1 patient ayant une mutation sur le gène *NR2E3*.

II. Gènes retrouvés après analyses de biologie moléculaire

A. Gène *RHO*

Parmi les 51 patients ayant une mutation du gène *RHO* nous avons retrouvé 7 mutations différentes.

Mutation	Nombre de patients
exon2 : c.501C>G, p.(Cys167Trp)	28 (54,9%)
exon2 : c.403C>T, p.(Arg135Trp)	6 (11,7%)
exon2 : c.491C>T, p.(Ala164Val)	1 (2%)
exon3 : c.616_624del	2 (3,9%)
exon4 : c.886A>G, p.(Lys296Glu)	9 (17,6%)
exon5 : c.1040C>T, p.(Pro347Leu)	4 (7,8%)
intron4 : c.937-2A>G, p. ?	1 (2%)

Il y avait autant d'hommes (49%) que de femmes (51%) atteints dans ce groupe. L'âge moyen à la première visite était de 20,7 ans \pm 15,8. La grande majorité des patients situaient le début de leur symptômes dans l'enfance : 89,8% rapportaient des symptômes (héméralopie, altération du champ visuel) entre 0 et 15 ans, 8,2% entre 15 et 45 ans et 2% après 45 ans.

Nous avons retrouvé une cataracte chez 8 patients (15,7%), dans 7 cas elle était de type sous capsulaire postérieure et dans un cas corticonucléaire. Un patient était déjà pseudophaque lors du premier examen à l'âge de 60,3 ans, un autre avait eu une énucléation de l'œil droit dans l'enfance pour une microphthalmie et un colobome et un patient était aphaque.

Concernant la répartition du pigment au fond d'œil nous avons retrouvé une grande majorité de patients ayant une répartition de pigment pseudo-ostéoblastique classique en moyenne périphérie (64,7%). Seuls 2 patients (3,9%) avaient une répartition du pigment en secteur, un porteur de la mutation c.937-2A>G et un porteur de la mutation c.1040C>T, et on notait chez deux autres patients la présence de taches blanches au fond d'œil. 6 patients (11,8%) avaient un aspect poivre et sel de la rétine. Le calibre vasculaire était réduit chez 66,7% des patients et 51% d'entre eux avaient une pâleur papillaire. Un seul patient présentait des plages d'atrophie périphérique.

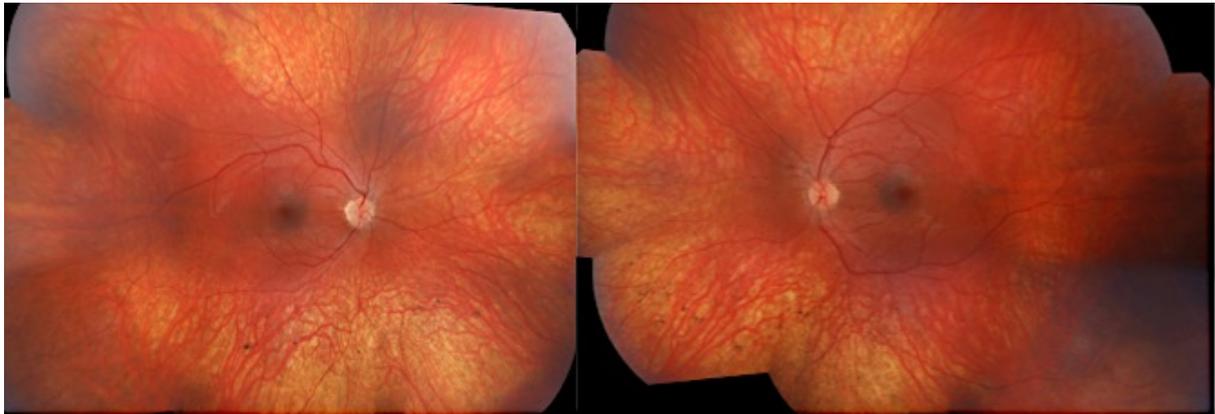


Figure 41 : photographies du fond d'œil d'un patient ayant une répartition nasale inférieure du pigment
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

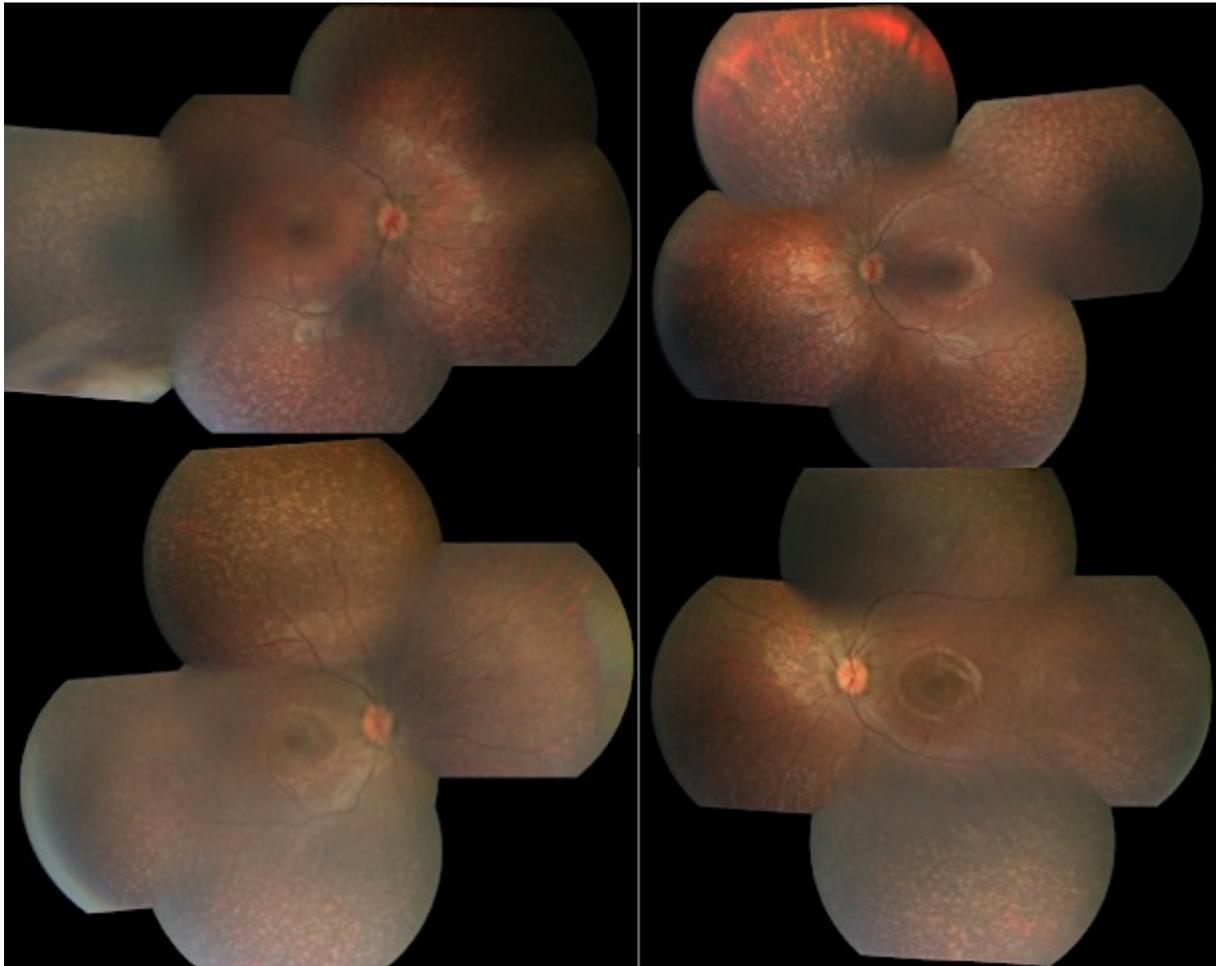


Figure 42 : photographies du fond d'œil de deux sœurs porteuses de la mutation c.403C>T dans l'exon 2, montrant la présence de taches blanches en moyenne périphérie rétinienne
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

De façon intéressante nous avons noté la présence d'un staphylome postérieur chez 7 des 9 patients porteurs de la mutation c.886A>G dans l'exon 4 du gène RHO. Ces 6 patients étaient apparentés. Seul un d'entre eux avait une myopie >6 dioptries. Il s'agissait d'un staphylome postérieur à bords nets et dépigmentés dont les bords correspondaient à la limite de la rétine externe préservée (couche nucléaire externe et ellipsoïde). Le staphylome semblait moins marqué chez les femmes porteuses que chez les hommes.

On remarquera que bien que ces patients soient porteurs de la même mutation et appartiennent à la même famille la répartition du pigment est différente selon les individus (figures 42 et 43).

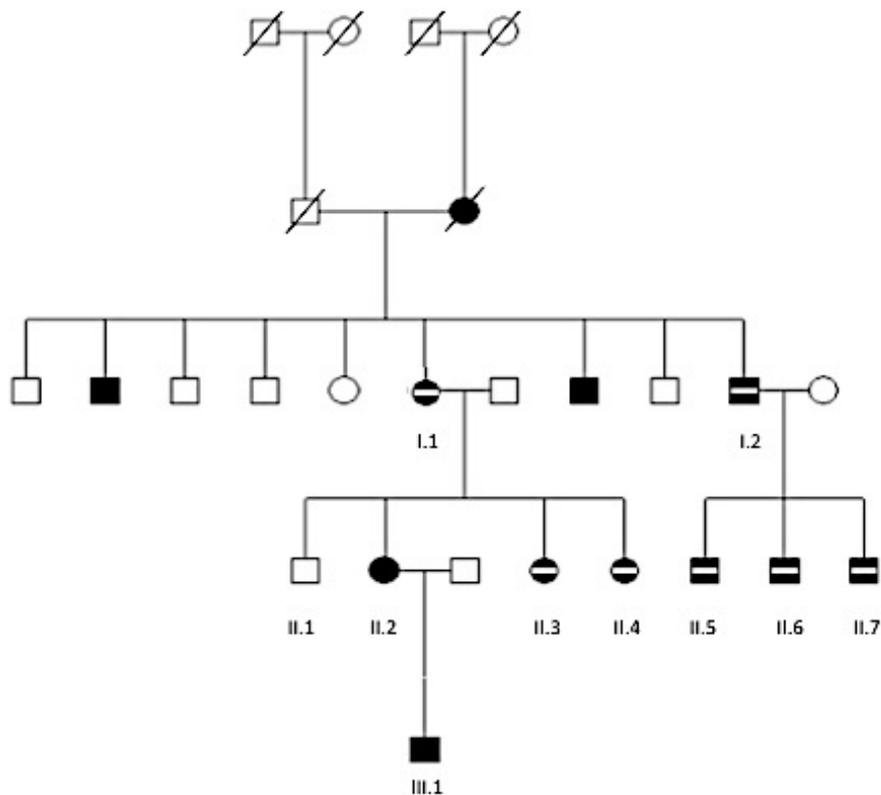


Figure 43 : Arbre généalogique d'une famille porteuse de la mutation c.886A>G dans l'exon 4 du gène RHO
7 des 9 patients atteints de RP qui ont pu être examinés dans le service avaient également un staphylome postérieur

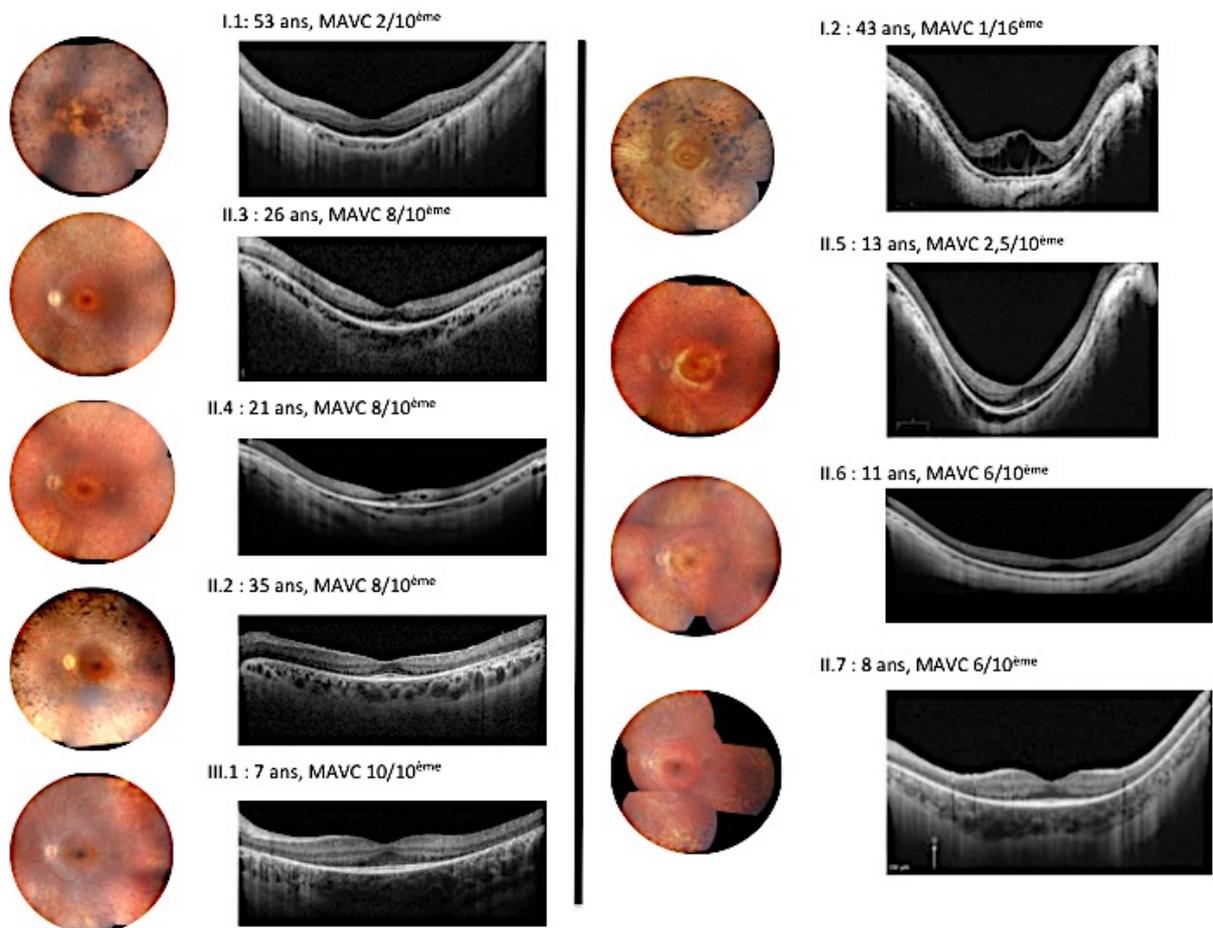


Figure 44 : Photos de fond d'œil de l'œil droit et coupe OCT maculaire de l'œil droit des patients porteurs de la mutation c.886A>G au sein de la famille dont l'arbre généalogique est représenté ci-dessus. Les patients II.2 et III.1 (mère et fils) n'ont pas de staphylome postérieur contrairement aux autres membres de la famille

Dr Defoort-Dhelemmes, EVNO, Lille

Deux autres patientes non apparentées porteuses cette fois de la mutation c.501C>G avait également un staphylome postérieur sans myopie associée.

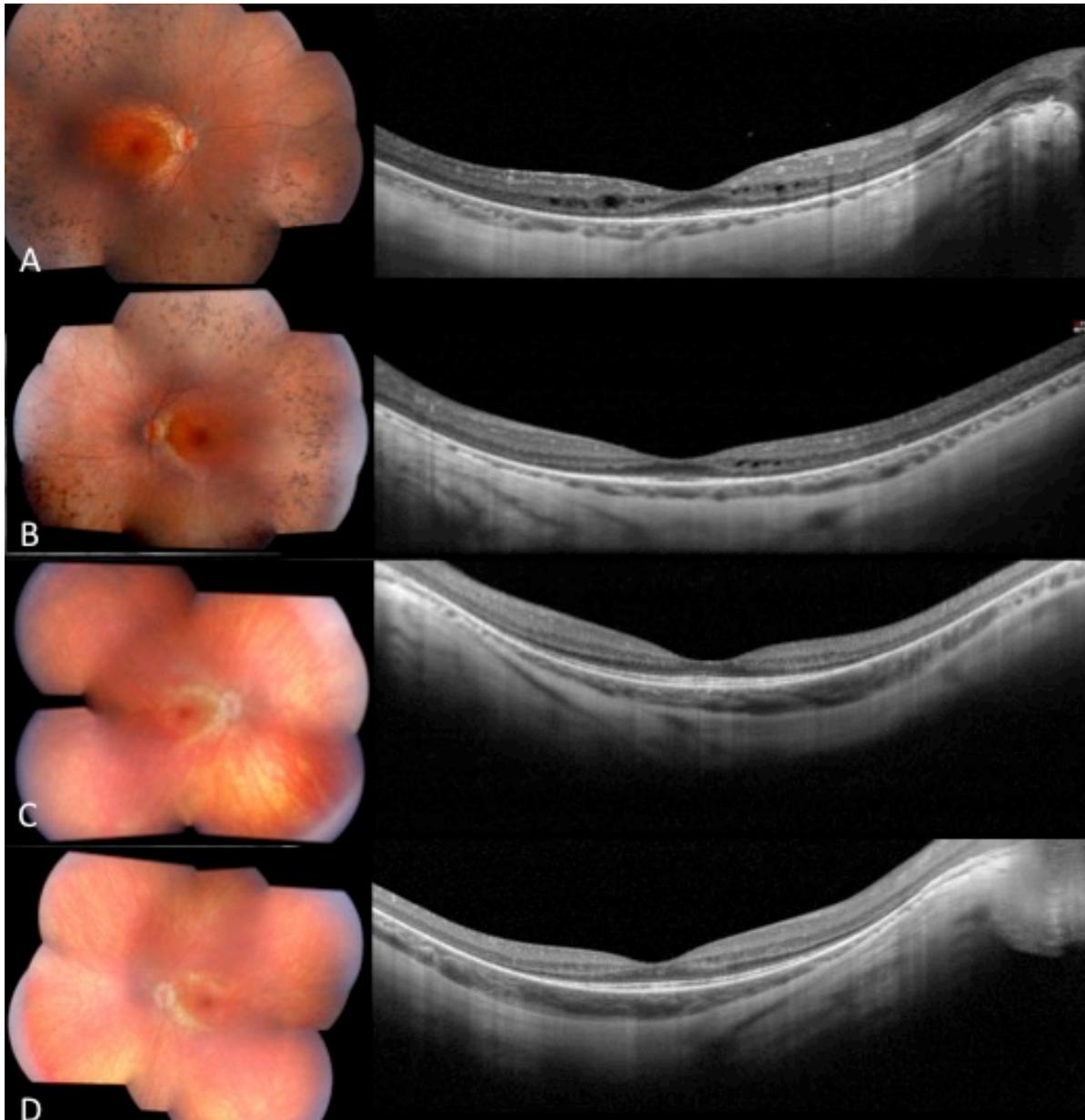


Figure 45 : Photos de fond d'œil et coupes d'OCT maculaire bilatérales des deux patientes porteuses de la mutation c.501C>G ayant un staphylome, la première âgée de 24 ans (images A et B, MAVC 5/10^{ème}) et la seconde de 12 ans (images C et D, MAVC 6/10^{ème})

Dr Defoort-Dhelemmes, EVNO, Lille

Un patient, porteur de la mutation c.491 C>T dans l'exon 2 avait une forme péricentrale de RP, avec une répartition périmaculaire du pigment. Ce patient a été examiné une fois à l'âge de 42,9 ans. L'apparition de ses symptômes, à type d'héméralopie, remontait à quelques années et son acuité visuelle était conservée à 10/10^{ème} aux deux yeux.

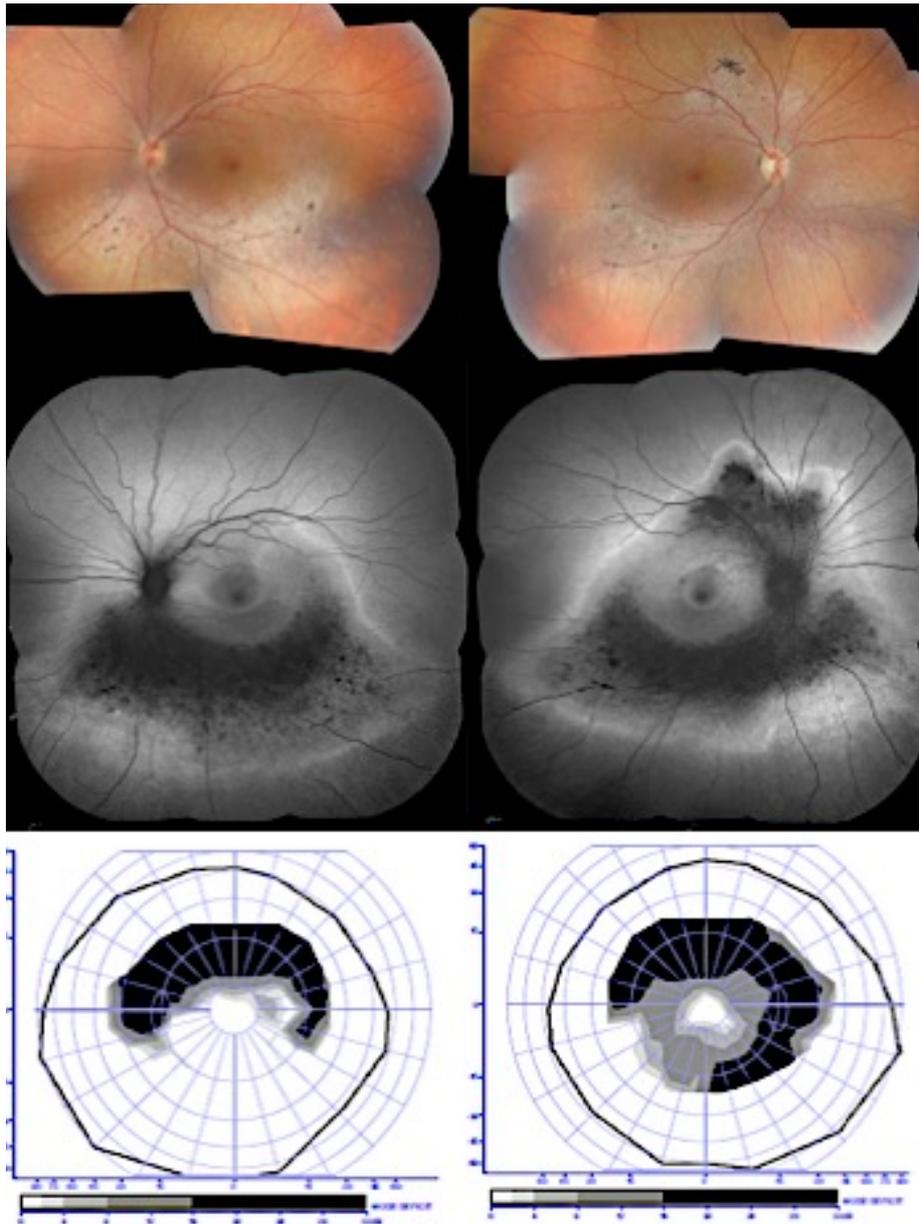


Figure 46 : photographie du fond d'œil et en autofluorescence montrant la topographie périmaculaire du pigment, ainsi que le champ visuel statique correspondant.
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

Le champ visuel binoculaire retrouvait chez lui un taux d'incapacité sur la grille d'Esterman à 7%. Sur le champ visuel statique la topographie des déficits correspondait à celle des pigments. L'ERG de ce patient était par ailleurs toujours enregistrable, avec des réponses en condition scotopique légèrement diminuées et des réponses normales en stimulation photopique.

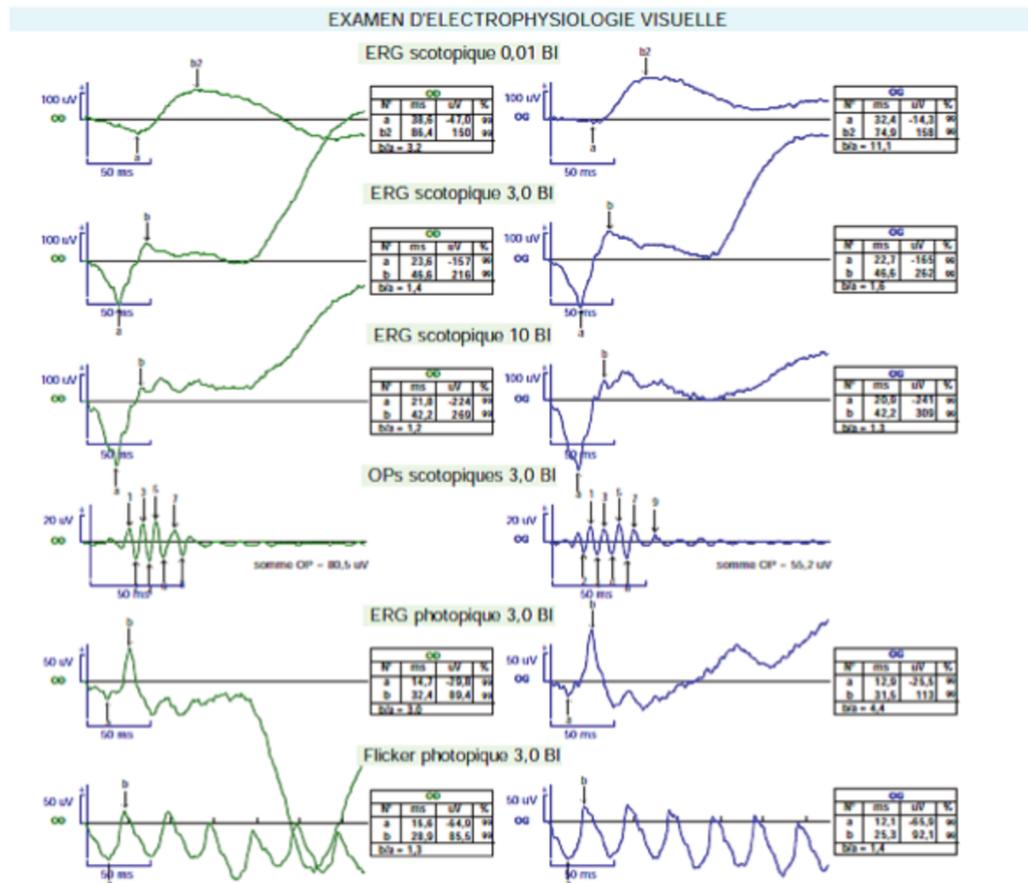
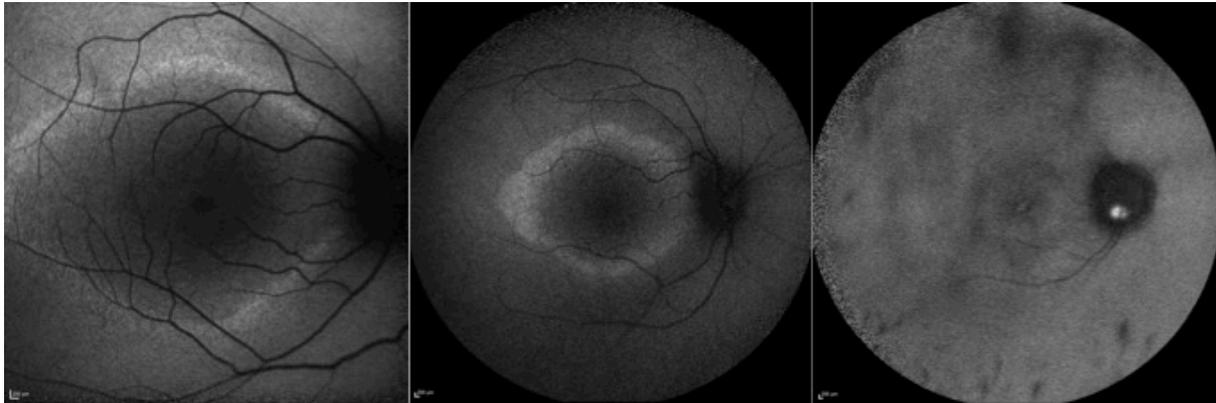


Figure 47 : ERG du patient ayant la mutation c.491 C>T réalisé selon les normes ISCEV
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

73,9% des patients ayant une mutation du gène *RHO* avaient une image caractéristique en autofluorescence avec la présence d'un anneau hyperautofluorescent périmaculaire et une hypoautofluorescence périphérique, le

reste (26,1%) avait une hypoautofluorescence globale témoignant d'un stade évolué de la maladie.



**Figure 48 : Images en autofluorescence montrant un anneau hyperautofluorescent pérимaculaire typique sur les deux images de gauche, et une hypofluorescence globale à droite chez trois patients porteurs de la mutation c.501C>G dans l'exon 2, appartenant à la même famille, à des âges différents (de gauche à droite : 5 ans, 9 ans et 33 ans)
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille**

L'OCT a mis en évidence un œdème maculaire cystoïde associé à une disparition de la ligne ellipsoïde en dehors de l'îlot fovéolaire chez 19 patients (43,2%) et une disparition de la ligne ellipsoïde en dehors de l'îlot fovéolaire sans œdème associé dans 56,8% des cas (25 patients).

43 patients ont pu avoir un ERG, aucun n'avait de réponses normales aux stimulations scotopiques mais elles restaient enregistrables et d'amplitude diminuée dans 4,7% des cas. Concernant les stimulations photopiques deux patients avaient des réponses normales (4,7%), 17 des réponses d'amplitude diminuées (39,5%) et 24 des réponses non enregistrables (55,8%).

B. Gène *PRPF31*

Trois mutations différentes ont été identifiées dans cette cohorte :

- intron 7 : c.698-2A>G (IVS-2A>G) : précédemment identifiée au laboratoire de biologie moléculaire de Lille et identifié comme pathogène
- exon 7 : c.566_593delinsC (p.Glu189_Asn198delinsAla)
- une délétion complète du gène *PRPF31* (à l'état hétérozygote)

Trois patients non apparentés, 2 hommes et une femme, avaient une mutation du gène *PRPF31* dans notre cohorte, comptant pour 3% des patients. Chaque patient datait le début de ses symptômes dans une tranche d'âge différente.

Un patient avait une cataracte cortico-nucléaire au premier examen à l'âge de 71,5 ans sans baisse d'acuité visuelle associée (MAVC 10/10^{ème}). Deux patients avaient un aspect dépigmenté de la rétine à l'âge de 71,5 ans et 44,9 ans respectivement, et le dernier, âgé de 5 ans, un aspect poivre et sel.

Les trois patients avaient une papille pâle et un aspect grêle et rigide des vaisseaux. Aucun n'avait de plages d'atrophie. Un des patients avait un œdème maculaire à l'OCT et tous les trois présentaient une altération de la ligne ellipsoïde en dehors de l'îlot fovéolaire. Les trois patients avaient un aspect caractéristique de rétinite pigmentaire en autofluorescence avec un anneau hyperautofluorescent périmaculaire et une hypoautofluorescence périphérique.

A l'ERG tous les patients avaient une réponse d'amplitude diminuée en stimulation photopique, et non enregistrable en scotopique.

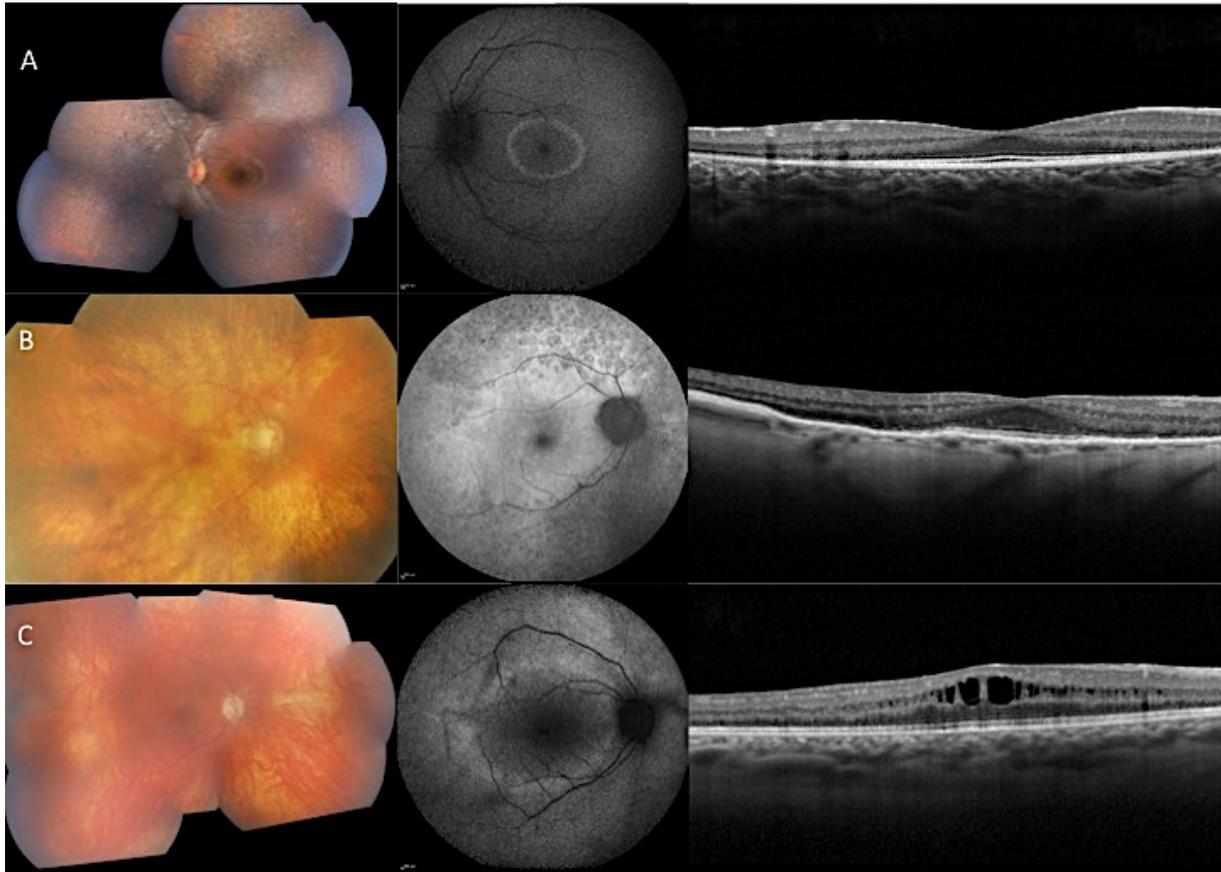


Figure 49 : photographie du fond d'œil, autofluorescence et OCT maculaire des patients ayant une mutation du gène *PRPF31*

- A) patient porteur de la mutation délétion complète (à l'état hétérozygote), âgé de 5 ans
 B) patiente porteuse de la mutation c.698-2A>G dans l'intron 7, âgée de 71,5 ans
 C) patient porteur de la mutation c.566_593delinsC dans l'exon 7, âgé de 44,9 ans

Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

Le plus jeune patient était âgé de 5 ans lors de l'examen, son acuité visuelle était de 10/10^{ème} aux deux yeux. Le champ visuel n'était pas réalisable en raison de son jeune âge.

Le deuxième patient a également été vu une seule fois dans le service à l'âge de 44,9 ans. Son acuité visuelle était de 8/10^{ème} à droite et 6,3/10^{ème} à gauche, le

taux d'incapacité au champ visuel binoculaire était de 2% et le déficit moyen corrigé était modéré (7,3dB à droite et 9,5dB à gauche).

La dernière patiente avait un œil droit fonctionnel unique en raison d'une perforation cornéenne gauche dans la petite enfance. Elle a été examinée à 5 reprises entre 71,5 et 75,2 ans, donc sur une période relativement courte de 3,7 ans. L'acuité visuelle restait stable à 10/10^{ème}, le déficit au champ visuel binoculaire passait de 47% à 62% sur la période, soit une perte de 4,05% par an, et le DMC de 10,1dB à 17,1dB (équivalent du passage d'un stade modéré à sévère).

C. Gène PRPH2

Quatre mutations ont été identifiées dans le groupe de 9 patients.

Mutation	Nombre de patients
exon2 c.631T>C, p.(Phe211Leu)	5 (55,6%)
exon3 c.901_902del, p.(Ser301Argfs*90)	2 (22,2%)
exon1 c.397G>A, p.(Gly133Arg)	1 (11,1%)
exon2 c.748T>A, p.(Cys250Ser)	1 (11,1%)

Quatre hommes (44,4%) et cinq femmes (55,6%) composaient ce groupe, répartis en 6 familles différentes. Deux patients situaient le début de leurs symptômes dans l'enfance (25%), 3 patients entre 15 et 45 ans (37,5%) et 3 après 45 ans (37,5%).

Un seul patient (11,1%) avait une cataracte cortico-nuléaire lors du premier examen, à l'âge de 53,5 ans.

Au fond d'œil un patient avait un aspect normal de la rétine, 2 présentaient un aspect dépigmenté diffus, un patient avait une répartition classique du pigment

pseudo-ostéoblastique, 2 patients présentaient une répartition du pigment dans le secteur nasal inférieur, et 3 patients avaient des taches blanches au fond d'œil. La papille était décrite comme congestive dans un cas, d'aspect normal dans 4 cas et pâle dans 4 cas. Dans un tiers des cas le calibre vasculaire était décrit comme normal.

Il a été retrouvé des plages d'atrophie périphérique dans 2 cas et une atrophie centrale dans 2 autres cas.

75% des patients avaient un œdème maculaire cystoïde avec disparition de l'ellipsoïde en dehors de l'îlot fovéolaire. 1 patient avait un OCT considéré comme normal et un autre patient avait une disparition de l'ellipsoïde en dehors de la zone fovéolaire sans œdème associé.

En autofluorescence 62,5% des patients avaient un anneau hyperautofluorescent périmaculaire avec une hypoautofluorescence périphérique et 37,5% une hypoautofluorescence globale. Les données étaient manquantes pour un patient.

En ce qui concerne les données de l'ERG nous avons retrouvé un enregistrement pour 6 des 9 patients. Aucun patient n'avait de réponse enregistrable en conditions scotopiques. En conditions photopiques les réponses étaient d'amplitude diminuée dans 83,3% des cas et non enregistrables dans un cas (16,7%).

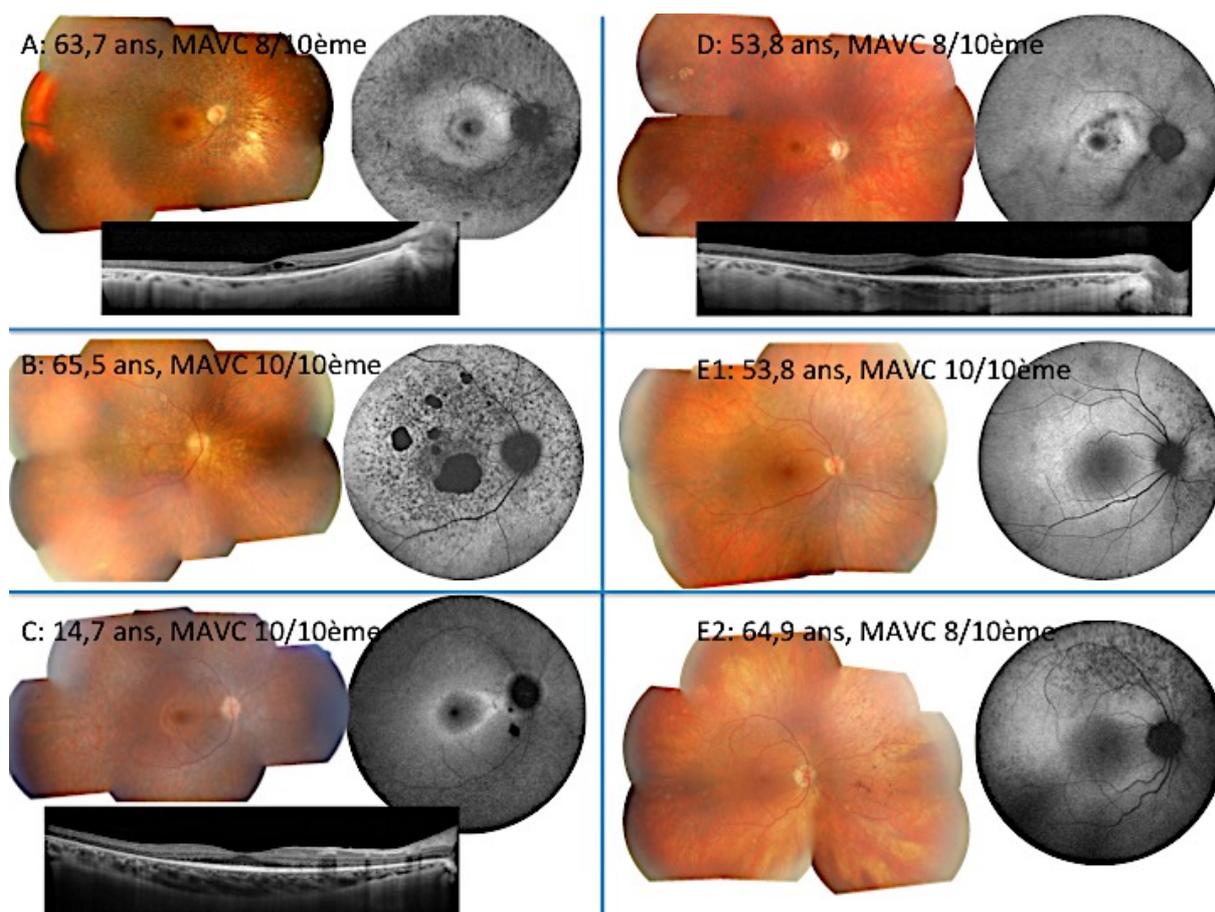


Figure 50 : Photographies du fond d'œil, autofluorescence et OCT maculaire de patients ayant une mutation de *PRPH2*
 Dr Defoort Dhellemmes, EVNO, Lille

D. Gène *PRPF8*

Un seul patient avait une mutation du gène *PRPF8* dans cette étude : une femme ayant consulté pour la première fois à l'âge de 37,5 ans. La mutation retrouvée portait sur l'exon 43 du gène : c.6928A>G, p.(Arg2310Gly).

Le début des symptômes remontait à quelques années. L'examen du segment antérieur était normal, le fond d'œil retrouvait des pigments pseudo-ostéoblastiques en moyenne périphérie sur toute la rétine avec un aspect pâle du nerf optique et rigide et grêle des vaisseaux. Il n'y avait pas de plages d'atrophie. L'OCT mettait en

évidence un œdème maculaire cystoïde avec disparition de l'ellipsoïde en dehors de l'îlot fovéolaire. L'autofluorescence retrouvait un anneau hyperautofluorescent péri-maculaire. La patiente n'a pas eu d'électrorétinogramme.

La patiente a été examinée à 4 reprises entre 37,5 ans et 48,2 ans (soit sur une période de 10,7 ans). Son acuité visuelle corrigée restait stable aux deux yeux à 8/10^{ème}, le déficit au champ visuel binoculaire était de 43% lors de la première consultation et 72% lors de la dernière consultation, soit une perte de 29% sur 10 ans, et le DMC de 18,1dB à la première consultation était de 19dB à la dernière, soit stable.

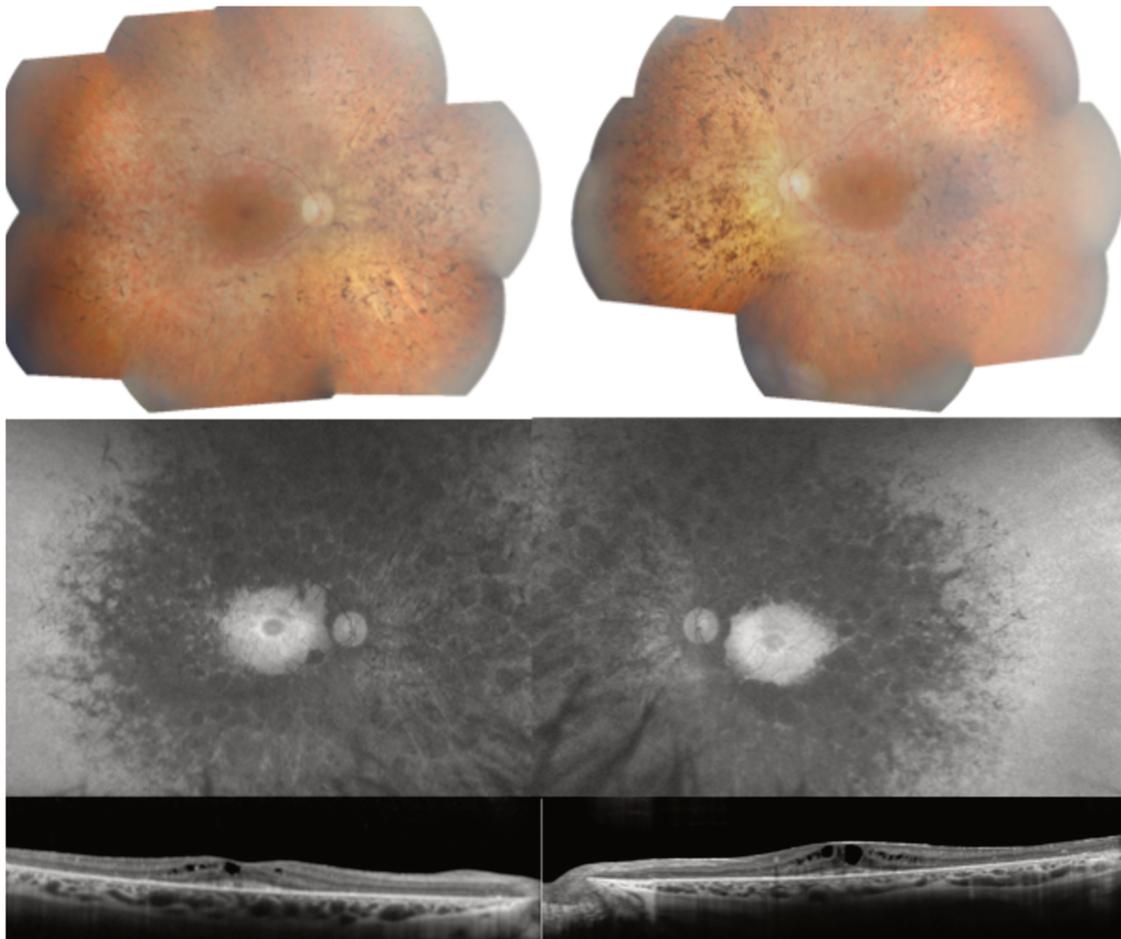


Figure 51 : Photographies du fond d'œil, en autofluorescence et OCT maculaire de la patiente ayant une mutation de *PRPF8*
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

E. Gène SnRNP200

Deux mutations ont été identifiées dans cette cohorte : c.3260C>T p.(Ser1087Leu) située dans l'exon 25 et c.2576C>G, p.(Pro859Arg) située dans l'exon 20. Deux patients (40%) avaient la première mutation et 3 autres la seconde (60%). Les trois patients ayant la mutation dans l'exon 20 étaient membres d'une fratrie.

Deux femmes avaient la mutation de l'exon 25 (pas de lien de parenté) et 3 hommes la mutation de l'exon 20 (fratrie). Le début des symptômes était daté de la petite enfance chez les trois frères, une femme situait le début de ses symptômes entre 15 et 45 ans et l'autre après 45 ans.

L'examen du segment antérieur révélait une cataracte cortico-nucléaire chez la patiente la plus âgée.

L'examen du fond d'œil retrouvait un aspect dépigmenté diffus chez un des trois frères, les deux autres ainsi qu'une des deux patientes avaient une disposition classique des pseudo-ostéoblastes en moyenne périphérie et la patiente la plus âgée avait une disposition sectorielle du pigment. 80% des patients avaient une papille pâle et des vaisseaux d'aspect grêle et rigide. La patiente la plus âgée avait de petites plages d'atrophie périphérique au fond d'œil. Aucun autre patient n'en présentait.

A l'OCT un des trois frères avait un œdème maculaire cystoïde (20%), trois patients avaient une disparition de l'ellipsoïde en dehors de l'îlot fovéolaire et une patiente un amincissement rétinien diffus.

En autofluorescence, 4 patients avaient un aspect caractéristique évocateur de rétinite pigmentaire. La plus jeune patiente porteuse de la mutation sur l'exon 25 avait, de façon étonnante, une autofluorescence normale lors de l'examen à l'âge de 32 ans.

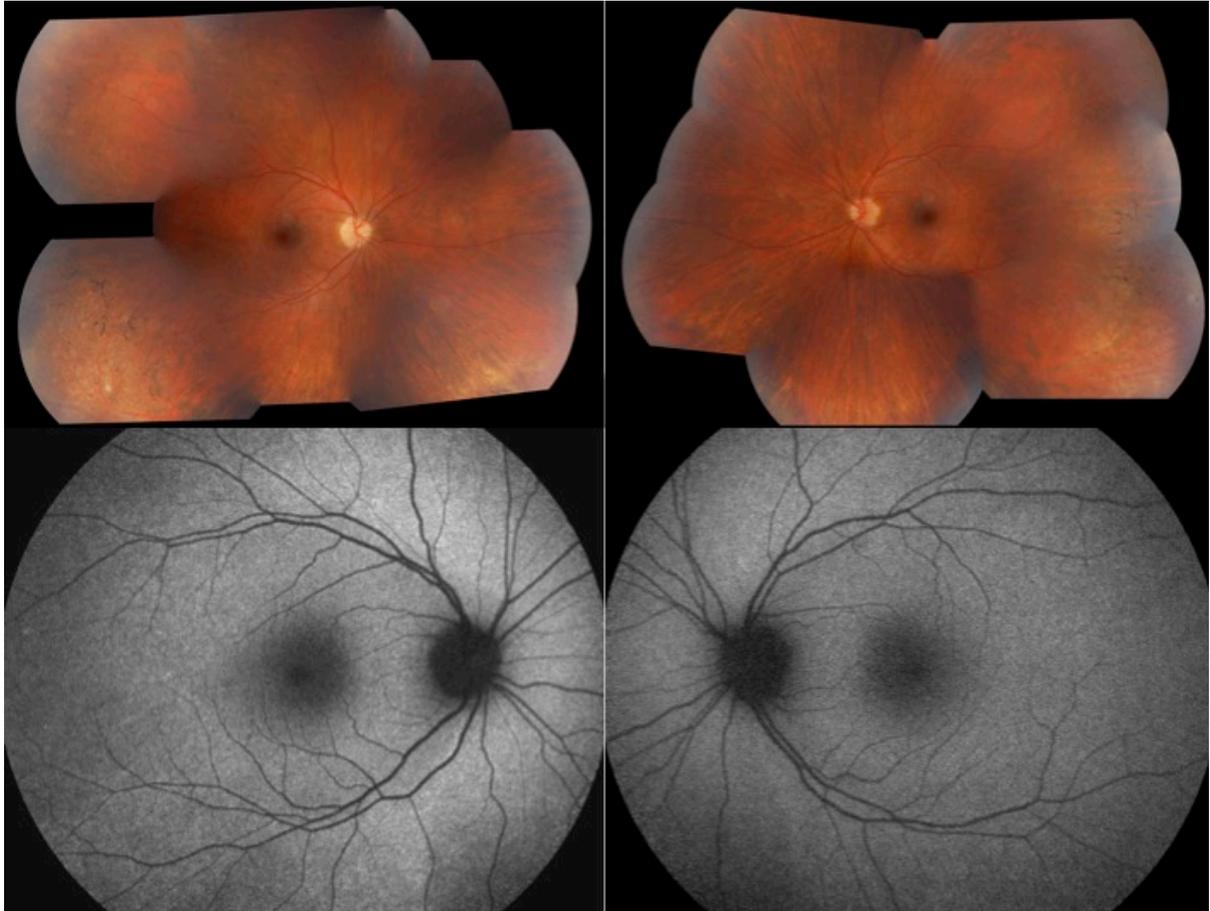


Figure 52 : Photographie du fond d'œil et autofluorescence de patiente porteuse de la mutation c.3260C>T dans l'exon 25
Les photographies montrent la présence de pigment ostéoblastique en périphérie rétinienne. L'autofluorescence limitée aux 55° centraux ne retrouve pas d'anneau hyperautofluorescent péri-fovéolaire
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

L'électrorétinogramme n'était pas enregistrable en conditions scotopiques chez 3 patients, les deux autres (un des trois frères et la plus jeune patiente) avaient des réponses d'amplitudes fortement diminuées. En condition photopiques les

réponses étaient d'amplitude normale à subnormale chez deux patients (les mêmes que ceux qui avaient des réponses diminuées en conditions scotopiques), deux autres avaient des réponses d'amplitude diminuée et la patiente la plus âgée n'avait aucune réponse enregistrable.

F. Gène NR2E3

Ce gène était le deuxième le plus représenté après RHO dans notre cohorte. La mutation c.166G>A p.(Gly56Arg) dans l'exon 2, mutation la plus fréquemment responsable d'AdRP pour le gène NR2E3, était retrouvée chez tous les patients. Sept patients étaient apparentés, tous issus d'une grande famille connue pour être porteuse de rétinite pigmentaire.

Une forte prépondérance féminine était retrouvée dans ce groupe avec 71,4% de femmes contre 26,6% d'hommes. 38,5% des patients situaient le début de leurs symptômes dans les 15 premières années de vie, 38,5% les situaient entre 15 et 45 ans, un patient (7,7%) était symptomatique après 45 ans et 2 patients (15,4%) ne ressentait aucun symptôme.

L'examen du segment antérieur retrouvait une cataracte sous capsulaire postérieure chez 42,9% des patients, une patiente avait une opacité polaire antérieure et 50% n'avaient pas de cataracte et un segment antérieur normal.

L'examen du fond d'œil et l'analyse de la répartition du pigment était très variable : 7,1% avaient un fond d'œil d'aspect normal, 14,3% avaient un aspect globalement dépigmenté de la rétine, 28,6% une répartition périphérique du pigment ostéoblastique, 14,3% une répartition en secteur, 7,1 % avaient des taches blanches au fond d'œil et 28,6% un aspect poivre et sel de la rétine. Le nerf optique était pâle

dans 64,3% des cas et les vaisseaux de calibre diminué dans 71,4% des cas. Un patient avait de petites plages d'atrophie périphérique et un autre une atrophie périfovéolaire.

En autofluorescence 30,8% des patients présentaient un double anneau hyperautofluorescent caractéristique du gène impliqué, 46,2% avaient un seul anneau hyperautofluorescent périmaculaire et 23,1% avaient une hypoautofluorescence globale.

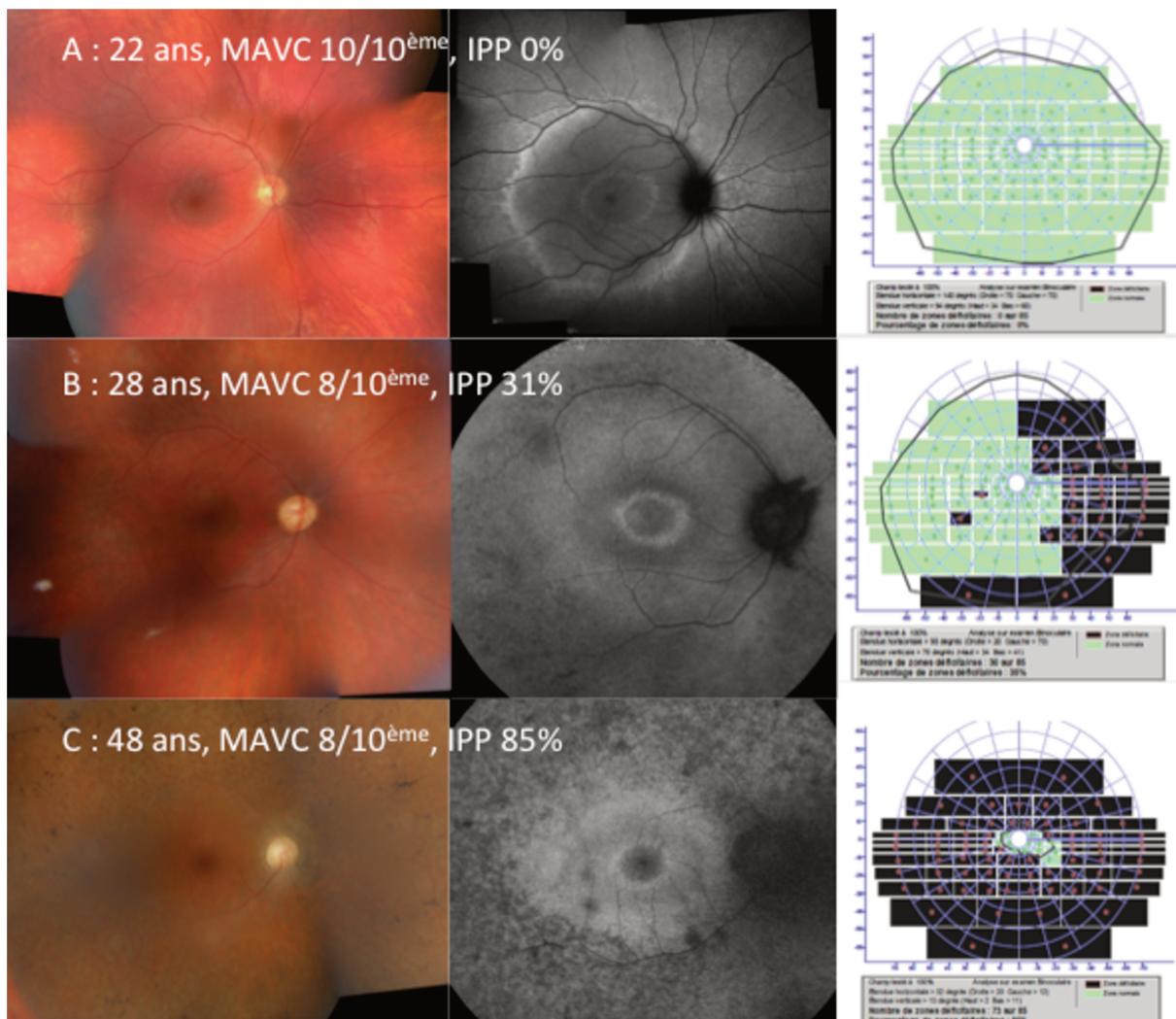


Figure 53 : Photographies du fond d'œil, autofluorescence de l'œil droit et champ visuel binoculaire correspondant de 3 patientes avec mutation de NR2E3. A et B sont sœurs
Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

Un triple anneau hyperautofluorescent a été mis en évidence chez une jeune patiente âgée de 18 ans en imagerie grand champ.



Figure 54 : Double anneau hyperautofluorescent sur le cliché 50° et triple anneau révélé par imagerie ultra-grand champ chez une patiente de 18 ans

Dr Defoort-Dhellemmes, EVNO, Lille

L'OCT ne retrouvait d'œdème maculaire que dans 15,4% des cas. Dans 84,6% des cas on retrouvait une disparition de l'ellipsoïde en dehors de l'îlot fovéolaire.

L'ERG était disponible chez 12 des 14 patients de ce groupe. En conditions scotopiques les réponses étaient d'amplitude diminuée mais enregistrables dans 16,7% des cas, dans 83,3% des cas elles n'étaient plus enregistrables. En conditions photopiques les réponses étaient non enregistrables dans 50% des cas, d'amplitude diminuée dans 41,7% des cas et normales dans 8,3% des cas.

Discussion

A l'heure des nouvelles thérapies rétiniennes, comme la thérapie génique ou l'utilisation de cellules souches, prothèses rétiniennes et optogénétiques, un phénotypage précis d'une pathologie aussi hétérogène que la rétinite pigmentaire semble essentiel afin non seulement de guider les essais thérapeutiques en affinant les critères d'inclusion, fenêtres d'intervention et interprétation des résultats obtenus, mais aussi de préciser le pronostic de chaque atteinte.

Nous avons retrouvé la mutation causale dans 84,7% des cas, ce qui est bien plus élevé que dans plusieurs autres cohortes, notamment celles de Bocquet et al. en 2013 [23], ou Hamel et al. en 2014 [86], qui avaient retrouvé respectivement 43,2% et 50% des mutations. Nos chiffres sont plus proches de ceux retrouvés par Daiger et al. en 2014 avec 78,5% des mutations identifiées [21] ou Birtel et al. en 2018 avec 82% des mutations identifiées [87]. Cela peut s'expliquer par le caractère monocentrique et rétrospectif de l'étude, avec un bassin de population permettant le suivi de grandes familles sur plusieurs générations.

Le gène le plus souvent retrouvé est le gène codant pour la rhodopsine (*RHO*), c'est le premier gène incriminé dans le cadre des RP, avec la découverte par Dryja et al. en 1990 [88] de la mutation Pro23His. Cette mutation est retrouvée dans environ 12-15% des cas en Amérique du Nord, en rapport avec un effet fondateur [89], avec 25% des AdRP causées par des mutations du gène *RHO* dans ces régions, alors que dans d'autres populations, notamment asiatiques, le gène

compterait pour moins de 10% des cas [90] [91]. Aucun de nos patients n'était porteur de cette mutation.

De façon concordante aux données de la littérature, le gène *RHO* était le plus représenté dans notre série avec plus de 50% des cas. Cela est plus important que la prévalence du gène *RHO* rapportée dans la littérature, mais peut encore une fois s'expliquer par le caractère monocentrique de l'étude et le fait que plusieurs membres d'une même famille soient représentés. Nous avons par ailleurs fait le choix de raisonner en terme d'individus afin d'avoir le plus possible de patients inclus et tenter de dégager une cinétique de progression de la maladie.

La mutation la plus fréquemment retrouvée dans notre étude est c.501 C>G p.(Cys167Trp) située dans l'exon 2 du gène. Elle a été décrite par Briscoe et al. en 2004 [92]. Vingt-huit patients étaient porteurs de cette mutation, ce qui représentait 54,9% des patients porteurs d'une mutation dans le gène *RHO* et 33,7% de l'ensemble des patients ayant une AdRP prouvée génétiquement.

Un autre phénotype notable pour le gène *RHO* est l'association d'un staphylome postérieur à la mutation c.886 A>G dans l'exon 4 du gène, sans anomalie réfractive associée. La mutation a été décrite pour la première fois en 1991 par Keen et al. [93], elle affecte un site hautement préservé, la lysine en position 296, aboutissant à l'activation constitutive de la rhodopsine [94], et suggérant un mécanisme d'excito-toxicité sous-jacent.

La mutation serait associée un phénotype plus sévère de la maladie avec une héméralopie apparaissant dans l'enfance et une cécité légale autour de la quarantaine [93].

Le staphylome postérieur était retrouvé chez 7 des 9 patients porteurs de la mutation qui ont pu être examinés dans le service. Seul le plus jeune (âgé de 7 ans au moment de l'examen), ne présentait pas cette caractéristique. Cette association a par ailleurs récemment fait l'objet de publication [95]–[97]. Par ailleurs, l'association d'un staphylome postérieur aux dystrophies rétiniennes héréditaires a déjà fait l'objet de publications, notamment dans le cadre des ciliopathies qu'elles soient isolées [98] ou syndromiques comme dans le syndrome de Joubert [99]. Les mécanismes qui sous-tendent l'apparition d'un staphylome postérieur dans les dystrophies rétiniennes héréditaires ne sont pas connus.

Nous avons également retrouvé dans notre cohorte un patient porteur de la mutation c.491 C>T p.(Ala164Val) dans l'exon 2 du gène RHO. Cette mutation a été décrite pour la première fois par Fuchs et al. en 1994 [100], et n'a à notre connaissance pas été décrite à nouveau depuis. Le patient porteur de cette mutation présentait un phénotype particulier avec une répartition périmaculaire du pigment, il avait à l'âge de 42,9 ans une acuité visuelle conservée aux deux yeux et un déficit léger au champ visuel binoculaire (7%).

Le deuxième gène le plus fréquemment retrouvé dans cette étude est *NR2E3* avec 14,3% des cas. La prévalence du gène dans les AdRP est estimée autour de 2,5% selon les études [21], [23], [101], [102].

Ce gène code pour un facteur de transcription agissant sur la différenciation des précurseurs des photorécepteurs en bâtonnets. La plupart des mutations décrites pour *NR2E3* sont récessives et responsables de phénotypes divers comme le syndrome de Goldman Favre ou syndrome d'hypersensitivité des cônes bleus [103].

La mutation p.(Gly56Arg) est associée aux rétinites pigmentaires autosomiques dominantes de façon prédominante.

Un tiers des patients de notre cohorte ayant une mutation du gène *NR2E3* avaient en autofluorescence le double anneau hyperautofluorescent caractéristique de cette mutation. Une patiente, âgée de 18 ans, présentait un triple anneau hyperautofluorescent mis en évidence sur l'imagerie grand champ. Il s'agit d'un phénotype facilement reconnaissable et pathognomonique pour cette mutation. Sa durée est néanmoins limitée en temps ; il est l'apanage des sujets jeunes et disparaît avec la progression de la dégénérescence rétinienne.

Ces deux gènes représentaient à eux deux 68% des cas de notre série. Les analyses comparatives entre les deux groupes n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative en terme de vitesse de dégradation de l'acuité visuelle, du DMC ou du champ visuel binoculaire avec respectivement : une perte de 0,023 LogMAR/an (équivalent à environ 1 lettre ETDRS/an) pour *RHO* et 0,018 LogMAR/an pour *NR2E3*, 0,26dB/an versus 0,23db/an, et 2,87%/an versus 3,85%/an.

En revanche les analyses de survie ont montré des différences entre les deux groupes concernant à la fois l'acuité visuelle et le champ visuel binoculaire. En effet, sur la période de suivi des patients, seuls les patients *RHO* ont présenté une acuité visuelle inférieure ou égale à 1,3 LogMAR. Pour le champ visuel binoculaire la médiane de survie était de 36,6 ans pour le groupe *RHO* et de 65,2 ans pour le groupe *NR2E3*. Par ailleurs les premiers symptômes (souvent l'héméralopie), semblaient plus précoces dans le groupe *RHO* que dans le groupe *NR2E3*, avec 89,8% des patients du groupe *RHO* qui rapportaient une apparition des symptômes dans l'enfance versus 38,5% dans le groupe *NR2E3*. Ceci suggère que bien que la

vitesse d'évolution des symptômes ne soit pas très différente selon le gène incriminé, les rétinites pigmentaires liées aux mutations du gène *RHO* débutent plus précocement que celles liées à *NR2E3* et progressent donc sur une plus longue période. La fenêtre thérapeutique serait donc plus précoce pour *RHO* que pour *NR2E3*.

Le fait que pour le gène *RHO* en particulier des familles entières soient suivies sur plusieurs générations ne nous permet pas d'exclure que les patients (ou leurs parents pour les jeunes enfants) soient plus attentifs à l'apparition des symptômes et soient amenés à consulter plus tôt.

En ce qui concerne le gène *PRPH2*, de précédentes études ont mis en évidence un gradient Nord-Sud, avec une prévalence plus élevée dans les pays du nord de l'Europe et l'Asie que dans les pays du sud de l'Europe [104]. Il a été précédemment démontré que les mutations du *PRPH2* provoquaient des phénotypes de RP très variables et légers, et que les patients pouvaient être classés à tort comme des cas simplex [94], ce qui pourrait induire une sous-estimation de la prévalence réelle du gène. Dans notre cohorte *PRPH2* était responsable de 9% des cas, ce qui reste cohérent avec les données de la littérature [23], [106].

La prévalence de *PRPF31* est de 3% dans notre étude, ce qui est bien moins important que ce qui a été récemment décrit : 6,7% en France [78], 8,9% aux Etats-Unis [21], 10,5% en Belgique [106] et 13,6% en Chine [107]. Le faible nombre de patients dans notre étude ne nous a pas permis de bien documenter l'atteinte causée par ce gène. Une des caractéristiques bien décrites de ce gène est sa pénétrance incomplète [108]. Dans notre cohorte nous n'avons pu tester que des cas index, ce qui illustre sa pénétrance incomplète et pourrait expliquer la faible prévalence retrouvée dans notre étude.

Parmi les autres facteurs de transcription, *SnRNP200* était responsable de 5% des cas dans notre étude, sa prévalence dans la littérature varie entre 0,8 et 6,7% des cas dans les populations caucasiennes [109], ce qui est concordant. Le gène le moins représenté dans notre série était *PRPF8* avec seulement 1 cas, soit légèrement inférieur aux 2,6% retrouvés dans la littérature [21], [23].

En ce qui concerne la corrélation génotype phénotype nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence de lien clair, en dehors de quelques patterns caractéristiques. La répartition du pigment au fond d'œil peut difficilement orienter vers un gène car on pouvait retrouver une répartition différente pour une même mutation au sein d'une famille et parfois dans des fratries d'âge proche. Par ailleurs, la répartition et l'aspect du pigment pseudo-ostéoblastique n'est pas figée dans le temps et se modifie avec l'âge et l'évolution de la maladie, rendant l'analyse de la corrélation génotype-phénotype complexe. De plus, l'hétérogénéité du suivi rend ce genre d'études difficiles à réaliser car l'âge de la première consultation est variable ainsi que la fréquence du suivi.

Nous avons fait le choix d'utiliser comme paramètres évolutifs l'acuité visuelle, le déficit moyen corrigé du champ visuel statique et le pourcentage de zones déficitaires sur la grille d'Esterman au champ visuel binoculaire car ces examens étaient réalisés en routine au cours du suivi. Cependant comme pour tous les examens subjectifs il existe un phénomène soit d'apprentissage, soit de fatigabilité lorsque les examens sont répétés [110], qui peut rendre les résultats fluctuants. Cela a été particulièrement le cas pour le champ visuel statique, où nous avons pu observer d'importantes variations du DMC d'un examen à l'autre.

Dans le cadre des essais thérapeutiques les mesures de résultats doivent être fiables et avoir une bonne répétabilité afin de permettre une normalisation entre les sites d'études en utilisant des données normatives établies. Idéalement elles doivent être le résultat de tests sûrs, non invasifs, simples et rapides à réaliser afin de réduire au plus la charge de travail à la fois pour le patient et les équipes médicales et paramédicales.

L'acuité visuelle est le critère le plus souvent utilisé afin de juger de l'efficacité des traitements dans le cadre de pathologies rétinienne avec pour consensus que seule une variation de 15 lettres au moins (3 lignes d'acuité visuelle) peut être considérée comme significative. Or l'acuité visuelle peut fluctuer en fonction des conditions d'examen (éclairage, projecteur, installation du patient ...) et de l'état de fatigue du patient. De plus dans la rétinite pigmentaire l'acuité visuelle peut rester longtemps conservée du fait de l'atteinte tardive des cônes.

Dans ce contexte les examens morphologiques que sont l'OCT ou l'optique adaptative représentent un intérêt majeur. Les techniques d'imagerie par optique adaptative se sont récemment améliorées au point de pouvoir fournir une imagerie de la rétine à l'échelle cellulaire. Dans une récente étude menée chez des patients ayant une dystrophie rétinienne héréditaire il a été montré grâce à l'optique adaptative que l'acuité visuelle des patients restait bonne (≥ 80 lettres ETDRS) alors que la densité des cônes *in vivo* était estimée à 50% de la normale [111]. Cependant des ajustements sont encore nécessaires afin d'améliorer la résolution des images, la répétabilité et la fiabilité de cette technique avant de pouvoir l'utiliser en pratique courante.

L'OCT, et particulièrement l'OCT *spectral domain*, offre une résolution d'images quasi histologique. L'analyse de la segmentation rétinienne et des différentes

couches de la rétine peut servir à mesurer de façon quantitative la progression de la maladie. Plus récemment l'OCT angiographie a permis d'étudier de façon non-invasive la vascularisation rétinienne et choroïdienne. De récentes études ont par ailleurs montré que la vascularisation maculaire et papillaire était réduite chez les patients atteints de RP et que la densité de flux mesurée était corrélée aux paramètres fonctionnels subjectifs et objectifs [112].

L'autofluorescence peut aussi servir au suivi des patients atteints de RP par le biais de la mesure du diamètre de l'anneau hyperautofluorescent, ou de l'aire comprise en son sein, lorsque ce dernier est mis en évidence.

L'imagerie multimodale, associée au suivi de l'acuité visuelle, constitue donc un outil intéressant pour le suivi des patients que ce soit dans le cadre d'essais thérapeutiques ou non.

Enfin, cette étude a mis en exergue la grande hétérogénéité de présentation et d'évolution des rétinites pigmentaires autosomiques dominantes. La mise en évidence de corrélations génotype-phénotype est complexe et les différences de cinétique de progression difficiles à mettre en évidence. Le moyen le plus simple à ce jour de juger de l'efficacité d'un traitement reste le suivi de l'œil controlatéral non traité.

Conclusion

Les rétinites pigmentaires sont un groupe de maladies relativement rares caractérisées par une grande hétérogénéité aussi bien sur le plan génétique que sur le plan phénotypique. L'identification des mécanismes de dégénérescence est la clé vers une meilleure caractérisation de la pathologie et de nouvelles approches thérapeutiques. Les RP ou *rod-cone* dystrophies autosomiques dominantes sont particulièrement intéressantes en terme de perspectives thérapeutiques de par leur caractère monogénique.

Notre étude portait sur 83 patients atteints de rétinite pigmentaire autosomique dominante non syndromique, ayant une confirmation du diagnostic en biologie moléculaire. Nous avons pu observer certaines corrélations génotype-phénotype caractéristiques précédemment décrites, comme le triple anneau hyperautofluorescent dans les mutations du gène *NR2E3*, ou le staphylome postérieur dans le cadre de la mutation c.886 A>G du gène *RHO*, mais aussi réaliser une description phénotypique pour la mutation c.491 C>T du même gène.

Le faible effectif retrouvé pour certains gènes n'a pas permis de dégager une cinétique d'évolution particulière, néanmoins il ressort que les atteintes liées au gène *RHO* sont plus sévères car plus précoces que celles liées au gène *NR2E3*.

Des études incluant un plus grand nombre de patients, idéalement multicentriques, seraient idéales bien que l'hétérogénéité du suivi et le caractère lent de l'évolution de la maladie soient un frein.

Bibliographie

- [1] « RetNet: Summaries ». <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#B-diseases>
- [2] S. K. Verbakel *et al.*, « Non-syndromic retinitis pigmentosa », *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 66, p. 157-186, 2018, doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.005.
- [3] « Membrane morphogenesis in retinal rod outer segments: inhibition by tunicamycin », *J. Cell Biol.*, vol. 100, n° 2, p. 574-587, févr. 1985.
- [4] C.-J. Jeon, E. Strettoi, et R. H. Masland, « The Major Cell Populations of the Mouse Retina », *J. Neurosci.*, vol. 18, n° 21, p. 8936-8946, nov. 1998, doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-21-08936.1998.
- [5] C. A. Curcio, C. L. Millican, K. A. Allen, et R. E. Kalina, « Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 34, n° 12, p. 3278-3296, nov. 1993.
- [6] J. Hatakeyama et R. Kageyama, « Retinal cell fate determination and bHLH factors », *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 15, n° 1, p. 83-89, févr. 2004, doi: 10.1016/j.semcd.2003.09.005.
- [7] Rodieck, R. W. *La vision.* (De Boeck, 2003).
- [8] S. Tachibanaki, Y. Shimauchi-Matsukawa, D. Arinobu, et S. Kawamura, « Molecular Mechanisms Characterizing Cone Photoresponses† », *Photochem. Photobiol.*, vol. 83, n° 1, p. 19-26, 2007, doi: 10.1562/2006-02-28-IR-823.
- [9] S. Kawamura et S. Tachibanaki, « Rod and cone photoreceptors: molecular basis of the difference in their physiology », *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, vol. 150, n° 4, p. 369-377, août 2008, doi: 10.1016/j.cbpa.2008.04.600.
- [10] N. Buzhynskyy, C. Salesse, et S. Scheuring, « Rhodopsin is spatially heterogeneously distributed in rod outer segment disk membranes », *J. Mol. Recognit.*, vol. 24, n° 3, p. 483-489, 2011, doi: 10.1002/jmr.1086.
- [11] Y. Shichida et T. Matsuyama, « Evolution of opsins and phototransduction », *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 364, n° 1531, p. 2881-2895, oct. 2009, doi: 10.1098/rstb.2009.0051.
- [12] C. Salesse, « Physiologie du signal visuel rétinien : de la phototransduction jusqu'au cycle visuel », *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 40, n° 3, p. 239-250, mars 2017, doi: 10.1016/j.jfo.2016.12.006.
- [13] T. D. Lamb et E. N. Pugh, « Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration the proctor lecture », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 47, n° 12, p. 5137-5152, déc. 2006, doi: 10.1167/iovs.06-0849.

- [14] H. Kühn, S. W. Hall, et U. Wilden, « Light-induced binding of 48-kDa protein to photoreceptor membranes is highly enhanced by phosphorylation of rhodopsin », *FEBS Lett.*, vol. 176, n° 2, p. 473-478, oct. 1984, doi: 10.1016/0014-5793(84)81221-1.
- [15] R. J. Perry et P. A. McNaughton, « Response properties of cones from the retina of the tiger salamander », *J. Physiol.*, vol. 433, p. 561-587, févr. 1991, doi: 10.1113/jphysiol.1991.sp018444.
- [16] N. Kawakami et S. Kawamura, « Difference in the gain in the phototransduction cascade between rods and cones in carp », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 34, n° 44, p. 14682-14686, oct. 2014, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3389-14.2014.
- [17] S. Tachibanaki, D. Arinobu, Y. Shimauchi-Matsukawa, S. Tsushima, et S. Kawamura, « Highly effective phosphorylation by G protein-coupled receptor kinase 7 of light-activated visual pigment in cones », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, n° 26, p. 9329-9334, juin 2005, doi: 10.1073/pnas.0501875102.
- [18] S. Tachibanaki, S.-I. Yonetsu, S. Fukaya, Y. Koshitani, et S. Kawamura, « Low activation and fast inactivation of transducin in carp cones », *J. Biol. Chem.*, vol. 287, n° 49, p. 41186-41194, nov. 2012, doi: 10.1074/jbc.M112.403717.
- [19] N. Takemoto, S. Tachibanaki, et S. Kawamura, « High cGMP synthetic activity in carp cones », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, n° 28, p. 11788-11793, juill. 2009, doi: 10.1073/pnas.0812781106.
- [20] J. C. Saari, « Regeneration of 11-cis-Retinal in Visual Systems with Monostable and Bistable Visual Pigments », in *Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases*, T. Furukawa, J. B. Hurley, et S. Kawamura, Éd. Tokyo: Springer Japan, 2014, p. 47-71.
- [21] S. P. Daiger, S. J. Bowne, et L. S. Sullivan, « Genes and Mutations Causing Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 5, n° 10, oct. 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a017129.
- [22] D. T. Hartong, E. L. Berson, et T. P. Dryja, « Retinitis pigmentosa », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 368, n° 9549, p. 1795-1809, nov. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69740-7.
- [23] B. Bocquet *et al.*, « Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management », *Ophthalmic Epidemiol.*, vol. 20, n° 1, p. 13-25, 2013, doi: 10.3109/09286586.2012.737890.
- [24] M. Haim, « Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark », *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.*, n° 233, p. 1-34, 2002, doi: 10.1046/j.1395-3907.2002.00001.x.

- [25] A. Baracca *et al.*, « Biochemical phenotypes associated with the mitochondrial ATP6 gene mutations at nt8993 », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.*, vol. 1767, n° 7, p. 913-919, juill. 2007, doi: 10.1016/j.bbabi.2007.05.005.
- [26] P. Da Pozzo *et al.*, « A novel mutation in the mitochondrial tRNA^{Pro} gene associated with late-onset ataxia, retinitis pigmentosa, deafness, leukoencephalopathy and complex I deficiency », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 17, n° 8, p. 1092-1096, août 2009, doi: 10.1038/ejhg.2009.12.
- [27] A. H. Milam, Z. Y. Li, A. V. Cideciyan, et S. G. Jacobson, « Clinicopathologic effects of the Q64ter rhodopsin mutation in retinitis pigmentosa », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 37, n° 5, p. 753-765, avr. 1996.
- [28] J. R. Heckenlively, J. A. Rodriguez, et S. P. Daiger, « Autosomal dominant sectoral retinitis pigmentosa. Two families with transversion mutation in codon 23 of rhodopsin », *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960*, vol. 109, n° 1, p. 84-91, janv. 1991, doi: 10.1001/archoph.1991.01080010086038.
- [29] D. J. Roof, M. Adamian, et A. Hayes, « Rhodopsin accumulation at abnormal sites in retinas of mice with a human P23H rhodopsin transgene », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 35, n° 12, p. 4049-4062, nov. 1994.
- [30] Z. Y. Li, S. G. Jacobson, et A. H. Milam, « Autosomal dominant retinitis pigmentosa caused by the threonine-17-methionine rhodopsin mutation: retinal histopathology and immunocytochemistry », *Exp. Eye Res.*, vol. 58, n° 4, p. 397-408, avr. 1994, doi: 10.1006/exer.1994.1032.
- [31] G. Clarke *et al.*, « A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations », *Nature*, vol. 406, n° 6792, p. 195-199, juill. 2000, doi: 10.1038/35018098.
- [32] G. Clarke, C. J. Lumsden, et R. R. McInnes, « Inherited neurodegenerative diseases: the one-hit model of neurodegeneration », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 10, n° 20, p. 2269-2275, oct. 2001, doi: 10.1093/hmg/10.20.2269.
- [33] L. R. Pacione, M. J. Szego, S. Ikeda, P. M. Nishina, et R. R. McInnes, « Progress toward understanding the genetic and biochemical mechanisms of inherited photoreceptor degenerations », *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 26, p. 657-700, 2003, doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131416.
- [34] Z. Y. Li, D. E. Possin, et A. H. Milam, « Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa », *Ophthalmology*, vol. 102, n° 5, p. 805-816, mai 1995, doi: 10.1016/s0161-6420(95)30953-0.
- [35] A. J. Eisenfeld, A. H. Bunt-Milam, et P. V. Sarthy, « Müller cell expression of glial fibrillary acidic protein after genetic and experimental photoreceptor degeneration in the rat retina », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 25, n° 11, p. 1321-1328, nov. 1984.

- [36] R. B. Szamier, « Ultrastructure of the preretinal membrane in retinitis pigmentosa », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 21, n° 2, p. 227-236, août 1981.
- [37] J. L. Stone, W. E. Barlow, M. S. Humayun, E. de Juan, et A. H. Milam, « Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa », *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960*, vol. 110, n° 11, p. 1634-1639, nov. 1992, doi: 10.1001/archopht.1992.01080230134038.
- [38] J. E. Grunwald, A. M. Maguire, et J. Dupont, « Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 122, n° 4, p. 502-508, oct. 1996, doi: 10.1016/s0002-9394(14)72109-9.
- [39] E. Kan, T. Yilmaz, O. Aydemir, M. Güler, et J. Kurt, « Coats-like retinitis pigmentosa: Reports of three cases », *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ*, vol. 1, n° 2, p. 193-198, juin 2007.
- [40] N. M. Bressler et E. S. Gragoudas, « Retinitis pigmentosa and retinal neovascularization », *Ophthalmology*, vol. 94, n° 7, p. 895, juill. 1987, doi: 10.1016/s0161-6420(87)33549-3.
- [41] T. TANINO et N. Ohba, « Studies on pigmentary retinal dystrophy-1-Age of onset of subjective symptom and the mode of inheritance », *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 20, n° 4, p. p474-481, 1976.
- [42] S. J. Ryan, « Retinitis pigmentosa and allied disorders », in *Retina*, 5th ed., vol. 2, London: Saunders/Elsevier, 2013, p. 761-835.
- [43] R. W. Massof, D. Finkelstein, S. J. Starr, K. R. Kenyon, J. A. Fleischman, et I. H. Maumenee, « Bilateral symmetry of vision disorders in typical retinitis pigmentosa. », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 63, n° 2, p. 90-96, févr. 1979, doi: 10.1136/bjo.63.2.90.
- [44] S. Grover *et al.*, « Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa at age 45 years or older », *Ophthalmology*, vol. 106, n° 9, p. 1780-1785, sept. 1999, doi: 10.1016/S0161-6420(99)90342-1.
- [45] J. Heckenlively, « The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 93, n° 6, p. 733-738, juin 1982, doi: 10.1016/0002-9394(82)90469-x.
- [46] E. L. Berson, M. A. Sandberg, B. Rosner, D. G. Birch, et A. H. Hanson, « Natural Course of Retinitis Pigmentosa Over a Three-Year Interval », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 99, n° 3, p. 240-251, mars 1985, doi: 10.1016/0002-9394(85)90351-4.
- [47] I. Meunier, « Rétinites pigmentaires », in *Hérédodégénérescences rétiniennes*, vol. 2, 8 vol., Paris: Medecine Sciences Publications Lavoisier, 2012, p. 128-165.

- [48] C. P. Hamel *et al.*, « [Molecular genetics of pigmentary retinopathies: identification of mutations in CHM, RDS, RHO, RPE65, USH2A and XLR51 genes] », *J. Fr. Ophthalmol.*, vol. 23, n° 10, p. 985-995, déc. 2000.
- [49] A. G. Robson *et al.*, « Serial imaging and structure-function correlates of high-density rings of fundus autofluorescence in retinitis pigmentosa », *Retina Phila. Pa.*, vol. 31, n° 8, p. 1670-1679, sept. 2011, doi: 10.1097/IAE.0b013e318206d155.
- [50] P. Escher, V. Vaclavik, F. L. Munier, et H. V. Tran, « Presence of a Triple Concentric Autofluorescence Ring in NR2E3 -p.G56R-Linked Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa (ADRP) », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 57, n° 4, p. 2001, avr. 2016, doi: 10.1167/iovs.16-19459.
- [51] « ISCEV - Misc ». <https://iscev.wildapricot.org/misc/#miscGuide2procedures> (consulté le mai 02, 2020).
- [52] E. L. Berson, « Retinitis pigmentosa. The Friedenwald Lecture. », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 34, n° 5, p. 1659-1676, avr. 1993.
- [53] M. Hajali, G. A. Fishman, et R. J. Anderson, « The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 92, n° 8, p. 1065-1068, août 2008, doi: 10.1136/bjo.2008.138560.
- [54] S. Strong, G. Liew, et M. Michaelides, « Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 101, n° 1, p. 31-37, janv. 2017, doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309376.
- [55] H. P. N. Scholl *et al.*, « Emerging therapies for inherited retinal degeneration », *Sci. Transl. Med.*, vol. 8, n° 368, p. 368rv6, 07 2016, doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2838.
- [56] L. Ziccardi *et al.*, « Gene Therapy in Retinal Dystrophies », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, n° 22, nov. 2019, doi: 10.3390/ijms20225722.
- [57] T. Kafri, D. Morgan, T. Krahl, N. Sarvetnick, L. Sherman, et I. Verma, « Cellular immune response to adenoviral vector infected cells does not require de novo viral gene expression: implications for gene therapy », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, n° 19, p. 11377-11382, sept. 1998, doi: 10.1073/pnas.95.19.11377.
- [58] K. P. Greenberg, E. S. Lee, D. V. Schaffer, et J. G. Flannery, « Gene delivery to the retina using lentiviral vectors », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 572, p. 255-266, 2006, doi: 10.1007/0-387-32442-9_36.
- [59] J. Vargas, G. L. Gusella, V. Najfeld, M. E. Klotman, et A. Cara, « Novel integrase-defective lentiviral episomal vectors for gene transfer », *Hum. Gene Ther.*, vol. 15, n° 4, p. 361-372, avr. 2004, doi: 10.1089/104303404322959515.

- [60] S. M. Cashman, S. L. Sadowski, D. J. Morris, J. Frederick, et R. Kumar-Singh, « Intercellular trafficking of adenovirus-delivered HSV VP22 from the retinal pigment epithelium to the photoreceptors--implications for gene therapy », *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.*, vol. 6, n° 6, p. 813-823, déc. 2002, doi: 10.1006/mthe.2002.0806.
- [61] I. Trapani, « Adeno-Associated Viral Vectors as a Tool for Large Gene Delivery to the Retina », *Genes*, vol. 10, n° 4, 09 2019, doi: 10.3390/genes10040287.
- [62] S. M. Conley, X. Cai, et M. I. Naash, « Nonviral ocular gene therapy: assessment and future directions », *Curr. Opin. Mol. Ther.*, vol. 10, n° 5, p. 456-463, oct. 2008.
- [63] M. Diakatou, G. Manes, B. Bocquet, I. Meunier, et V. Kalatzis, « Genome Editing as a Treatment for the Most Prevalent Causative Genes of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, n° 10, mai 2019, doi: 10.3390/ijms20102542.
- [64] A. Auricchio, A. J. Smith, et R. R. Ali, « The Future Looks Brighter After 25 Years of Retinal Gene Therapy », *Hum. Gene Ther.*, vol. 28, n° 11, p. 982-987, 2017, doi: 10.1089/hum.2017.164.
- [65] S. Russell *et al.*, « Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 390, n° 10097, p. 849-860, août 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8.
- [66] A. C. Komor, A. H. Badran, et D. R. Liu, « CRISPR-Based Technologies for the Manipulation of Eukaryotic Genomes », *Cell*, vol. 169, n° 3, p. 559, 20 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.04.005.
- [67] K. Suzuki *et al.*, « In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration », *Nature*, vol. 540, n° 7631, p. 144-149, 01 2016, doi: 10.1038/nature20565.
- [68] K. E. Talcott *et al.*, « Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 52, n° 5, p. 2219-2226, avr. 2011, doi: 10.1167/iovs.10-6479.
- [69] J.-A. Sahel et T. Lévillard, « Maintaining Cone Function in Rod-Cone Dystrophies », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 1074, p. 499-509, 2018, doi: 10.1007/978-3-319-75402-4_62.
- [70] A. Maeda, M. Mandai, et M. Takahashi, « Gene and Induced Pluripotent Stem Cell Therapy for Retinal Diseases », *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, vol. 20, p. 201-216, 31 2019, doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015043.
- [71] L. da Cruz *et al.*, « The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 97, n° 5, p. 632-636, mai 2013, doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-

301525.

[72] W. K. Song *et al.*, « Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients », *Stem Cell Rep.*, vol. 4, n° 5, p. 860-872, mai 2015, doi: 10.1016/j.stemcr.2015.04.005.

[73] Y. Liu *et al.*, « Long-term safety of human retinal progenitor cell transplantation in retinitis pigmentosa patients », *Stem Cell Res. Ther.*, vol. 8, n° 1, p. 209, 29 2017, doi: 10.1186/s13287-017-0661-8.

[74] M. S. Singh *et al.*, « Reversal of end-stage retinal degeneration and restoration of visual function by photoreceptor transplantation », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 110, n° 3, p. 1101-1106, janv. 2013, doi: 10.1073/pnas.1119416110.

[75] H. Jackson, D. Garway-Heath, P. Rosen, A. Bird, et S. Tuft, « Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 85, n° 8, p. 936-938, août 2001, doi: 10.1136/bjo.85.8.936.

[76] Q. Huang, R. Chen, X. Lin, et Z. Xiang, « Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: A meta-analysis », *PLoS One*, vol. 12, n° 10, p. e0186180, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0186180.

[77] L. J. Chen *et al.*, « Compound Heterozygosity of Two Novel Truncation Mutations in RP1 Causing Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 51, n° 4, p. 2236-2242, avr. 2010, doi: 10.1167/iovs.09-4437.

[78] I. Audo *et al.*, « Prevalence and novelty of PRPF31 mutations in French autosomal dominant rod-cone dystrophy patients and a review of published reports », *BMC Med. Genet.*, vol. 11, p. 145, oct. 2010, doi: 10.1186/1471-2350-11-145.

[79] S. Richards *et al.*, « Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology », *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, vol. 17, n° 5, p. 405-424, mai 2015, doi: 10.1038/gim.2015.30.

[80] W. Berger, B. Kloeckener-Gruissem, et J. Neidhardt, « The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases », *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 29, n° 5, p. 335-375, sept. 2010, doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.004.

[81] L. Yuan, M. Kawada, N. Havlioglu, H. Tang, et J. Y. Wu, « Mutations in PRPF31 Inhibit Pre-mRNA Splicing of Rhodopsin Gene and Cause Apoptosis of Retinal Cells », *J. Neurosci.*, vol. 25, n° 3, p. 748-757, janv. 2005, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2399-04.2005.

[82] T. Rio Frio, N. M. Wade, A. Ransijn, E. L. Berson, J. S. Beckmann, et C. Rivolta, « Premature termination codons in PRPF31 cause retinitis pigmentosa via

haploinsufficiency due to nonsense-mediated mRNA decay », *J. Clin. Invest.*, vol. 118, n° 4, p. 1519-1531, avr. 2008, doi: 10.1172/JCI34211.

[83] H. F. Mendes, J. van der Spuy, J. P. Chapple, et M. E. Cheetham, « Mechanisms of cell death in rhodopsin retinitis pigmentosa: implications for therapy », *Trends Mol. Med.*, vol. 11, n° 4, p. 177-185, avr. 2005, doi: 10.1016/j.molmed.2005.02.007.

[84] M. E. Pennesi *et al.*, « Results at 5 Years After Gene Therapy for RPE65-Deficient Retinal Dystrophy », *Hum. Gene Ther.*, vol. 29, n° 12, p. 1428-1437, déc. 2018, doi: 10.1089/hum.2018.014.

[85] R. G. Weleber *et al.*, « Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy », *Ophthalmology*, vol. 123, n° 7, p. 1606-1620, 2016, doi: 10.1016/j.opthta.2016.03.003.

[86] C. P. Hamel, « Gene discovery and prevalence in inherited retinal dystrophies », *C. R. Biol.*, vol. 337, n° 3, p. 160-166, mars 2014, doi: 10.1016/j.crvl.2013.12.001.

[87] J. Birtel *et al.*, « Next-generation sequencing identifies unexpected genotype-phenotype correlations in patients with retinitis pigmentosa », *PLOS ONE*, vol. 13, n° 12, p. e0207958, déc. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0207958.

[88] T. P. Dryja *et al.*, « A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa », *Nature*, vol. 343, n° 6256, p. 364-366, janv. 1990, doi: 10.1038/343364a0.

[89] C. H. Sung *et al.*, « Rhodopsin mutations in autosomal dominant retinitis pigmentosa », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 88, n° 15, p. 6481-6485, août 1991, doi: 10.1073/pnas.88.15.6481.

[90] H. Kawano *et al.*, « [A study on the rhodopsin gene in Japanese retinitis pigmentosa--screening of mutation by restriction endonucleases and frequencies of DNA polymorphisms] », *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, vol. 99, n° 10, p. 1151-1157, oct. 1995.

[91] W. M. Chan *et al.*, « Rhodopsin mutations in Chinese patients with retinitis pigmentosa », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 85, n° 9, p. 1046-1048, sept. 2001, doi: 10.1136/bjo.85.9.1046.

[92] A. D. Briscoe, C. Gaur, et S. Kumar, « The spectrum of human rhodopsin disease mutations through the lens of interspecific variation », *Gene*, vol. 332, p. 107-118, mai 2004, doi: 10.1016/j.gene.2004.02.037.

[93] T. J. Keen *et al.*, « Autosomal dominant retinitis pigmentosa: four new mutations in rhodopsin, one of them in the retinal attachment site », *Genomics*, vol. 11, n° 1, p. 199-205, sept. 1991, doi: 10.1016/0888-7543(91)90119-y.

- [94] P. R. Robinson, G. B. Cohen, E. A. Zhukovsky, et D. D. Oprian, « Constitutively active mutants of rhodopsin », *Neuron*, vol. 9, n° 4, p. 719-725, oct. 1992, doi: 10.1016/0896-6273(92)90034-b.
- [95] V. M. Smirnov, C. Marks, I. Drumare, S. Defoort-Dhellemmes, et C.-M. Dhaenens, « Severe retinitis pigmentosa with posterior staphyloma in a family with c.886C>A p.(Lys296Glu) RHO mutation », *Ophthalmic Genet.*, vol. 40, n° 4, p. 365-368, juill. 2019, doi: 10.1080/13816810.2019.1655771.
- [96] L. El Matri *et al.*, « Posterior staphylomas in non-highly myopic eyes with retinitis pigmentosa », *Int. Ophthalmol.*, mai 2020, doi: 10.1007/s10792-020-01396-3.
- [97] X. Xu *et al.*, « POSTERIOR STAPHYLOMAS IN EYES WITH RETINITIS PIGMENTOSA WITHOUT HIGH MYOPIA », *Retina Phila. Pa*, vol. 39, n° 7, p. 1299-1304, juill. 2019, doi: 10.1097/IAE.0000000000002180.
- [98] A. O. Khan, T. Eisenberger, K. Nagel-Wolfrum, U. Wolfrum, et H. J. Bolz, « C21orf2 is mutated in recessive early-onset retinal dystrophy with macular staphyloma and encodes a protein that localises to the photoreceptor primary cilium », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 99, n° 12, p. 1725-1731, déc. 2015, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307277.
- [99] C. Toma *et al.*, « Macular staphyloma in patients affected by Joubert syndrome with retinal dystrophy: a new finding detected by SD-OCT », *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.*, vol. 137, n° 1, p. 25-36, 2018, doi: 10.1007/s10633-018-9646-x.
- [100] S. Fuchs *et al.*, « Three novel rhodopsin mutations (C110F, L131P, A164V) in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 3, n° 7, p. 1203, juill. 1994, doi: 10.1093/hmg/3.7.1203.
- [101] I. Martin-Merida *et al.*, « Toward the Mutational Landscape of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa: A Comprehensive Analysis of 258 Spanish Families », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 59, n° 6, p. 2345-2354, 01 2018, doi: 10.1167/iovs.18-23854.
- [102] F. Blanco-Kelly *et al.*, « Dominant Retinitis Pigmentosa, p.Gly56Arg Mutation in NR2E3: Phenotype in a Large Cohort of 24 Cases », *PLOS ONE*, vol. 11, n° 2, p. e0149473, févr. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0149473.
- [103] D. F. Schorderet et P. Escher, « NR2E3 mutations in enhanced S-cone sensitivity syndrome (ESCS), Goldmann-Favre syndrome (GFS), clumped pigmentary retinal degeneration (CPRD), and retinitis pigmentosa (RP) », *Hum. Mutat.*, vol. 30, n° 11, p. 1475-1485, nov. 2009, doi: 10.1002/humu.21096.
- [104] C. Ziviello *et al.*, « Molecular genetics of autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP): a comprehensive study of 43 Italian families », *J. Med. Genet.*, vol. 42, n° 7, p. e47, juill. 2005, doi: 10.1136/jmg.2005.031682.

- [105] G. Manes *et al.*, « High prevalence of PRPH2 in autosomal dominant retinitis pigmentosa in France and characterization of biochemical and clinical features », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 159, n° 2, p. 302-314, févr. 2015, doi: 10.1016/j.ajo.2014.10.033.
- [106] C. Van Cauwenbergh *et al.*, « Mutations in Splicing Factor Genes Are a Major Cause of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa in Belgian Families », *PLoS One*, vol. 12, n° 1, p. e0170038, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0170038.
- [107] L. Huang *et al.*, « Mutation screening in genes known to be responsible for Retinitis Pigmentosa in 98 Small Han Chinese Families », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 1948, 16 2017, doi: 10.1038/s41598-017-00963-6.
- [108] A. M. Rose *et al.*, « Transcriptional regulation of PRPF31 gene expression by MSR1 repeat elements causes incomplete penetrance in retinitis pigmentosa », *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 19450, janv. 2016, doi: 10.1038/srep19450.
- [109] R. G. Coussa *et al.*, « Genotype and Phenotype Studies in Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa (adRP) of the French Canadian Founder Population », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 56, n° 13, p. 8297, déc. 2015, doi: 10.1167/iovs.15-17104.
- [110] K. Nowomiejska, A. Brzozowska, T. Zarnowski, R. Rejdak, R. G. Weleber, et U. Schiefer, « Variability in Isopter Position and Fatigue during Semi-Automated Kinetic Perimetry », *Ophthalmologica*, vol. 227, n° 3, p. 166-172, 2012, doi: 10.1159/000333821.
- [111] K. Ratnam, J. Carroll, T. C. Porco, J. L. Duncan, et A. Roorda, « Relationship between foveal cone structure and clinical measures of visual function in patients with inherited retinal degenerations », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 54, n° 8, p. 5836-5847, août 2013, doi: 10.1167/iovs.13-12557.
- [112] M. Alnawaiseh, F. Schubert, P. Heiduschka, et N. Eter, « OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH RETINITIS PIGMENTOSA », *Retina Phila. Pa*, vol. 39, n° 1, p. 210-217, janv. 2019, doi: 10.1097/IAE.000000000000190.

AUTEUR : Nom : TALBI

Prénom : Farah

Date de soutenance : 08 juillet 2020

Titre de la thèse : Corrélation génotype phénotype des rétinites pigmentaires autosomiques dominantes non syndromiques

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : Médecine
d'Ophtalmologie

DES + spécialité : DES

Mots-clés : rétinite pigmentaire, génétique

Résumé :

Contexte : La rétinite pigmentaire (RP, *rod cone dystrophy*) est la plus fréquente des dystrophies rétinienne héréditaires, caractérisée par une dégénérescence progressive des bâtonnets et aboutissant *in fine* à la cécité. A ce jour, une trentaine de gènes ont été identifiés comme responsables de RP autosomique dominante (AdRP). Avec l'émergence de nouvelles pistes thérapeutiques, une caractérisation précise des gènes impliqués semble nécessaire. L'objectif de cette étude était d'étudier la répartition des gènes au sein de la population et d'étudier les phénotypes associés dans la région.

Matériel et méthodes : Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de 98 patients suivis dans le service des explorations de la vision et neuro-ophtalmologie de Lille. Les analyses de biologie moléculaire étaient réalisées par séquençage haut-débit sur un panel comprenant 18 gènes prédéfinis. Les caractéristiques cliniques concernant l'acuité visuelle, le champ visuel statique et binoculaire, le statut cristallinien, l'aspect du fond d'œil, l'autofluorescence, la tomographie en cohérence optique ainsi que les données de l'électrorétinogramme ont été étudiées.

Résultats : La mutation causale était retrouvée chez 83 patients (84,7%). Six gènes connus pour être responsables d'AdRP. 51 patients (52%) avaient une mutation du gène *RHO*, 14 (14,3%) une mutation de *NR2E3*, 9 (9,2%) une mutation de *PRPH2*, 3 (3%) une mutation de *PRPF31* et un patient (1%) une mutation de *PRPF8*. Certains phénotypes particuliers ont pu être mis en évidence, comme la présence d'un staphylome postérieur chez les patients porteurs de la mutation c.886A>G du gène *RHO*, une répartition périmaculaire du pigment avec la mutation c.491C>T du gène *RHO* ou la présence d'un triple anneau hyperautofluorescent avec le gène *NR2E3*. La sévérité de l'atteinte était plus importante chez les patients ayant une mutation de *RHO* comparativement à ceux ayant une mutation de *NR2E3*, avec une cécité légale et un taux d'incapacité supérieur à 50% au champ visuel binoculaire atteints à un âge significativement plus jeune.

Conclusion : Le taux de détection des mutations causales est important dans notre cohorte. La caractérisation phénotypique des AdRP est complexe du fait des nombreux gènes impliqués. Nos observations sont importantes afin d'élargir la compréhension actuelle du spectre génotypique et phénotypique de la RP et de documenter le patrimoine génétique de notre population.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean François ROULAND

Asseseurs : Professeur Pierre LABALETTE, Docteur Claire Marie DHAENENS

Directeur de thèse : Docteur Vasily SMIRNOV

