

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractérisation clinique et électrophysiologique du syndrome de
Usher dans une population pédiatrique et prise en charge
diagnostique**

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2021 à 14h
au Pôle Recherche
par **Mélanie NHAM**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Professeur Isabelle AUDO

Madame le Docteur Isabelle FAJARDY

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Isabelle DRUMARE

Avertissement

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ASO: Antisens oligonucleotide, oligonucléotide antisens

CV: champ visuel

dB: Décibel

DMC: Déficit moyen corrigé

EPR: Epithélium pigmentaire rétinien

ERG: électrorétinogramme

ET: écart-type

GDP: Guanosine diphosphate

GMPc: Guanosine monophosphate cyclique

GTP: Guanosine triphosphate

IQR: écart interquartile

Jonction IS/OS: *inner segment/outer segment*

MII: Métarhodopsine II

NGS: Next-generation sequencing

OCT: Optic coherence tomography, tomographie en cohérence optique

OMS: Organisation mondiale de la Santé

PDE: Phosphodiesterase 6

RDH: Rétinol déshydrogénase

TGF: Transforming growth factor

TRID: Translational read-through inducing drugs

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VSI: variant de signification indéterminée

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	7
INTRODUCTION	9
I. RETINE HUMAINE ET VISION	10
A. Anatomie de la rétine humaine	10
1. Généralités	10
2. Embryologie de la rétine	10
3. Anatomie macroscopique	13
4. Vascularisation de la rétine	15
5. Anatomie microscopique	16
a. Rétine interne	17
1. Les photorécepteurs	19
2. Les cellules gliales de la rétine	20
3. Autres cellules	21
b. Rétine externe	21
B. Physiologie de la rétine	23
1. Cônes et bâtonnets	24
2. La phototransduction visuelle	30
3. L'inactivation de la phototransduction visuelle	32
4. Cycle visuel des rétinoïdes	34
II. SYNDROME DE USHER	37
A. Généralités	37
1. Historique	37
2. Epidémiologie	37
B. Atteinte rétinienne	37
1. Dystrophies rétiniennes	37
2. Dystrophies bâtonnet-cône (anciennement rétinite pigmentaire)	38
3. Physiopathologie	39
4. Clinique des dystrophies rétiniennes bâtonnet-cône	41
a. Signes fonctionnels	42
b. Signes cliniques	43
c. Complications	47
5. Formes cliniques	48
a. Selon l'âge de début	48
b. Selon le mode de transmission	49

c.	Selon l'aspect au fond d'oeil	49
d.	Les formes syndromiques	50
6.	Diagnostics différentiels	51
7.	Diagnostic	52
a.	Imagerie	52
b.	Champ visuel	54
c.	Vision des couleurs	54
d.	Electrophysiologie	55
	C. Atteinte auditive: surdité de perception	55
	D. Formes cliniques du syndrome de Usher	59
	E. Génétique du syndrome de Usher	62
1.	Analyse de biologie moléculaire	62
a.	Le séquençage haut-débit	63
b.	Stratégie d'analyse des variants	65
2.	Génétique du syndrome de Usher	67
a.	Gènes impliqués dans le syndrome de Usher	69
b.	Rôle des protéines	72
1.	Usher de type 1	73
2.	Usher de type 2	75
3.	Usher de type 3	76
4.	Le cas particulier de PDZD7	76
3.	Corrélation génotype-phénotype	76
	F. Prise en charge et perspectives thérapeutiques	78
1.	Prise en charge non spécifique au gène	78
a.	Prise en charge non ophtalmologique	78
b.	Prise en charge ophtalmologique	79
2.	Prise en charge spécifique au gène	80
a.	Vecteurs viraux	81
b.	Edition génomique	81
c.	TRID (Translational read-through inducing drugs)	82
d.	Les oligonucléotides antisens (Antisens oligonucleotides, ASOs)	82
III.	OBJECTIFS DU TRAVAIL	84
IV.	MATERIEL ET METHODES	85
A.	Sélection des patients	85
B.	Recueil des données	87
C.	Méthodologie	89
1.	Examen clinique et examens complémentaires	89
2.	Électrorétinogramme (ERG)	90
3.	Génotypage des mutations	92
4.	Analyse statistique	93
IV.	RÉSULTATS	94

A. Caractéristiques des patients	94
1. Caractéristiques générales de la population étudiée	94
2. Caractéristiques fonctionnelles	99
3. Données génétiques	102
4. Caractéristiques cliniques	106
5. Données électrophysiologiques et anatomiques	108
B. Etude complémentaire du gène MYO7A	112
C. Cas cliniques	117
1. Cas 1	118
2. Cas 2	121
3. Cas 3	126
IV. DISCUSSION	131
A. Caractéristiques générales	131
B. Caractéristiques fonctionnelles	133
C. Données génétiques	136
D. Caractéristiques cliniques	137
E. Caractéristiques anatomiques et électrophysiologiques	139
F. MYO7A	145
G. Prise en charge diagnostique chez l'enfant	149
1. En cas de suspicion de syndrome Usher	149
2. En cas de syndrome de Usher confirmé cliniquement	158
H. Limites et perspectives de l'étude	161
CONCLUSION	162
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	163

RÉSUMÉ

Contexte: Le syndrome de Usher est une maladie héréditaire rare, représentant la principale cause de rétinite pigmentaire syndromique. Il est caractérisé par une hétérogénéité génétique et phénotypique, dont les différentes formes cliniques sont bien décrites dans la littérature. Le diagnostic clinique est souvent aisé chez l'adulte, cependant la population pédiatrique et ses problématiques spécifiques ont été moins étudiées. L'objectif de ce travail est de mettre en évidence les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques permettant d'orienter le diagnostic et une conduite à tenir diagnostique dans une population pédiatrique.

Matériel et méthodes: Cette étude rétrospective, monocentrique et observationnelle porte sur 46 patients ayant bénéficié d'un bilan à la recherche d'un syndrome de Usher dans le service des Explorations Fonctionnelles de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie entre janvier 2001 et avril 2021 du fait des caractéristiques de la surdité, de leur histoire familiale ou des résultats de biologie moléculaire. Les caractéristiques fonctionnelles (présence et âge de surdité, héméralopie, troubles vestibulaires, âge de marche), cliniques (acuité visuelle, aspect du fond d'oeil, champ visuel, tomographie en cohérence optique, autofluorescence) et électrophysiologiques ont été étudiés.

Résultats: Parmi les 46 patients retenus, le bilan concluait à un syndrome de Usher de type 1 pour 10 enfants, et un syndrome de Usher de type 2 pour 13 enfants. Leurs caractéristiques ont été comparées aux 23 enfants non atteints à la recherche de différences significatives. Les enfants Usher présentaient une héméralopie dans

73,9% des cas, un rétrécissement du champ visuel cinétique ou statique dans 82,6% des cas, une altération des couches rétiniennes en tomographie en cohérence optique ou en autofluorescence dans 60,9% des cas dans les deux modalités. L'électrorétinogramme était altéré chez 95,6% des enfants Usher. Les données suggéraient également que la distinction entre les deux principales formes cliniques pouvait être orientée par certains signes cliniques: les troubles vestibulaires et âge d'acquisition de la marche, profondeur de la surdité, âge d'apparition de la rétinite pigmentaire, profondeur et âge d'altération de l'ERG.

Conclusion: L'étude des caractéristiques cliniques et électrophysiologiques a permis de mettre en évidence les critères orientant vers un syndrome de Usher, voire de distinguer les deux formes cliniques principales, bien que des cas atypiques puissent être retrouvés. Une conduite à tenir pratique a été proposée en cas d'une suspicion de syndrome de Usher chez l'enfant.

INTRODUCTION

Découvert pour la première fois par le Dr Albrecht von Graefe en 1858, le syndrome de Usher est une maladie héréditaire rare, de transmission autosomique récessive, représentant la principale cause de dystrophie rétinienne bâtonnet-cône syndromique. Il est caractérisé par l'association d'une surdité de perception et d'une rétinite pigmentaire respectivement par perte de cellules ciliées et de photorécepteurs.

Il est également l'objet d'une grande hétérogénéité sur le plan génétique comme phénotypique, pour lequel trois différentes formes cliniques sont distinguées. Le diagnostic clinique du syndrome de Usher est aisé à l'âge adulte, notamment devant une surdité connue depuis l'enfance (ou l'adolescence jusqu'à la deuxième décennie) et la présence de pigments ostéoblastiques au fond d'œil. Toutefois, l'atteinte rétinienne précoce dans les deux premières décennies de la vie dans les types 1 et 2 n'est pas toujours détectable d'emblée au fond d'œil. De plus, la distinction entre les deux principaux types est primordiale pour la prise en charge globale. Malgré les progrès de la biologie moléculaire, le bilan ophtalmologique précède souvent les données moléculaires dans la région lilloise, d'où l'importance de l'adapter afin d'orienter au mieux les jeunes patients.

Or, les données de la littérature sur la population pédiatrique atteinte du syndrome de Usher sont limitées, et aucun consensus n'a été adopté quant à la prise en charge diagnostique chez l'enfant suspect de syndrome de Usher. Nous nous sommes donc intéressés aux caractéristiques cliniques en faveur d'un syndrome de Usher et par extension permettant de distinguer les types 1 et 2 de cette pathologie, et d'évaluer la place de l'électrorétinogramme, examen clé pour le diagnostic des dystrophies rétiniennes.

I. RÉTINE ET VISION

A. Anatomie de la rétine chez l'homme [1]

L'œil correspond à un système optique permettant de la réception des signaux lumineux et leur transmission sous la forme d'un influx nerveux. Le stimulus lumineux, après avoir traversé les structures transparentes de l'œil, à savoir la cornée, l'humeur aqueuse, le cristallin et le vitré, atteint la rétine, unité fonctionnelle du système nerveux central où a lieu la conversion en un influx nerveux.

Cette dernière est composée de deux couches aux propriétés distinctes, la neurorétine (ou rétine neurosensorielle ou encore rétine neurale) et l'épithélium pigmentaire de la rétine.

1. Généralités

La rétine s'étend de la papille à l'ora serrata et est en rapport avec le vitré en interne et la choroïde en externe, laissant transparaître la vascularisation choroïdienne, d'où son aspect orangé.

Son épaisseur est variable en fonction de la localisation (100 µm en rétine périphérique, et pouvant atteindre 500 µm au niveau de la macula), discrètement plus épaisse en rétine nasale du fait d'une plus grande densité de bâtonnets.

Elle couvre près de 15 mm du diamètre interne de l'œil (22mm), occupant donc près de 72% de la surface du globe oculaire.

2. Embryologie de la rétine

L'ensemble des structures oculaires se développent à partir de trois tissus: le neuroectoderme, le mésenchyme et l'ectoderme.

La rétine provient quant à elle uniquement de l'ectoblaste d'origine neuroectodermique.

L'ébauche oculaire apparaît dès la fin de la gastrulation à J22 de développement, avec deux évaginations latérales du diencephale qui donnent les vésicules optiques, unies au tube neural par le pédicule optique. Ces vésicules mettent alors en contact le neuroépithélium encéphalique et l'ectoderme de la tête.

Un épaississement de l'ectoderme en découle: la placode cristallinienne. Elle se creuse et s'invagine pour former la vésicule cristallinienne entre la 4ème et la 8ème semaine de développement.

Dans le même temps, la vésicule optique se replie en doigt de gant, donnant les cupules optiques. Ces dernières sont constituées de deux feuillets: un feuillet externe qui formera la rétine pigmentaire lors de l'organogenèse, et le feuillet interne qui formera la neurorétine.

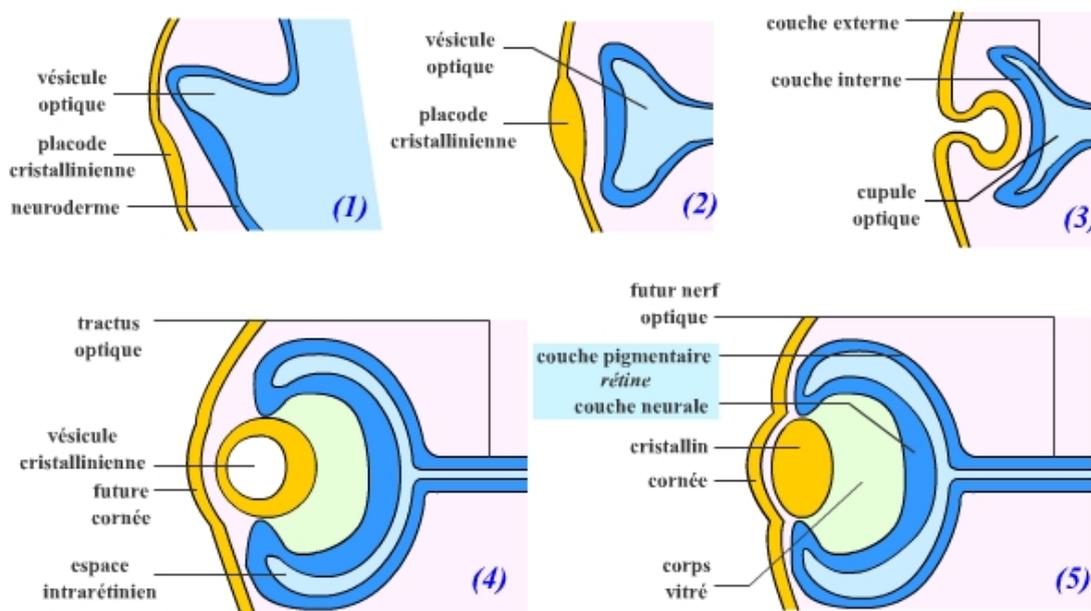


Fig 1: Schéma du développement embryologique oculaire

D'après Furelaud G. et Bonnet G., *L'oeil: structure, origines, propriétés physiques*

On distingue trois phases dans la différenciation de la rétine qui débute dès la 4ème semaine de développement:

- une phase de prolifération des précurseurs neuroectodermiques,
- une étape de migration des cellules
- et une étape de différenciation terminale.

Ainsi, les cellules précurseurs sont initialement situées dans la partie externe de la rétine au contact du futur épithélium pigmentaire. Elles migrent ensuite pour former les différentes couches cellulaires.

La première couche formée est celle des cellules ganglionnaires, puis les cellules horizontales, les cônes et les cellules amacrines, et enfin les bâtonnets, cellules bipolaires et les cellules gliales de Müller.

Enfin, la différenciation terminale permet la formation des synapses, ainsi que des articles internes puis externes de photorécepteurs.

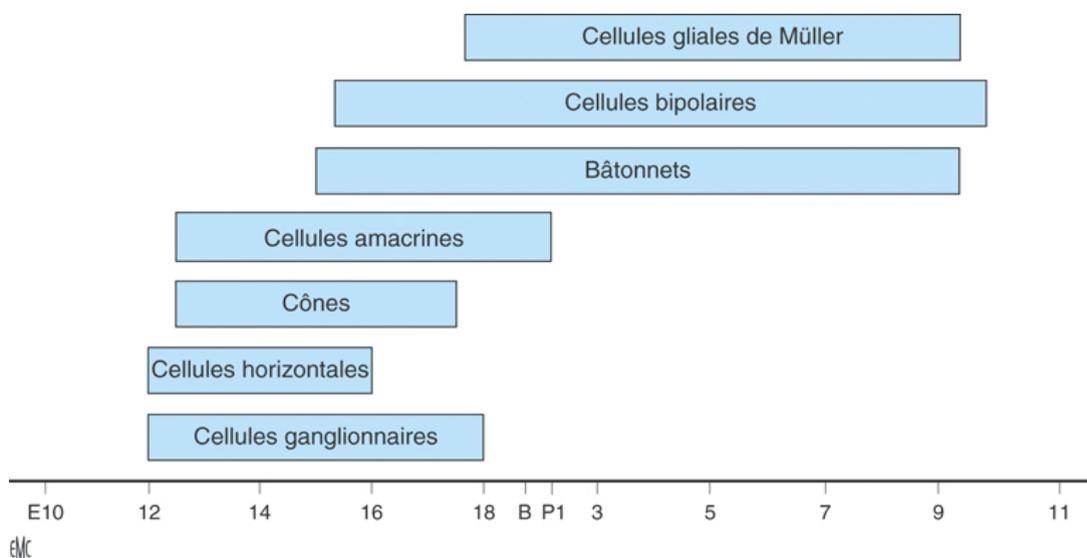


Fig 2: Développement des différents types cellulaires

E : âge embryonnaire (en jours) ; B : naissance ; P : âge après la naissance (en jours)

D'après Kageyama et al. 2003

La régulation du développement rétinien dépend de facteurs extrinsèques tels que les facteurs de croissance, et de facteurs intrinsèques aux progéniteurs, comme les facteurs de transcription. Ces régulateurs intrinsèques correspondent à des gènes basic helix-loop-helix (bHLH) [2], dont on distingue deux groupes: les répresseurs (Hes1, Hes5) qui inhibent la différenciation neuronale afin de maintenir une population de progéniteurs dans la rétine embryonnaire, et les activateurs (Mash1, Math5) qui au contraire sont impliqués dans la différenciation neuronale et la neurogenèse avec l'aide de gènes à homéodomaine spécifique à chaque type cellule rétinien.

Ainsi, chaque étape du développement est caractérisée par une combinaison particulière de facteurs de transcription, et propre au type cellulaire.

3. Anatomie macroscopique

D'un point de vue macroscopique, il est possible de diviser la rétine en deux régions: la rétine centrale et la rétine périphérique.

Rétine centrale:

- La macula est une zone de la rétine centrale mesurant 5.5 mm de diamètre, divisée en plusieurs zones concentriques autour d'une dépression

La fovéola est la zone la plus centrale avec l'umbo, fond de la dépression et son point central, de 0.35 mm de diamètre et représentant la partie la plus fine de la rétine, riche en pigments et en cônes.

La zone parafovéolaire de 500 µm entourant la fovéa est la plus épaisse de la rétine, du fait de la densité de cellules (ganglionnaires notamment)

La fovéa et la zone parafovéolaire sont dépourvues de vascularisation, délimitant la zone avasculaire centrale.

Enfin, la rétine s'amincit à nouveau dans la zone périfovéolaire d'1.5 mm de diamètre.

Rétine périphérique:

- La proche périphérie rétinienne s'étend sur 1.5 mm autour de la macula.
- Elle se prolonge par la moyenne périphérie rétinienne sur 3 mm.
- L'extrême périphérie sépare le reste de la rétine de l'ora serrata sur 10 mm en nasal et 16 mm en temporal. La base du vitré y est adhérente sur 2 à 6 mm, située à 5 mm du limbe (repère utilisé en chirurgie rétinienne).
- Ora serrata correspond à la limite antérieure de la rétine, où elle rejoint l'épithélium non pigmenté de la pars plana. C'est une zone dentelée, où les bâtonnets sont remplacés par des cônes altérés, et où la couche plexiforme externe disparaît, amenant les couches nucléaires à fusionner.

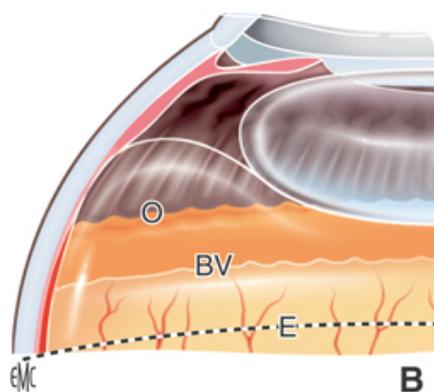


Fig 3: Rapports anatomiques de la rétine antérieure

O: ora serrata, BV: base du vitré (BV), E: équateur du globe oculaire

D'après Behar-Cohen et al.

La papille optique, correspondant à la tête du nerf optique, est de diamètre variable (en moyenne de 1.9 mm sur l'axe vertical et 1.7mm sur son axe horizontal, avec une surface moyenne de 2.7 mm²). Les vaisseaux rétiniens, artères et veines, en émergent.

4. Vascularisation de la rétine

La rétine est vascularisée par deux systèmes vasculaires: un réseau capillaire rétinien pour les couches rétiniennes internes, et un réseau choroïdien permettant la vascularisation indirecte de la rétine externe. Ces deux réseaux ne présentent physiologiquement pas de communication entre eux.

Le système vasculaire rétinien est situé au niveau de la couche des fibres optiques, et dépend de l'artère centrale de la rétine, dérivant de l'artère carotide interne. L'artère centrale de la rétine pénètre dans la face inférieure du nerf optique entre 5 à 15 mm en arrière du globe, et émerge ensuite par le centre de la papille pour donner ses branches terminales: temporales supérieure et inférieure, et nasale supérieure et inférieure, qui se diviseront en collatérales jusqu'aux capillaires rétiniens.

Une artère ciliorétinienne, dérivant de l'artère ciliaire, peut seconder la vascularisation maculaire dans 10 à 20% des sujets.

La veine centrale de la rétine permet le drainage rétinien, avant de se jeter dans la veine ophtalmique supérieure.

Le système vasculaire choroïdien dérive de branches de l'artère ophtalmique, par les artères ciliaires postérieures (supérieure, nasale et temporale) d'où sont

issues les artères ciliaires longues et courtes à l'origine de la choriocapillaire et des vaisseaux choroïdiens de moyen (artérioles, veinules) et gros (artères, veines) calibre. Il alimente indirectement la rétine externe, et notamment la couche des photorécepteurs.

Le débit choroïdien est l'un des plus importants du corps humain, mesuré à 800 mL/minute soit 85% du débit oculaire.

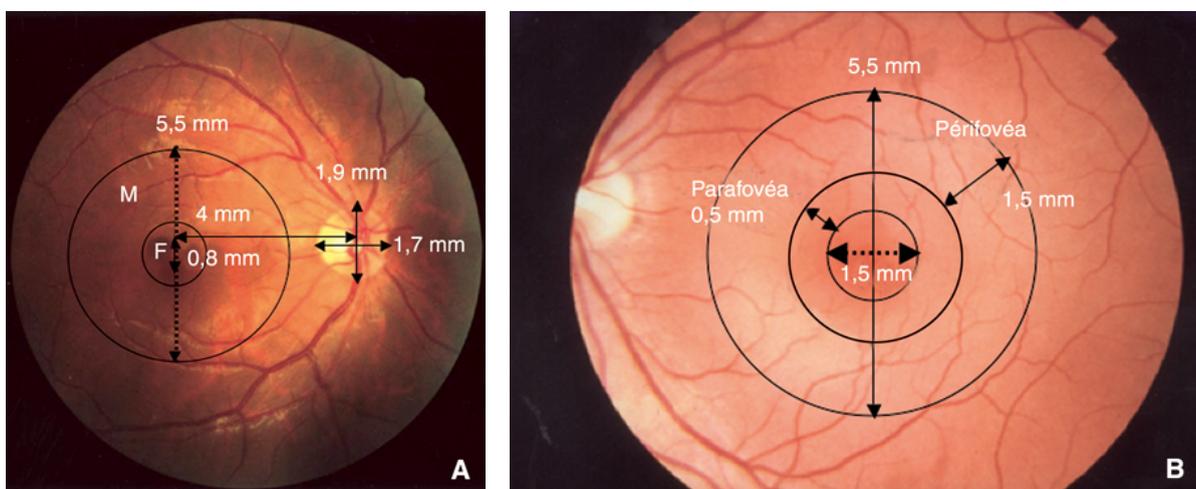


Fig 4: Photographies du fond d'oeil avec repères anatomiques et dimension des différentes zones rétiniennes.

M : macula ; F : fovéa.

D'après Behar-Cohen et al.

5. Anatomie microscopique

D'un point de vue microscopique, la rétine est composée de deux tissus: la rétine neurale qui disparaît en postérieur à l'exception de la couche des fibres nerveuses pour former la tête du nerf optique, et l'épithélium pigmentaire de la rétine, s'arrêtant avant la membrane de Bruch.

Elle varie peu en dehors de zones spécifiques telles que la région maculaire ou l'ora serrata.

a. Rétine interne

La rétine neurale, ou neurorétine, est un tissu d'origine neuroectodermique, composé de six types de cellules neuronales (les photorécepteurs que sont les cônes et bâtonnets, les cellules ganglionnaires, bipolaires, horizontales et amacrines) et de trois types de cellules gliales (cellules microgliales, cellules gliales de Müller et les astrocytes).

Elle est divisée en neuf couches, du plus externe au plus interne:

- **La couche des segments externes et internes des photorécepteurs**, les bâtonnets et les cônes dont la densité varie selon la localisation.
- **La membrane limitante externe**, zone de densification limitant l'espace sous-rétinien et jouant le rôle d'une barrière hémato-rétinienne grâce à des jonctions adhérentes entre les photorécepteurs et les cellules gliales de Müller.
- **La couche nucléaire externe**, constituée des corps cellulaires des photorécepteurs.
- **La couche plexiforme externe**, où se forment les synapses entre les photorécepteurs et les premiers neurones de la voie visuelle, les cellules bipolaires. Cette couche est plus épaisse dans la région maculaire (50 % μ m), les axones des cônes et bâtonnets étant orientés de manière radiaire à partir de la fovéa, constituant ainsi les fibres de Henlé.
- **La couche nucléaire interne**, contenant les noyaux des cellules gliales de Müller et les cellules horizontales, bipolaires et amacrines.
- **La couche plexiforme interne** où se situent les synapses entre les dendrites des cellules ganglionnaires (deuxièmes neurones de la voie visuelle) et les

axones des cellules bipolaires et amacrines. Cette couche est absente au niveau de la fovéa.

- **La couche des cellules ganglionnaires**, contenant le noyau des cellules ganglionnaires qui recueillent l'information visuelle avant de la transmettre au système nerveux central. Au niveau de la rétine centrales, ces cellules sont plus concentrées en pigments notamment en lutéine et zéaxanthine.
- **La couche des fibres nerveuses**, dont l'épaisseur est maximale autour de la papille, contenant les axones non myélinisés des cellules ganglionnaires qui s'entrelacent avec les prolongements des cellules de Müller. Ces fibres convergent vers la papille afin de former le nerf optique.
- **La membrane limitante interne**, correspondant à une membrane basale recouvrant la surface rétinienne et s'interrompant au bord de la papille. Elle est en contact avec le collagène vitréen sur sa face interne et avec les cellules gliales sur sa face externe irrégulière.

-

Le rôle de la neurorétine consiste en la conversion d'un signal lumineux en un influx nerveux, se déplaçant le long du nerf optique.

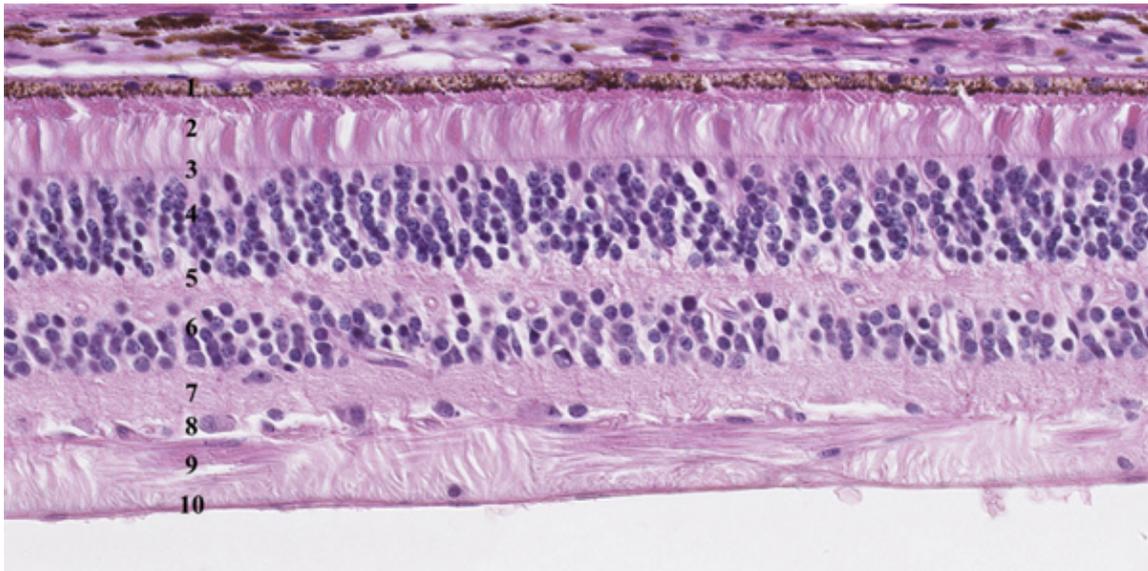


Fig 5: Coupe microscopique de la rétine

1 : épithélium pigmentaire ; 2 : photorécepteurs ; 3 : membrane limitante externe ; 4 : couche nucléaire externe ; 5 : couche plexiforme externe ; 6 : couche nucléaire interne ; 7 : couche plexiforme interne ; 8 : couche des cellules ganglionnaires ; 9 : couche des fibres ; 10 : membrane limitante interne.

D'après Kantelip et al [3]

a. 1. Les photorécepteurs

Les photorécepteurs sont des neurones ultraspécialisés dans la phototransduction permettant la détection du signal lumineux et sa transformation en une réponse sensorielle. Il en existe deux types qui sont nommés selon leur forme: les bâtonnets, fins et allongés, et les cônes, de forme conique. Ils sont constitués de quatre parties: le segment externe, le segment interne, le corps cellulaire, la terminaison synaptique.

Le segment externe (ou pôle) des photorécepteurs constitue leur partie photosensible contenant les photopigments. Il est constitué d'un empilement de

disques (correspondant aux replis de la membrane plasmique), renouvelés en continu par les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Le segment interne, relié au segment externe par un cil connecteur, contient le noyau et les organites. Il est divisé en deux parties: l'ellipsoïde, centre d'une activité métabolique intense et riche en mitochondries, et le myoïde dans sa partie inférieure contenant le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi.

Les corps cellulaires, dans la couche nucléaire externe, contiennent les noyaux des photorécepteurs. Les noyaux des bâtonnets sont plus fins que ceux des cônes (respectivement environ 5.5 μm et 6.5 μm de diamètre). Dans la région fovéolaire, les noyaux des cônes peuvent être situés en dehors de la membrane limitante externe.

La terminaison synaptique ou pôle neurotransmetteur, permet la libération des neurotransmetteurs et en particulier du glutamate.

La rétine humaine inclut un seul type de bâtonnet et trois types de cônes spécifiques à la couleur qu'ils perçoivent, dépendant du type de pigment visuel (opsine). Près de 50% des cônes sont sensibles à la lumière verte, 35% à la lumière rouge et 10 à 15% à la lumière bleue. [4]

a. 2. Les cellules gliales de la rétine

Les cellules gliales permettent l'homéostasie neuronale.

Les astrocytes et la microglie sont situés dans les couches rétinienne internes. Les cellules gliales de Müller sont quant à elles présentes dans toutes les couches de la rétine: leur noyau se situe dans la couche nucléaire interne et leurs axones se prolongent jusqu'à la membrane limitante interne d'une part et les segments internes des photorécepteurs d'autre part. Elles permettent la création et le maintien de l'architecture rétinienne et facilitent la différenciation et la survie neuronale.

a. 3. Autres cellules

Le rôle des cellules ganglionnaires est crucial dans la détection des contrastes et des changements rapides des images. Elles possèdent un champ récepteur circulaire composé des photorécepteurs de voisinage et divisé en deux parties: une partie centrale et une partie périphérique.

Les cellules bipolaires jouent le rôle d'interneurones excitateurs transmettant les signaux émis par les photorécepteurs aux cellules ganglionnaires. Les cellules horizontales sont des interneurones réagissant à la lumière diffuse par une importante hyperpolarisation. Les cellules amacrines sont pour leur part des interneurones essentiellement inhibiteurs, de morphologie variée.

b. La rétine externe

La rétine externe correspond à l'**épithélium pigmentaire de la rétine** (EPR), jouant un rôle crucial du fait de ses propriétés métaboliques, physiques (de barrière hémato-rétinienne) et optiques. Il consiste en une monocouche de cellules épithéliales hexagonales (chacune en contact avec 35 à 40 segments externes de

photorécepteurs), au nombre de 4 à 6 millions et de morphologie différente en fonction de la localisation (hautes et longues au pôle postérieur, plates et larges à l'ora serrata).

L'interdigitation entre les photorécepteurs et ses villosités, et surtout l'existence d'une pompe ionique assurent l'adhésion de la rétine neurale. Cette pompe joue un rôle primordial dans la transduction visuelle, la synthèse et le stockage de facteurs de croissance (notamment le *Vascular endothelial growth factor* VEGF, *Transforming growth factor* TGF) et la phagocytose des segments externes des photorécepteurs. Elle participe également à l'absorption du HCO_3^- , Na^+ , Cl^- , K^+

Les échanges de nutriments hydrosolubles et de métabolites entre la choroïde et l'espace sous-rétinien sont contrôlés par l'EPR par l'existence de jonctions serrées.

L'épithélium pigmentaire rétinien est également impliqué dans le renouvellement permanent des segments externes des photorécepteurs. Cette phagocytose et synthèse de 30 à 100 disques par jour par cellule épithéliale (soit près de 25 000 à 30 000 disques par jour) est essentielle pour la survie des photorécepteurs. Elle suit un rythme circadien, avec un pic le matin pour les bâtonnets dont le processus de renouvellement est plus rapide que pour les cônes (renouvellement total des articles externes des bâtonnets en 10 jours chez l'homme). Les produits de dégradation sont ensuite acheminés vers la choroïde.

Les cellules épithéliales renferment différents pigments, principalement la mélanine et la lipofuchsine.

La mélanine permet l'absorption de l'excès de photons au sommet de la cellule. Elle est circulaire, de grande taille (1 à 3 μm de diamètre). Elle est synthétisée et stockée à l'aide de mélanosomes.

La lipofuchsine est constituée de lipides non digérés et de résidus protéiques issus de la phagocytose des articles externes des photorécepteurs notamment. Elle est située dans la partie centrale et basale des cellules, avec une tendance à s'accumuler avec le temps.

Des grains de mélanolipofuchsine peuvent également être retrouvés autour du noyau des cellules épithéliales.

Le métabolisme et le stockage de la vitamine A et des rétinoïdes a également lieu dans l'épithélium pigmentaire. Ces rétinoïdes sont requis dans le processus de *bleaching* (où les pigments visuels deviennent quasiment transparents) que subissent les pigments visuels lors de la photoréception.

Ces différentes fonctions font de l'EPR un élément majeur de la rétine. Ainsi, l'atrophie des photorécepteurs et de la choriocapillaire survient en cas de dysfonction de l'épithélium pigmentaire rétinien.

B. Physiologie de la rétine

Le signal lumineux traverse les différentes structures de la neurorétine avant d'être absorbé par les photorécepteurs et transformé en signal électrique. Les photons non absorbés par les photorécepteurs sont éliminés par la mélanine

contenue dans les cellules épithéliales de l'EPR ou dans les mélanocytes choroïdiens afin d'éviter la réflexion de la lumière.

1. Cônes et bâtonnets

Comme vu précédemment [1], les cônes et les bâtonnets constituent les deux types de photorécepteurs. Ils diffèrent aussi bien par leur morphologie, leur fonction, leur nombre, que par leur distribution dans la rétine humaine, dont on retrouve les principales différences dans le tableau suivant:

Tableau 1: Caractéristiques des photorécepteurs.

	CÔNES	BÂTONNETS
Nombre	4.5 millions	92 millions
Localisation	Région maculaire, en particulier la fovéa	Toute la rétine, moindres dans la région maculaire et absents dans la fovéola
Fonction	Vision photopique	Vision scotopique, mouvements
Synapses	Une cellule ganglionnaire reçoit l'information transmise par un seul cône	Une cellule ganglionnaire reçoit l'information de plusieurs bâtonnets
Pigment visuel	Pigment visuel des cônes bleus, rouges et vert	Rhodopsine

Sensibilité à la lumière	Faible	Importante
--------------------------	--------	------------

Les bâtonnets au nombre de 92 millions environ sur l'ensemble de la rétine, sont à l'origine de la vision périphérique, la vision scotopique et la détection des mouvements. Ils sont particulièrement nombreux autour de la papille, au contraire de la zone fovéolaire centrale (d'environ 570 μm de diamètre) dépourvue de bâtonnet. Leur sensibilité à la lumière est importante. [4]

Les cônes, moins nombreux (en moyenne 4.5 millions), sont principalement retrouvés dans la région fovéolaire, avec une densité maximale d'environ 190000 cônes/ mm^2 .

La dépression de la fovéola (par absence de vascularisation et affinement de certaines couches de la rétine) évite la diffusion de la lumière et permet ainsi la vision précise par les cônes. Les cônes fovéolaires (35000 dans la zone fovéolaire dépourvue de bâtonnets) ont une morphologie différente, plus fins et formant une mosaïque régulière avec une densité de 32 millions de cônes par centimètre carré dans la fovéa [4]. Il n'y a pas de cône bleu dans cette région particulière. Chacun de ces cônes est relié à une seule cellule ganglionnaire, permettant une acuité visuelle optimale.

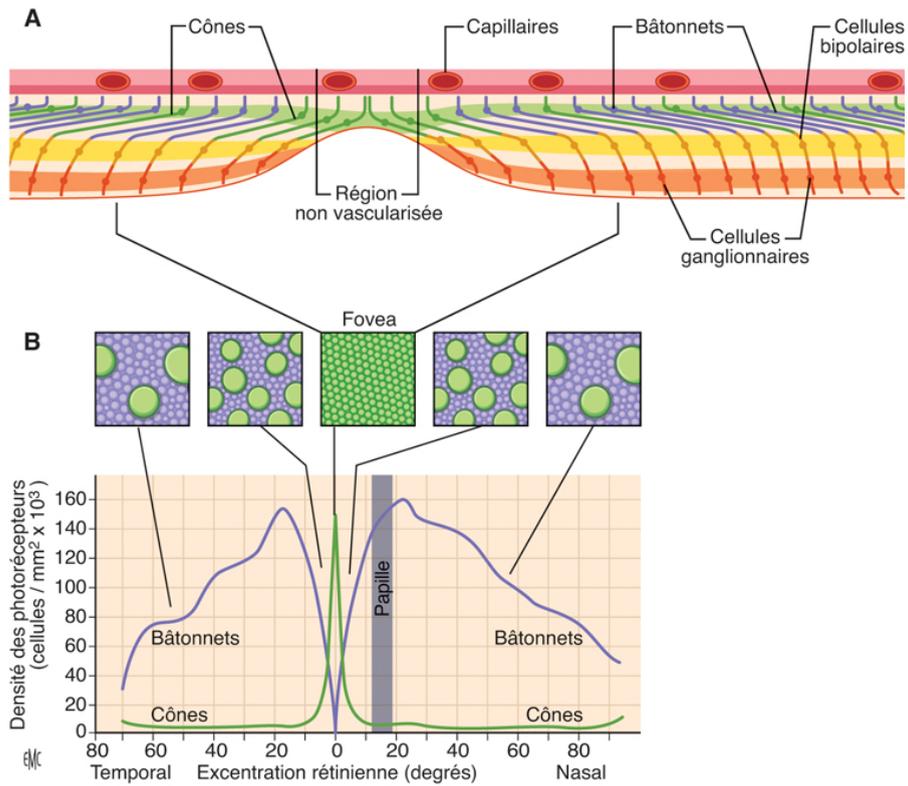


Fig 6 : Distribution des photorécepteurs dans la rétine humaine.

A. La densité de cônes est maximale au niveau de la fovéa

B. La densité de cône diminue à mesure que l'on s'éloigne de la fovéa. Leur diamètre augmente en périphérie.

D'après Salesse et al.

Le segment externe des cônes diffère de celui des bâtonnets par le repliement de la membrane plasmique, plutôt qu'un empilement de 2000 disques environ entourés d'une membrane plasmique.

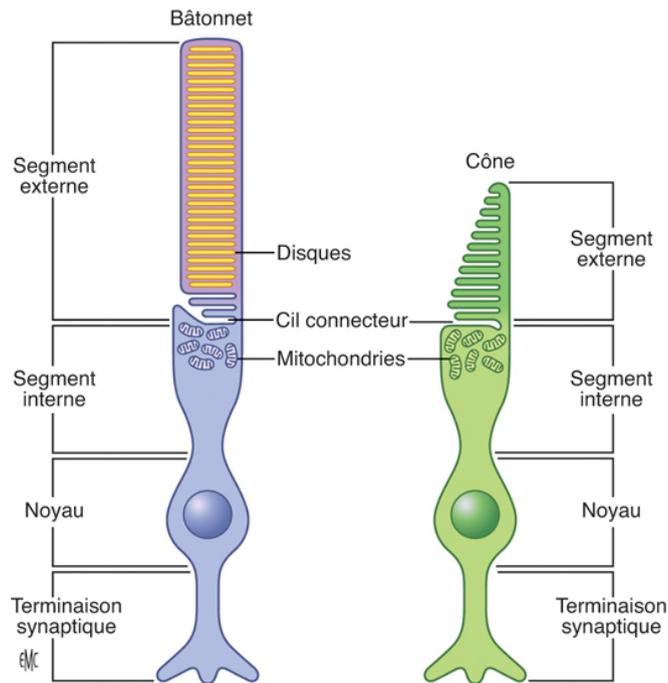


Fig 7: Schéma d'un bâtonnet et d'un cône.

D'après Salesse et al.

Chaque type de photorécepteur possède un pigment spécifique intervenant dans l'absorption de la lumière: la rhodopsine pour les bâtonnets, et les pigments visuels des cônes bleus (S-cônes), verts (M-cônes) et rouges (L-cônes).

La rhodopsine est synthétisée dans le segment interne du photorécepteur et migre par le cil connecteur vers le segment externe, où elle est stockée dans la membrane des disques des bâtonnets (52 000 rhodopsines par disque) [5]. Ainsi, un bâtonnet contient environ 10.4×10^7 rhodopsines, et en produit un dizaine de millions par jour, permettant l'absorption d'une grande quantité de photons provenant de la lumière réfractée.

Le spectre d'absorption des pigments est respectivement localisé à 498 nm, 420 nm, 534 nm et 564 nm. Il est modulé par les acides aminés associés, permettant de couvrir l'ensemble du spectre de la lumière visible et de distinguer ainsi jusqu'à 300 couleurs différentes.

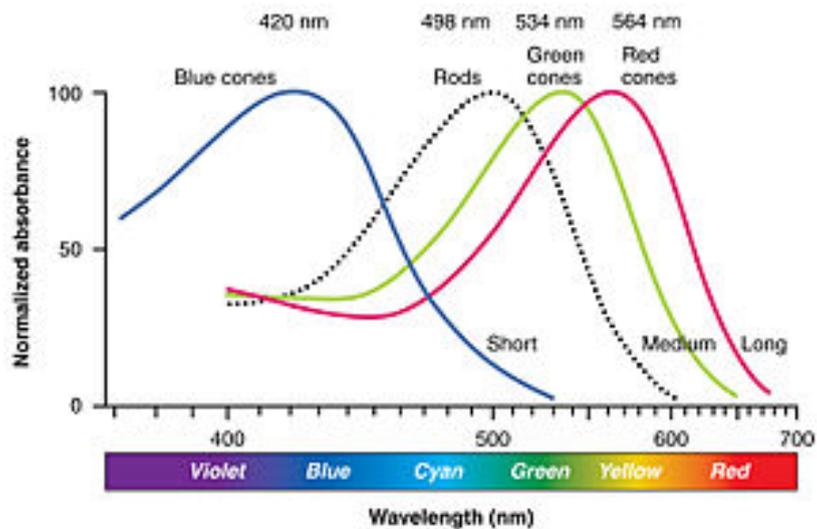


Fig 8 : Pigments visuels et longueurs d'onde

D'après Salesse et al

Les bâtonnets sont impliqués dans la vision scotopique ou mésopique, contrairement aux cônes qui interviennent dans la vision photopique ou diurne.

La sensibilité des bâtonnets est environ 10^2 à 10^3 fois supérieure à celle des cônes.

[6] Un simple photon suffit en effet à exciter un bâtonnet, alors qu'une centaine est nécessaire pour obtenir une réponse fiable des cônes. [6] Cependant la réponse des cônes ne sature pas pour des signaux lumineux importants et prolongés, contrairement aux bâtonnets.

Les circuits neuronaux sont différents pour les cônes et les bâtonnets.

Dans la rétine périphérique, une cellule bipolaire reçoit l'information de plusieurs bâtonnets, et la transmet à une cellule amacrine spécifique, ce qui se traduit lors de l'activation de plusieurs bâtonnets par un seul photon, par un signal fiable mais de faible résolution spatiale. Ce système, peu précis mais très sensible, repose notamment sur une amplification du signal près de 250 fois plus efficace pour les bâtonnets [6].

Au contraire, dans la région maculaire, un cône est relié à une seule cellule bipolaire, elle-même reliée à une seule cellule parvocellulaire (cellule ganglionnaire naine spécifique de la fovéa), permettant une vision des détails.

La rhodopsine et les pigments visuels des cônes font partie de la famille des récepteurs couplés à la protéine G [7]. Les récepteurs de cette famille possèdent 7 hélices alpha transmembranaires, cependant les pigments visuels ont également un chromophore au centre des sept hélices: l'isomère 11-cis de l'aldéhyde de la vitamine A (le 11-cis rétinol) [8].

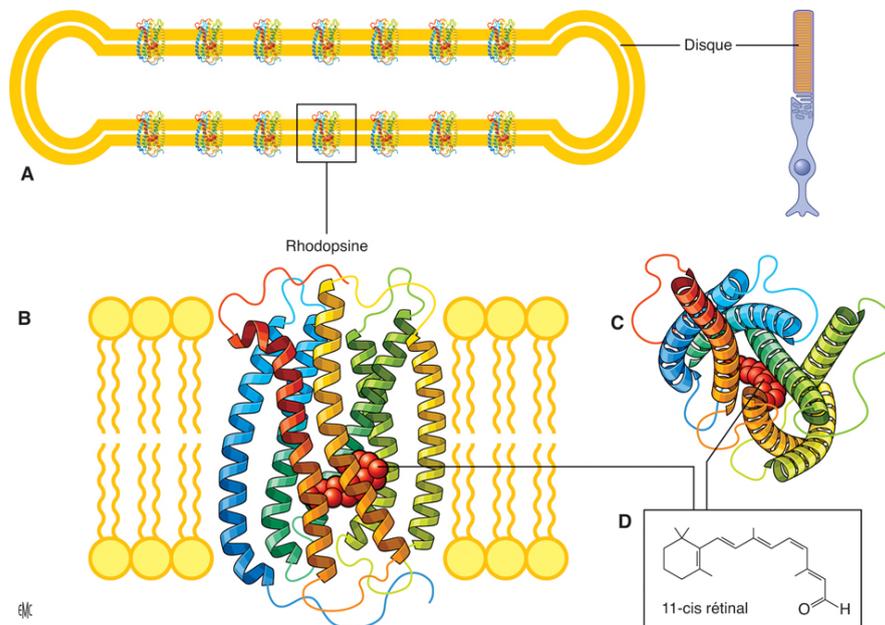


Fig 9: Schéma de la rhodopsine dans la membrane plasmique des bâtonnets

D'après Salesse et al. 2017

Le 11-cis rétinol est indispensable à l'absorption de la lumière. Il est donc orienté de manière optimale afin de recueillir la lumière, perpendiculairement à l'axe des hélices et parallèle à la membrane des disques des photorécepteurs.

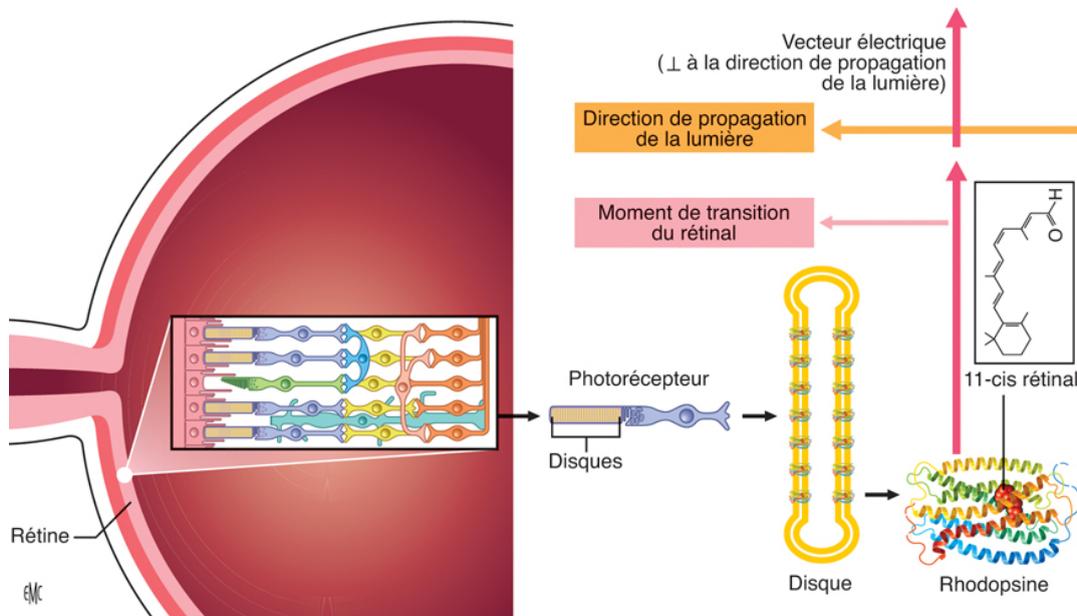


Fig 10: Organisation spatiale des photorécepteurs dans la rétine

D'après Salesse et al. 2017

2. La phototransduction visuelle [5]

Il s'agit d'un phénomène biochimique s'appuyant sur l'amplification très importante du signal lumineux (10^5 à 10^6) et sa transformation en un signal électrique. La compréhension de la phototransduction est meilleure pour les bâtonnets car les études reposent sur des yeux animaux, dont ceux du bœuf, qui ne possèdent pas de cône.

Elle est rendue possible grâce aux nombreux pigments visuels et transducines situés dans les disques des bâtonnets (une transducine pour huit rhodopsines). [9]

La phototransduction commence par une première étape d'amplification: L'absorption d'un photon par la rhodopsine donne lieu à l'isomérisation du 11-cis rétinale en tout-trans rétinale, ce qui permet la formation de la métarhodopsine II (MII).

La MII est capable de reconnaître et lier la transducine, une protéine G hétérotrimérique constituée de trois sous-unités G_{α} , G_{β} et G_{γ} . Cette liaison active alors la transducine en échangeant un GDP (guanosine diphosphate) de sa sous-unité G_{α} pour un GTP (guanosine triphosphate) [10]. La forme active G_{α} -GTP subit alors un changement conformationnel, ce qui permet sa dissociation de la MII et de libérer les deux autres sous-unités G_{β} et G_{γ} .

La MII dissociée joue alors le rôle de catalyseur en se liant à une autre $G_{\alpha}\beta\gamma$.

Ainsi, la métarhodopsine II peut activer jusqu'à 1300 transducines par seconde [11].

La deuxième étape d'amplification consiste en l'activation de la phosphodiesterase 6 (PDE), exprimée uniquement par les photorécepteurs.

La PDE est constituée de sous-unités catalytiques α (PDE6A) et β (PDE6B) et de deux sous-unités inhibitrices γ identiques (PDE6G) dans les bâtonnets. Dans les cônes, il s'agit de deux sous-unités PDE6C catalytiques et de deux sous-unités inhibitrices γ identiques [12]. La levée de l'inhibition exercée par les deux sous-unités inhibitrices γ par deux G_{α} -GTP permet l'activation de la PDE.

L'hydrolyse du GMPc en 5'-GMP par la PDE est très importante avec 6000 à 8000 GMPc hydrolysés par seconde [13].

Chaque rhodopsine activée permet donc l'activation de 650 PDE hydrolysant chacune 8000 GMPc, soit l'hydrolyse de 5.2×10^6 GMPc par seconde.

La diminution de la concentration en GMPc provoque la fermeture des pores à Na^+ et Ca^{2+} de la membrane plasmique des photorécepteurs. Cependant une pompe à Na^+/Ca^{2+} permet la sortie du Ca^{2+} des photorécepteurs: la chute de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} dans le segment externe et l'hyperpolarisation

des photorécepteurs entraînent l'arrêt de la sécrétion du glutamate dans leur terminaison synaptique.

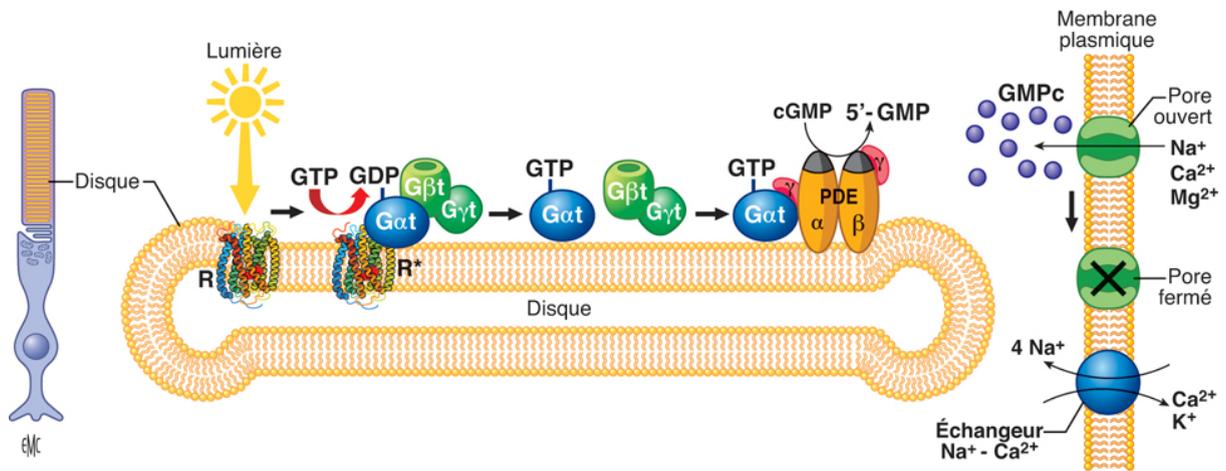


Fig 11: Mécanisme d'activation de la phototransduction

D'après Salesse et al.

3. L'inactivation de la phototransduction visuelle

Pour rouvrir les pores à $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, il faut inactiver la rhodopsine et la phosphodiesterase, et synthétiser à nouveau le GMPc. Ce mécanisme se met en place consécutivement à la chute de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} .

La recoverine se dissocie de la membrane des disques et favorise l'activation de la rhodopsine kinase [14]. Cette dernière phosphoryle la rhodopsine, qui sous sa forme phosphorylée est reconnue par l'arrestine, l'empêchant de se lier à la transducine et de s'activer.

Par ailleurs, l'inactivation de la phosphodiesterase 6 (PDE) par la dissociation de Gat-GTP des sous-unités inhibitrices de la PDE permet d'interrompre l'hydrolyse du GMPc.

La concentration de GMPc est rétablie par des guanylates cyclases, protéines membranaires activées par la chute de la concentration de Ca^{2+} en présence de lumière.

Ainsi, la synthèse de GMPc rétablit l'ouverture des pores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ et l'arrivée de Ca^{2+} , permettant la phototransduction d'être à nouveau stimulée en cas de lumière.

Ainsi, les cellules s'hyperpolarisent en présence de lumière, provoquant l'arrêt de la libération de glutamate. Cependant elle active également des protéines permettant de rétablir le potentiel membranaire à la noirceur des photorécepteurs. En l'absence de lumière, la libération de glutamate permet d'activer les différents interneurons.

Le processus de la phototransduction est similaire pour les cônes, mais connaît quelques différences notables.

Tout d'abord, la lumière requise pour stimuler les cônes est beaucoup plus importante que pour les bâtonnets.

En revanche, l'évolution temporelle de la photoréponse est dix fois plus rapide pour les cônes que pour les bâtonnets, ce qui leur permet de percevoir les variations rapides de lumière et les mouvements rapides. Pourtant, les protéines et la quantité de transducine, de pigments visuels et de phosphodiesterase sont similaires entre les cônes et les bâtonnets. Cette photoréponse rapide des cônes est possible notamment grâce à l'inactivation rapide des protéines de la phototransduction.

En effet, il existe chez l'homme un type de rhodopsine kinase (GRK1) dans les bâtonnets, et deux types de kinases (GRK1 et GRK7) dans les cônes. L'expression de cette GRK7 dont l'activité est beaucoup plus importante que celle de

GRK1 induit une phosphorylation des pigments visuels des cônes 50 fois plus rapide que pour la rhodopsine [15]. De plus, l'inactivation de la transducine est beaucoup plus rapide pour les cônes également, grâce à une expression plus importante du complexe d'accélération de l'activité GTPase.

Toutes ces différences expliquent donc l'arrêt plus rapide de la phototransduction dans les cônes, et ainsi leur capacité de photoréponse plus rapide.

4. Cycle visuel des rétinoïdes

Le cycle visuel des rétinoïdes est impliqué dans la régénération de la rhodopsine à partir de l'opsine et du 11-cis-rétinal (dérivé de la vitamine A). Les enzymes nécessaires sont retrouvés dans les photorécepteurs et dans l'EPR [16].

Le cycle décrit ici concerne les bâtonnets, dont le mécanisme est mieux connu.

Le 11-cis-rétinal a été isomérisé en tout-trans rétinol lorsque la rhodopsine avait absorbé la lumière. Ainsi, le tout-trans rétinol est tout d'abord réduit en tout-trans rétinol par le rétinol déshydrogénase 8 (RDH8) dans le segment externe et le RDH12 dans le segment interne des bâtonnets.

Il est ensuite acheminé vers l'épithélium pigmentaire rétinien, où il est transformé en tout-trans rétinyl ester par la léthicine rétinol acyltransférase (LRAT), puis métabolisé en 11-cis rétinol par l'isomérohydrolase RPE65. La RDH5 et RDH11 interviennent ensuite dans l'oxydation du 11-cis-rétinol en 11-cis-rétinal, qui est ensuite transféré vers les photorécepteurs afin de participer à la régénération de la rhodopsine.

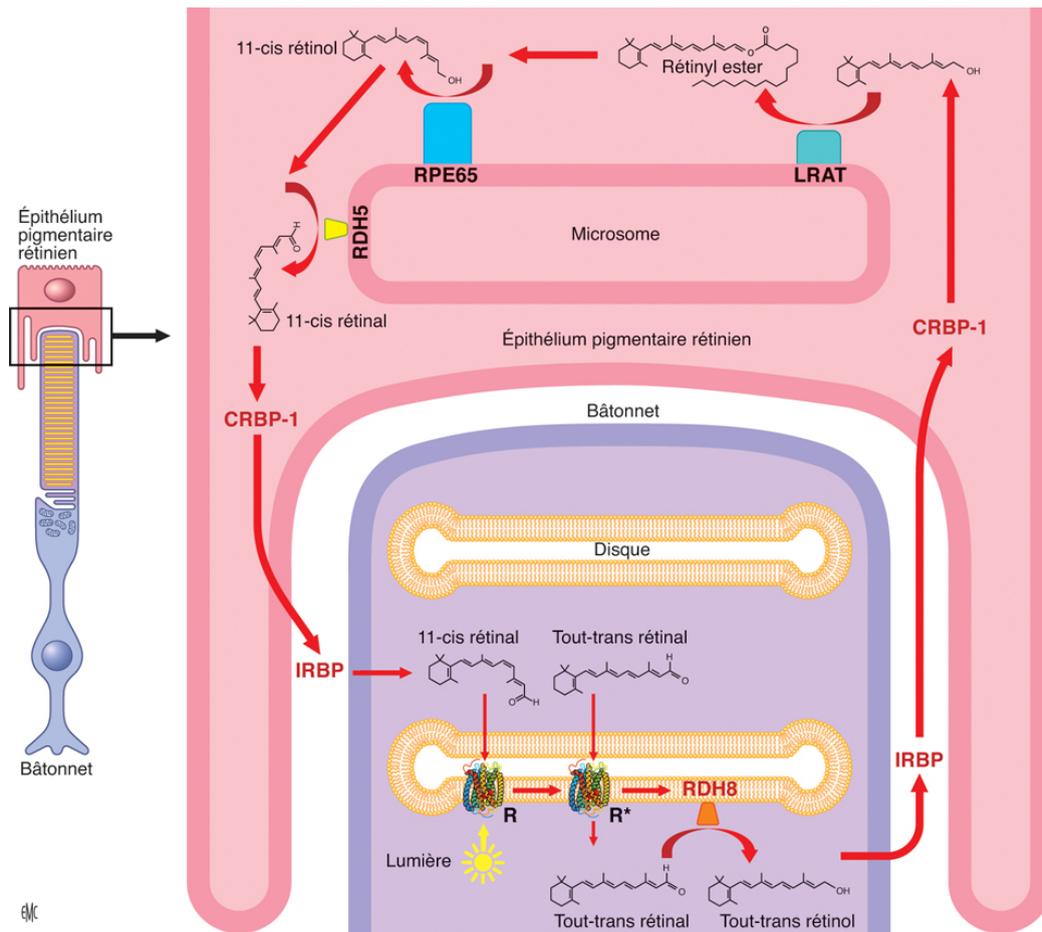


Fig 12: Mécanisme du cycle visuel des rétinoïdes indispensable à la régénération de la rhodopsine des bâtonnets.

D'après Salesse et al. 2017

La photoréponse des bâtonnets sature beaucoup plus rapidement que celle des cônes, respectivement lorsque 500 rhodopsines et un million de pigments visuels sont photo-isomérisés par seconde. Elle dépend de la régénération du 11-cis-rétinal, phénomène qui connaît de grandes différences entre les bâtonnets et les cônes.

En effet, il a lieu dans l'EPR pour les bâtonnets, alors que les cellules de Müller sont impliquées en plus de l'EPR pour les cônes.

La réduction du tout-trans rétinal en tout-trans rétinol par le RDH8 et le cycle visuel dans l'EPR sont identiques pour les deux types de photorécepteur. En

revanche, le tout-trans rétinol est majoritairement acheminé vers les cellules de Müller dans les cônes. Elles permettent en effet l'isomérisation rapide du tout-trans rétinol en 11-cis rétinol avant l'oxydation de ce dernier. Elles sont également capables de recevoir le tout-trans rétinol des bâtonnets afin de répondre aux besoins importants d'absorption de lumière des cônes.

II. SYNDROME DE USHER

A. Généralités

1. Historique

La première description connue de ce syndrome est attribuée au Dr Albrecht von Graefe qui l'identifie au sein de la communauté juive de Berlin en 1858, initialement dans une fratrie (chez 3 patients atteints sur cinq) présentant à la fois une surdité congénitale et une rétinite pigmentaire. Le Dr Charles Usher, ophtalmologiste écossais, met en évidence en 1914 le caractère héréditaire de la pathologie suite à l'étude de 69 patients atteints de rétinopathie pigmentaire [17].

2. Epidémiologie

La prévalence est estimée à 1 cas sur 30 000 en France [18].

Cette affection serait responsable de 3 à 6% de toutes les surdités de l'enfant, 14% des rétinites pigmentaires [19] et environ 50% des associations surdité-cécité de l'adulte.

Les types 1 et 2 du syndrome de Usher sont les plus fréquemment retrouvés, représentant respectivement près de 40% et 60% des syndromes de Usher [17]. Le type 3 inclut près de 3% des cas, et il est beaucoup plus fréquent en Finlande (40% des syndromes de Usher [20]), chez les personnes juives Ashkenazes et à Birmingham en Angleterre (20%, [21]).

B. Atteinte rétinienne

1. Dystrophies rétinienne

Les dystrophies héréditaires de la rétine sont un groupe de pathologies génétiques dégénératives de la rétine progressivement cécitantes, par atteinte

primitive du complexe photorécepteurs-épithélium pigmentaire rétinien et de la choriocapillaire [21].

L'incidence est estimée à 1/2000 à 1/3000 soit près de 50 000 personnes en France, représentant près de 20% des cas de cécité des personnes de moins de 20 ans [22]

Leur diversité clinique et génétique est importante, et leur atteinte peut être isolée et purement oculaire ou au contraire syndromique. Tous les modes de transmission génétique ont été décrits, avec plus de 250 gènes décrits [23].

On peut distinguer les dystrophies rétiniennes selon la localisation de l'atteinte: les dystrophies rétiniennes mixtes de type bâtonnet-cône (anciennement rétinite pigmentaire), les autres dystrophies mixtes (dystrophie rétinienne de type cône-bâtonnet aussi appelée rétinite pigmentaire inverse, rétinite pigmentaire sans pigment, dystrophie para veineuse), les dystrophies maculaires, les dystrophies choroïdiennes, et les dystrophies rétiniennes internes et vitréo-rétiniennes.

Elles peuvent également être divisées en quatre groupes [22]:

- Les dystrophies mixtes (70%), syndromiques ou non
- Les maculopathies (20%)
- Les formes stationnaires (7%)
- Les troubles du développement (2.8%)

2. Dystrophies bâtonnet-cône (anciennement rétinite pigmentaire)

Les dystrophies bâtonnet-cône constituent le chef de file des dystrophies héréditaires de la rétine affectant initialement les photorécepteurs [24]. Ce groupe

est caractérisé par la perte des photorécepteurs et des dépôts de pigments rétiens, mais également par sa diversité, de par sa triple hétérogénéité: clinique, génétique et moléculaire.

Ces rétinoopathies héréditaires dégénératives représentent la première cause de malvoyance chez les jeunes adultes dans de nombreux pays [25], touchant plus d'un million de personnes dans le monde.

En France, la prévalence est d'environ 1/4000 dans la rétinite pigmentaire non syndromique avec au moins 30 000 sujets atteints.

On distingue les dystrophies rétiennes bâtonnet-cône primitives (ou isolées) et les secondaires (ou syndromiques, où la dégénérescence rétinienne est associée à une atteinte systémique). Le syndrome de Usher fait donc partie de ce dernier groupe.

3. Physiopathologie

La plupart des gènes mutés dans les dystrophies bâtonnet-cône sont impliqués dans les trois voies de signalisation visuelle : phototransduction, cycle visuel et transport ciliaire. Ainsi, les anomalies induites par ces mutations peuvent être associées à plusieurs phénomènes différents aboutissant à un résultat commun: la perte des bâtonnets [26] initialement en moyenne périphérie rétinienne, entraînant secondairement la dégénérescence des cônes et de l'EPR [27].

Différents mécanismes sont décrits:

- L'apoptose: certaines mutations impliquées dans les rétinopathies pigmentaires peuvent entraîner une apoptose des bâtonnets, provoquant également l'apoptose des cônes par modification de l'environnement cellulaire.
- Lésions par exposition à la lumière: bien que la lumière stimule la cascade de phototransduction, elle peut également se révéler phototoxique, par photo oxydation.
- Stress du réticulum endoplasmique: une dysfonction du réticulum endoplasmique crée des protéines anormales au sein de l'organite. Ainsi, l'accumulation de rhodopsine mutée dans le réticulum (et non dans la membrane plasmique du segment externe des bâtonnets) crée un stress cellulaire activant les voies de signalisation proapoptotiques [28] et favorisant à terme la production de radicaux libres (par la production excessive de cytokine, inflammation...).
- Anomalie du transport ciliaire: le cil connecteur relie les segments interne et externe des photorécepteurs et intervient dans le mouvement ionique et le transport des pigments. Une dysfonction empêcherait la phototransduction et entraînerait la vulnérabilité cellulaire voire sa phagocytose.
- Stress métabolique: en cas de mutation de gènes impliqués dans le métabolisme de certains substrats tels que les acides gras, le stress induit peut également déclencher une apoptose cellulaire.

Ces différents mécanismes induisent tout d'abord la dégénérescence des bâtonnets, se traduisant sur le plan histologique par un raccourcissement de leur

segment externe, avant leur apoptose. La disparition des noyaux cellulaires peut être appréciée à la tomographie par cohérence optique (OCT) par l'amincissement de la couche cellulaire externe.

La disparition des bâtonnets, puis cônes, entraîne le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien de la membrane de Bruch. L'accumulation des cellules pigmentaires dans la neurorétine amène à la formation de migrations pigmentaires pseudo-ostéoblastiques.

Le processus de mort cellulaire stimule l'hypoperfusion locale, l'hypoxie et les lésions des cellules endothéliales vasculaires.

La diminution du nombre de photorécepteurs et la dégénérescence de l'EPR sont responsables de la diminution des besoins métaboliques de la rétine. Ces différents facteurs participent donc probablement au rétrécissement du calibre vasculaire retrouvé dans les RP [29].

4. Clinique des dystrophies rétiniennes bâtonnet-cône

Les dystrophies bâtonnets-cônes sont des pathologies évolutives dans le temps, généralement sur plusieurs décennies. Bien que diverses, elles présentent des caractéristiques communes:

- Perte du champ visuel périphérique
- Altération de la fonction des bâtonnets à l'adaptation à l'obscurité ou à l'électrorétinogramme
- Perte progressive de la fonction des photorécepteurs
- Atteinte bilatérale

Le diagnostic de rétinopathie pigmentaire peut être difficile en cas d'atteinte débutante, où le fond d'œil est encore normal.

a. Signes fonctionnels

Il est important de préciser l'âge de début (âge de perception des symptômes par le patient, ou remarqués par l'entourage) afin d'orienter vers certaines formes cliniques ou génétiques. En effet, la perte des photorécepteurs évolue selon une cinétique propre à chaque individu, mais aussi en fonction des formes cliniques. Ainsi, les dystrophies bâtonnet-cône peuvent débuter de la naissance à l'âge mûr [30].

De même, les premiers signes fonctionnels peuvent débuter durant la première décennie de vie, mais également plus tard. Ces premiers symptômes correspondent souvent à une héméralopie ou des difficultés d'adaptation à l'obscurité, dont les patients, en particulier les enfants, ne se plaignent généralement pas spontanément. Le praticien doit alors penser à les rechercher à l'interrogatoire.

La constriction du champ visuel débute précocement, mais elle est généralement perçue de manière plus tardive, bien que certains signes évocateurs peuvent être retrouvés (une maladresse, une tendance à se cogner...). Cette constriction lente et progressive s'amorce fréquemment dans le champ visuel supérieur [31], et aboutit à une vision tubulaire avec la persistance d'un îlot de vision centrale dans les formes avancées.

Une dyschromatopsie, en particulier sur l'axe bleu-jaune (axe tritan), traduit une atteinte centrale maculaire.

Une photophobie et une baisse d'acuité visuelle sont retrouvées dans les formes avancées. Cette dernière est corrélée avec la durée d'évolution, l'extension du déficit campimétrique et de la forme génétique. Elle reflète l'atteinte des cônes, qui sont touchés plus tardivement. Enfin, une baisse d'acuité visuelle peut être ressentie lorsque plus de 90% des cônes sont altérés [32]). Ainsi, en l'absence de complication oculaire, l'acuité visuelle est généralement conservée jusqu'à un stade avancé de la maladie.

b. Signes cliniques

Le fond d'œil typique dans le cadre d'une rétinite pigmentaire avancée, est caractérisé par:

- un rétrécissement artériolaire diffus
- une pâleur papillaire
- des migrations pigmentées intrarétiniennes diffuses symétriques et bilatérales, appelées ostéoblastes du fait de leur ressemblance morphologique avec les ostéoblastes osseux, de forme spiculée. Ces dépôts sont liés à la migration des cellules de l'épithélium pigmentaire dans la neurorétine consécutive à la mort des photorécepteurs [33].

Cependant le diagnostic clinique peut être difficile en cas d'atteinte débutante. L'apport des examens complémentaires est alors primordial.

Ainsi, on distingue trois stades évolutifs sur le plan clinique:

Le stade précoce, où l'héméralopie est le symptôme principal. Les déficits débutants du champ visuel ne sont pas systématiquement perçus. L'acuité visuelle est normale ou subnormale. Le fond d'œil est encore normal, ou peut présenter de rares lésions blanchâtres. Le rétrécissement artériolaire est minime.

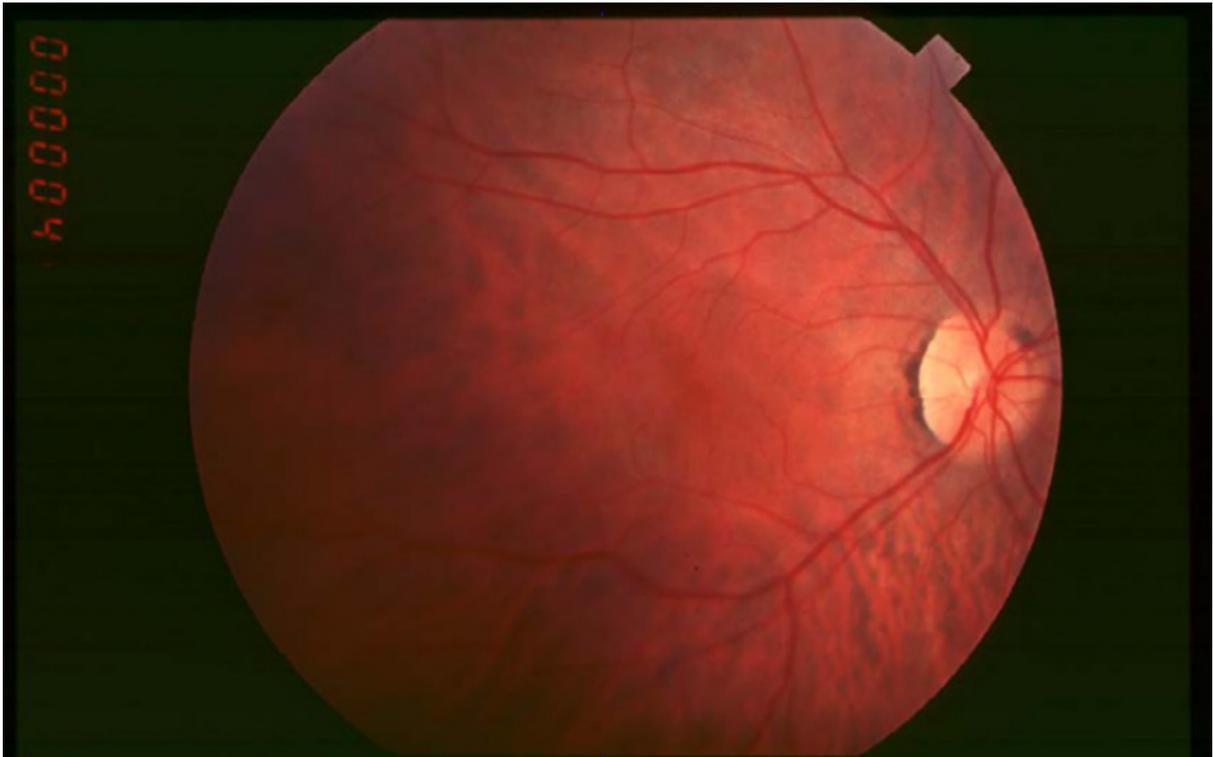


Fig 13: Fond d'œil droit, dystrophie bâtonnet-cône de stade précoce

De Hamel et al.

Les signes fonctionnels deviennent gênants dans le stade moyen: le patient ressent une héméralopie, une constriction du champ visuel, une dyschromatopsie, voire une photophobie à la lumière diffuse. Les dépôts de pigments pseudo-ostéoblastiques prédominant en moyenne périphérie et une atrophie de la rétine sont visibles au fond d'œil. Le nerf optique est pâle, le calibre artériolaire rétréci.

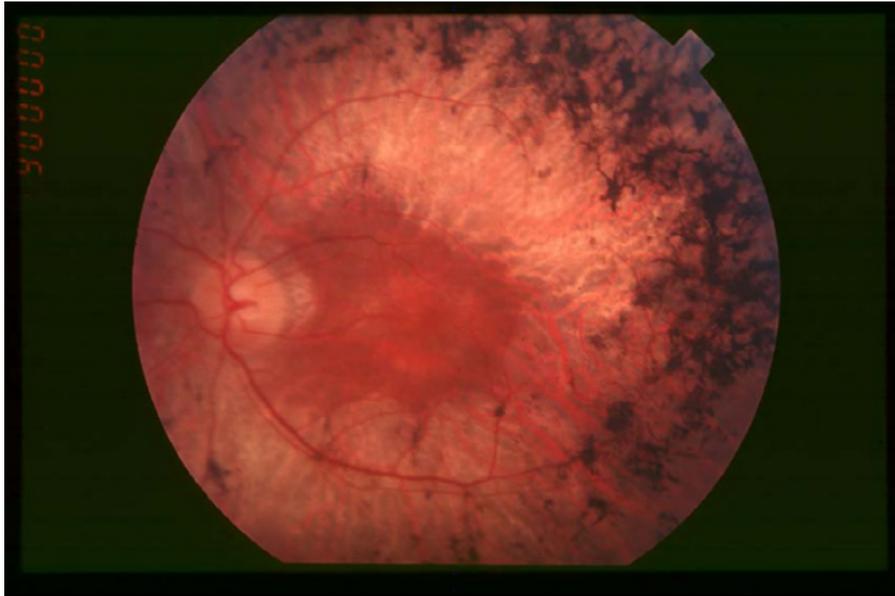


Fig 14: Fond d'œil gauche, dystrophie bâtonnet-cône de stade intermédiaire.
Présence de pigments spiculés en moyenne périphérie, préservation de la macula,
vaisseaux fins.
De Hamel et al.

Le stade avancé révèle des dépôts pigmentaires diffus atteignant la région maculaire au fond d'œil. La papille paraît cireuse, du fait de la présence d'une membrane prérétinienne devant la papille [34]. Cette membrane est liée à la prolifération de cellules astrogliales fibreuses du nerf optique. Les vaisseaux sont fins. Il existe une atrophie chorio-rétinienne mise en évidence à l'angiographie à la fluorescéine

L'atteinte maculaire est fréquente, avec plusieurs tableaux possibles. Le plus fréquent consiste en une atrophie maculaire par remaniement de l'épithélium pigmenté, avec un aspect de maculopathie dite "en œil de bœuf".

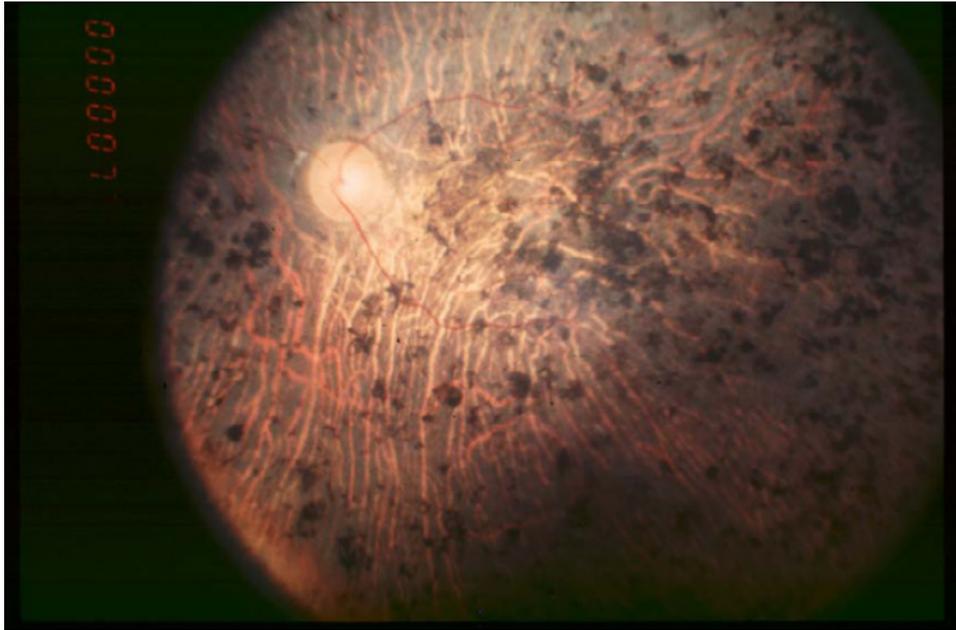


Fig 15: Fond d'oeil gauche, dystrophie bâtonnet-cône de stade avancé

De Hamel et al.

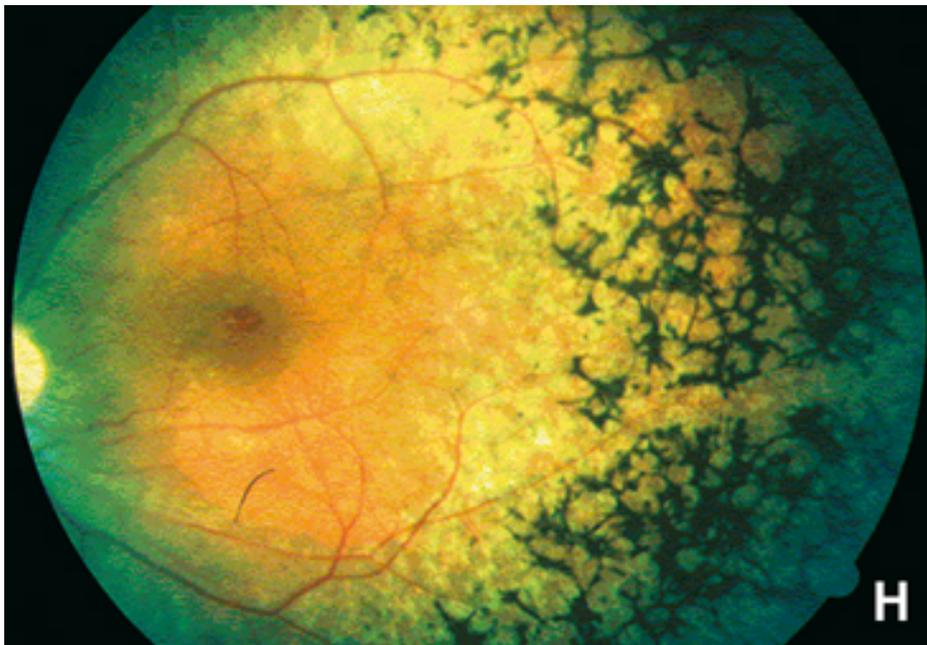


Fig 16: Fond d'oeil gauche, dystrophie bâtonnet-cône

De Boumendil et al

Une atteinte maculaire précoce est notée dans les formes cône-bâtonnet, les cônes étant les premiers touchés. Néanmoins ce type de rétinite pigmentaire n'est pas décrit dans le syndrome de Usher.



Fig 17: Fond d'oeil gauche, rétinite pigmentaire de forme cône-bâtonnet

De Boumendil et al

c. Complications

Outre ces lésions caractéristiques des dystrophies bâtonnet-cône, différentes complications peuvent être également retrouvées:

- Cataracte: corticale ou sous capsulaire postérieure, c'est une complication classique de toutes les formes de RP [35], entraînant une baisse d'acuité visuelle supplémentaire. Le mécanisme est mal connu, bien que l'implication des modifications du vitré et de la barrière hémato-rétinienne soit suspectée [36]

- Anomalies vitréennes: elles incluent un décollement postérieur du vitré, des condensations vitréennes, des particules poussiéreuses du vitré (d'origine mélanique ou cellulaire, provenant de l'EPR ou des cellules macrophagiques)
- Glaucome: l'existence d'une association du glaucome à la RP est controversée, cependant l'addition des déficits campimétriques pourrait majorer les signes fonctionnels.
- Oedème maculaire cystoïde: il survient principalement dans les cas moins évolués. Il existe une augmentation de la perméabilité de la capillarité maculaire.
- Membrane épirétinienne

5. Formes cliniques

Les rétinopathies pigmentaires incluent un grand nombre de formes cliniques différentes, que l'on peut distinguer selon l'âge de début, l'aspect au fond d'œil, le mode de transmission génétique ou selon leur caractère syndromique ou non.

a. Selon l'âge de début

L'âge de début des symptômes peut aider à déterminer le pronostic visuel. En effet, plus l'âge de début est précoce, plus la pathologie a tendance à évoluer rapidement.

Le début dans l'enfance est caractéristique des rétinopathies pigmentaires récessives liées à l'X, qui classiquement apparaissent dans la première décennie. Ces formes ont de moins bon pronostic visuel du fait de l'évolution rapide et sévère.

Les formes autosomiques récessives sont les plus fréquentes.

Les formes autosomiques dominantes, au contraire, ne commencent généralement pas avant l'âge de 7 ans [36], certaines formes pouvant apparaître après l'âge de 50 ans.

b. Selon le mode de transmission

Les formes de transmission autosomique dominante sont généralement les moins sévères, avec une pénétrance variable. Elles doivent être recherchées dans les cas modérés supposés sporadiques.

Les formes de transmission autosomique récessive sont les plus fréquentes.

Les rétinopathies de transmission autosomique récessive liée à l'X sont moins fréquentes (10% des cas de RP) et considérées comme plus sévères, aboutissant à la cécité légale dès l'âge de 30 ans chez les hommes atteints. Les femmes porteuses de la mutation peuvent également présenter des anomalies au fond d'œil, comme le reflet de Mizuo (reflet mordoré et strié à l'examen).

De rares cas de transmission dominante ont également été décrits.

c. Aspect au fond d'oeil

Les formes peu pigmentées sont plus fréquentes chez les patients myopes ou à phototype clair, au contraire des sujets mélanodermiques dont les dépôts sont généralement plus denses. Ainsi, la densité de dépôts n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie.

La localisation des dépôts pigmentaires permet de distinguer les formes de rétinopathie pigmentaire sectorielles (notamment pour les mutations de RHO ou PRPF31). La rétinopathie pigmentaire peut se présenter de manière unilatérale, auquel cas une cause locale comme un traumatisme doit être recherchée.

Des dépôts non ou peu pigmentés sont caractéristiques de la rétinopathie ponctuée albescente (mutation de RLBP1 de transmission autosomique récessive) [37].

La forme cône-bâtonnet est définie par l'atteinte primitive des cônes, donnant une atteinte rétinienne de localisation centrale. Cela se traduit sur le plan clinique et électrophysiologique par une baisse d'acuité visuelle précoce et une altération photopique initiale sur l'ERG.

d. Les formes syndromiques

Elles représentent environ 25% des cas de RP. Près d'une trentaine de syndromes sont décrits, principalement de transmission autosomique récessive.

Les plus fréquentes comprennent:

- Le syndrome de Usher (le plus fréquent, représentant 14% des cas de RP [19])
- Le syndrome de Bardet-Biedl, de transmission autosomique récessive, est plus rare (de prévalence 1/150 000) associant une dystrophie rétinienne mixte (souvent de forme bâtonnet-cône, mais dont les formes cône-bâtonnet sont bien décrites), une obésité dès l'enfance, un retard mental, une polydactylie postaxiale, un hypogonadisme et des anomalies rénales.

- Le syndrome de Senior-Loken, de transmission autosomique récessive maladie oculo-rénale associant une dystrophie bâtonnet-cône sévère, une néphropathie tubulo-interstitielle chronique et une néphronophtise

Il existe d'autres formes cliniques associées à des maladies métaboliques (par exemple la cystinose ou les mucopolysaccharidoses) ou des cytopathies mitochondriales. Ces dernières ne donnent pas de RP à proprement parler, car les anomalies primitives concernent l'épithélium pigmentaire et non les photorécepteurs [38]. Le syndrome de Kearns-Sayre en fait partie, réunissant des troubles de la conduction cardiaque, une myopathie, une ophtalmoplégie externe, un ptosis et une dégénérescence rétinienne atypique.

6. Diagnostics différentiels

Les rétinoopathies pigmentaires sont des pathologies rares, pour lesquelles un bilan complet est nécessaire afin d'éliminer les nombreux diagnostics différentiels. Les causes possibles sont d'ordre infectieux, inflammatoire, iatrogène.

Les infections chorioretiniennes comme la syphilis, la rubéole, l'infection à CMV ou la maladie de Lyme peuvent faire évoquer une RP, de même que les pathologies inflammatoires telles que la sarcoïdose ou un lupus érythémateux disséminé. Dans ce cadre, l'électrorétinogramme reste normal.

Les causes iatrogènes comprennent les atteintes liées à la prise de chloroquine, d'hydroxychloroquine ou de quinine notamment dans les formes cône-bâtonnet.

Il est intéressant de retenir également les syndromes paranéoplasiques tels que le syndrome CAR (*cancer associated retinopathy*) et le syndrome MAR (*melanoma associated retinopathy*).

De même, il est important de distinguer les RP des rétinoopathies non évolutives, qui incluent notamment les infections congénitales (rubéoles, syphilis), l'albinisme, l'héméralopie essentielle.

7. Diagnostic

Le diagnostic clinique des formes avancées de RP est aisé, cependant, les examens complémentaires permettent de mettre en évidence une atteinte précoce ainsi que le suivi des déficits.

a. Imagerie

La tomographie par cohérence optique (OCT, *optical coherence tomography*) permet de distinguer les différentes couches de la rétine selon leur réflectivité (interférométrie) après balayage par un faisceau lumineux avoisinant l'infrarouge (840 nm à 1300 nm de longueur d'onde selon l'appareil utilisé).

La perte des photorécepteurs dans la couche nucléaire externe se traduit par une diminution de l'épaisseur de la rétine centrale et par une interruption de la ligne ellipsoïde (ou ligne de jonction IS/OS des photorécepteurs: *inner segment/outer segment*). L'OCT permet aussi de retrouver certaines complications rétinienne des RP: un oedème maculaire cystoïde, une membrane épirétinienne.

L'autofluorescence permet de visualiser la présence de lipofuscine dans l'EPR. La présence de lipofuscine montre le renouvellement des photorécepteurs,

mais son accumulation peut traduire une dysfonction de l'EPR. L'absence d'autofluorescence signe quant à elle la mort des photorécepteurs et l'atrophie de l'EPR.

Elle met en évidence des plages hypoautofluorescentes dans les stades précoces, traduisant la souffrance des photorécepteurs. Dans les formes plus avancées, un anneau hyperautofluorescent périfovolaire est évocateur d'une forme héréditaire de la RP (*ring*) [38, 39, 40]. La zone fovéolaire devient typiquement hypoautofluorescente, témoin d'une atrophie par perte des photorécepteurs.

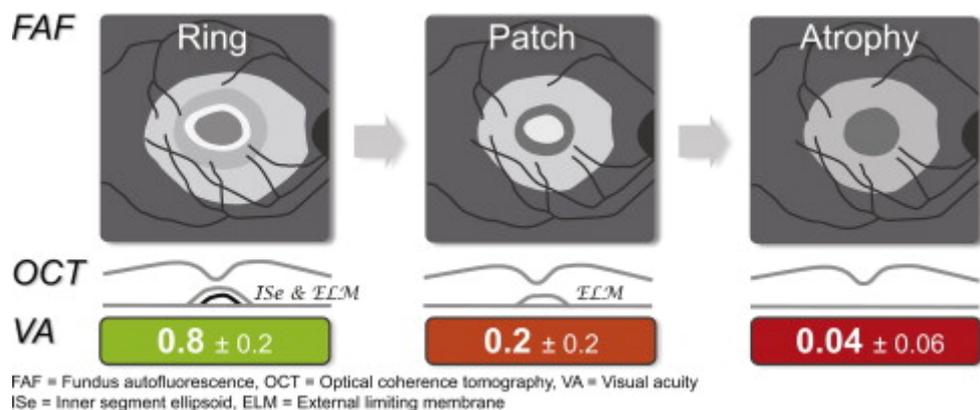


Fig 18: Evolution de l'aspect à l'autofluorescence et à l'OCT et corrélation à l'acuité visuelle

De Fakin et al. 2012

Les photographies du fond d'œil, en particulier avec les appareils grand champ, permettent de monitorer la progression de la rétinopathie pigmentaire.

L'angiographie à la fluorescéine a été supplantée par l'association de l'OCT aux clichés par autofluorescence. Elle n'est utilisée qu'en cas de doute diagnostique,

de lésions maculaires ou dans les rares cas de complications exsudatives ou néovasculaires.

b. Champ visuel

Il permet d'objectiver les scotomes et une constriction du champ visuel.

Le champ visuel de Goldmann évaluant la périmétrie cinétique permet de mettre en évidence les scotomes de la moyenne périphérie dans les RP débutantes et la perte de vision périphérique jusqu'à obtenir une vision tubulaire dans les RP terminales.

Le champ visuel central (périmétrie statique) explore les 30° centraux en cas d'atteinte avancée.

Le champ visuel binoculaire permet d'évaluer l'incapacité permanente partielle et le retentissement fonctionnel dans le cadre des dossiers relevant de la MDPH (Maison départementale des personnes handicapées). Il estime également la compatibilité avec la conduite automobile, selon les normes établies par la législation française.

c. Vision des couleurs

Différents tests sont disponibles afin d'évaluer la vision des couleurs, habituellement normale au début et se dégradant progressivement avec tritanopie puis altération anarchique.

Dans le syndrome de Usher, la profondeur de l'altération est similaire entre les sous-types 1 et 2 chez l'adulte, en revanche les erreurs sont plus diffuses dans le type 1 [41]

Les tests les plus utilisés sont ceux de Farnsworth-Munsell (D15 ou 100-Hue).

d. Electrophysiologie

Les examens d'électrophysiologie sont indispensables dans les suspicions de dystrophie rétinienne héréditaire. Ils permettent d'étudier les variations de potentiel électrophysiologique lors de la mise en activité des cellules visuelles.

Le principal examen est l'électrorétinogramme (ERG), qui consiste en l'enregistrement de l'activité électrique de la rétine générée suite à une stimulation brève ou un éclairage plus prolongé. Il est le seul examen capable d'évaluer le fonctionnement des cônes et bâtonnets.

La différence de potentiel est propagée et enregistrée entre la cornée et une zone périoculaire.

C. Atteinte auditive: surdité de perception

L'oreille interne, située dans la partie pétreuse de l'os temporal, contient la cochlée et le système vestibulaire permettant respectivement la perception des sons et des changements de position et la transduction de ces informations.

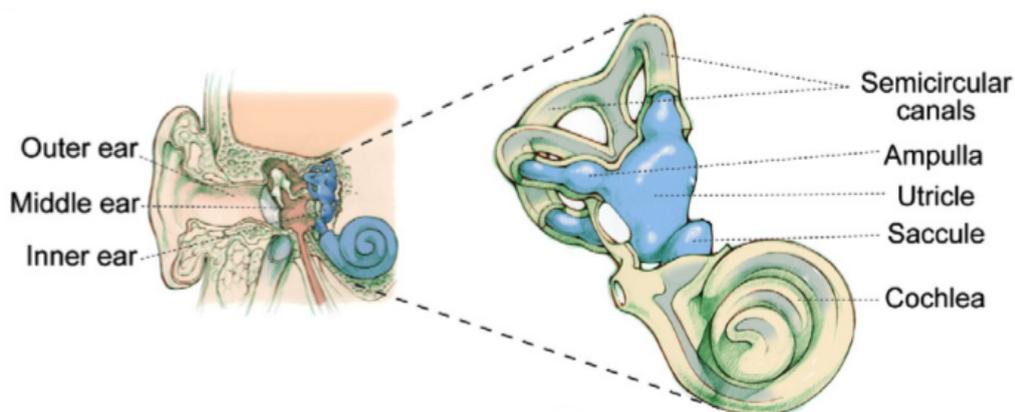


Fig 19: Schéma de l'anatomie de l'oreille interne et du système vestibulaire

D'après Mathur et al

La cochlée est responsable de la transduction de l'information auditive: l'énergie générée par l'onde sonore propagée dans le liquide contenu dans l'oreille interne de la base vers l'apex de la cochlée est transmise sous forme d'un influx électrique le long du nerf cochléaire (branche du nerf auditif, huitième paire crânienne).

Elle est organisée selon un mode tonotopique, les hautes fréquences correspondant à la base de la cochlée et les basses fréquences vers l'apex. L'amplitude de déplacement de la membrane basilaire dépend donc de la fréquence du son, et entraîne un déplacement des stéréocils des cellules ciliées internes (CCI) de l'organe de Corti.

Ce dernier, l'élément le plus sensible aux sons au sein de la cochlée, contient près de 16000 cellules ciliées disposées en trois rangées de cellules ciliées externes (CCE), et une rangée de cellules ciliées internes. Les cellules ciliées externes ont une capacité de motilité intrinsèque permettant de recevoir et d'amplifier les vibrations liées aux sons, tandis que les cellules ciliées internes convertissent les signaux mécaniques amplifiés en un potentiel d'action transmis sur les fibres nerveuses cochléaires [42].

Ainsi, chaque cellule ciliée du système cochléaire et vestibulaire présente une touffe ciliaire contenant jusqu'à plusieurs centaines de stéréocils formés de filaments d'actine et organisés en rangées de taille croissante [43]. Ils se déplacent vers la direction du stimulus (son, mouvement, gravité), permettant ainsi l'ouverture de canaux ioniques au sommet des stéréocils plus courts. Cet influx de cations induit des changements du potentiel de membrane, convertissant ainsi le stimulus

mécanique en une réponse électrique. Ce phénomène correspond à la transduction mécanoélectrique, ou mécano-transduction.

Les stéréocils sont reliés entre eux par différents liens interciliaires: les liens apicaux, latéraux et les liens d'ancrage. Ces deux derniers sont présents uniquement lors de la période embryonnaire chez l'homme et involuent par la suite.

Le système vestibulaire se situe dans le labyrinthe osseux, et est responsable de l'équilibre et de la posture. Il comprend le saccule, l'utricule et les canaux semi-circulaires.

La saccule et l'utricule contiennent des cellules sensibles aux mouvements de la tête en ligne droite (notamment pour l'accélération linéaire) ou de haut en bas (détection de la gravité).

Il existe trois canaux semi-circulaires permettant la détection des mouvements rotatoires de la tête (accélération angulaire). Leurs cellules ciliées répondent aux mouvements du liquide et initient l'influx nerveux [44].

La surdité ou hypoacousie (ce dernier étant surtout utilisé pour désigner les surdités légères ou moyennes) est un symptôme défini par une baisse de l'audition, quelle qu'en soit la sévérité ou l'étiologie. Elle constitue le handicap sensoriel le plus fréquent.

L'étiologie est génétique dans la plupart des cas.

Il existe deux grands types de surdité, dont la distinction est faite grâce à l'acoumétrie et l'audiométrie. L'étiologie, le traitement et le pronostic diffèrent en fonction de ces deux types:

- Les surdités de transmission liées à l'altération des structures de l'oreille externe (pavillon et conduit auditif externe) ou de l'oreille moyenne (trompe d'Eustache, système tympano-ossiculaire de la caisse du tympan).
- Les surdités de perception (ou neurosensorielles), liées à l'atteinte de l'oreille interne (cochlée) ou du nerf auditif (VIII), des voies nerveuses auditives ou des structures centrales de l'audition.
- La surdité mixte associe ces deux types de surdité.

Elles sont classées selon l'importance de la perte auditive, en fonction de la perte moyenne sur les fréquences conversationnelles (à 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz). Les conséquences sur l'acquisition du langage chez l'enfant dépendent de l'âge de début et de la profondeur de cette surdité:

Tableau 2: Profondeur de la surdité et conséquences

Perte en dB	Appellation de la surdité	Conséquences	
20-40	Légère	Défaut de prononciation des consonnes Gêne scolaire	Le langage oral est acquis spontanément, un retard peut exister
40-70	Moyenne	A parlé tard et mal Langage imparfait Nombreuses confusions des voyelles et consonnes	
70-90	Sévère	Identifie les bruits et ne perçoit que la voix forte	Le langage oral n'est pas acquis spontanément, le retard est majeur
> 90	Profonde ou totale (cophose)	Aucune parole n'est perçue	

Les surdités syndromiques, parmi lesquelles le syndrome de Usher, ne constituent qu'une faible proportion des surdités de l'enfant (10 à 15% environ) et de l'adulte. Plusieurs centaines de syndromes associés à une surdité ont été décrits. De ce fait, il est recommandé de faire pratiquer un bilan auditif devant toute pathologie malformative chez l'enfant.

La gène exprimée par le patient atteint de maladie de Usher est liée une surdité de perception, par mutation de gènes impliqués dans la fonction de l'oreille interne. En effet, leurs protéines mutées sont principalement localisées au niveau de la surface apicale des cellules sensorielles de la cochlée et du vestibule.

D. Formes cliniques du syndrome de Usher

Devant la diversité phénotypique, une classification a été proposée et distingue trois types de tableaux cliniques, selon l'atteinte ophtalmologique et auditive observée chez les patients [45].

- **Le syndrome de Usher de type 1 (USH1)**: il est caractérisé par une surdité de perception profonde et congénitale avec typiquement un déficit vestibulaire [46].

Cette surdité de perception bilatérale et profonde nécessite une prise en charge précoce (principalement par implantation cochléaire puis rééducation orthophonique) afin d'éviter un retard dans l'acquisition du langage. Cette déficience auditive n'est généralement pas évolutive dans le temps [46, 47].

Il existe généralement une hypotonie et un retard des acquisitions associés (position assise, maintien de la tête, marche), du fait d'une aréflexie vestibulaire. De même, une instabilité posturale peut être retrouvée [48]

L'héméralopie apparaît dans l'enfance, généralement avant l'âge de 10 ans. Cependant l'électrorétinogramme peut être altéré dès la naissance, et plus rarement le fond d'œil [46].

Les gènes connus impliqués dans le syndrome de Usher de type 1 sont principalement exprimés dans les cellules ciliées internes et externes de l'organe de Corti. On distingue sept sous-types (USH1A à USH1G) en fonction du site de mutation, cependant la clinique ne permet pas de les différencier à ce jour.

Néanmoins près de 75% des syndromes de Usher sont dus à la mutation du gène MYO7A (localisé en 11q13.5), codant pour la protéine myosine VIIa [45]. La vision centrale est généralement préservée jusqu'à l'âge de 30 ans [49] pour ce sous-type (USH1B)

- **Le syndrome de Usher de type 2 (USH2)**, représentant plus de la moitié des cas de Usher, associe une surdité de perception moins profonde mais parfois progressive à une héméralopie rapportée plus tard que dans le type 1.

L'acquisition normale du langage est rendue possible par cette surdité de perception bilatérale apparaissant plus tard et dans une moindre mesure, L'enfant ne présente pas de trouble vestibulaire.

Les symptômes comme l'héméralopie surviennent plus tardivement et la rétinite pigmentaire débute vers l'adolescence, d'où l'intérêt de la réalisation de l'ERG chez un enfant déficient auditif dès le moindre doute sur une atteinte syndromique [46]. En effet, celui-ci est altéré de manière précoce par rapport aux signes cliniques. L'évolution clinique de l'atteinte du champ visuel semble suivre une cinétique similaire aux rétinites pigmentaires non syndromiques [51].

Cependant, le sous-type USH2A semble de pronostic plus sévère que les autres sous-types sur le plan auditif [51] ainsi que sur le plan rétinien [52].

Il existe certaines différences sur le plan rétinien notamment en terme de sévérité entre les phénotypes USH1 et USH2: l'âge d'apparition des symptômes est plus précoce dans le type 1, et l'altération visuelle est plus importante et plus rapidement progressive. Cependant il n'y a pas d'anomalie spécifique à une forme clinique ou à l'autre sur les examens électrophysiologiques comme l'ERG ou morphologiques tels que l'OCT ou l'autofluorescence du fond d'oeil quant à la progression de l'atteinte rétinienne à l'âge adulte [53, 54, 55].

- **Le syndrome de Usher de type 3 (USH3)** est le plus rare (environ 3% des patients) et induit une surdité progressive, de sévérité et d'apparition variables, pouvant être associée à un trouble de l'équilibre. L'âge d'apparition de l'héméralopie est également variable, plus tardive que dans les deux autres tableaux. Ce phénotype est particulièrement retrouvé auprès des personnes juives Ashkénazes d'Europe centrale et orientale, et en Finlande

La surdité constitue généralement le déficit sensoriel le plus précoce et le plus facile à détecter chez les jeunes enfants et nourrissons. Elle apparaît avant les symptômes ophtalmologiques dans les trois phénotypes [56].

Tableau 3: Formes cliniques du syndrome de Usher et caractéristiques

Forme clinique	Gènes impliqués	Rétinite pigmentaire	Surdité de perception	Fonction vestibulaire
Usher de type 1	MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G (ou SANS), CIB2	Début précoce, souvent prépubertaire. La cécité légale est atteinte vers 40 ans	Congénitale, sévère à profonde, non évolutive	Troubles vestibulaires, le développement moteur (notamment l'acquisition de la marche) est retardé
Usher de type 2	USH2A, ADGRV1, WHRN	Début dans la deuxième décennie, la cécité légale est atteinte vers 60 ans	Congénitale, modérée à sévère, parfois évolutive	Fonction vestibulaire normale
Usher de type 3	CLRN1	Début variable, souvent dans la deuxième décennie	Début post-lingual, de profondeur variable, progressive.	Fonction vestibulaire variable. Anomalies dans 50% des cas, souvent minimes.

E. Génétique du syndrome de Usher

1. Analyse de biologie moléculaire

Dans ses 22 paires de chromosomes, le génome humain contient 3 milliards de paires de bases azotées. Seul 1% d'entre elles sont codantes, formant l'exome.

a. Le séquençage haut-débit

La méthode de séquençage par Frédérick Sanger a permis les premiers séquençages de génome complet à partir de 1995 sur l'*Haemophilus influenzae*, chez l'Homme pour la première fois en 2001. Cependant cette technique est longue (avec quatre réactions nécessaires), coûteuse, et utilise des amorces radioactives potentiellement dangereuses.

Le séquençage haut débit (ou *next-generation sequencing*, NGS) est donc la technique utilisée actuellement, avec des capacités de séquençage massif et multi-parallélisé pour les seconde et troisième générations. Des fragments d'ADN de régions différentes et de patients différents sont séquencés simultanément lors d'une seule et même réaction. Ces fragments sont ensuite reconstitués et comparés à un génome de référence.

Il permet ensuite d'amplifier l'ensemble du génome (*whole-genome sequencing*), dont l'analyse complète peut être difficile, ou s'intéresser à l'exome (*whole-exome sequencing*), dont l'analyse exclut par définition les introns et ne permet donc pas de détecter les variants introniques.

Il est particulièrement utile pour tester plusieurs gènes d'intérêt, comme c'est le cas pour le syndrome de Usher. Des panels sont créés et adaptés à chaque exon (*multigene panels*) afin de rechercher des variants spécifiques parmi les gènes identifiés dans la pathologie d'intérêt.

Ces techniques de séquençage de nouvelle génération suivent trois étapes successives:

- La préparation de la banque
- L'amplification
- Enfin, le séquençage

Tableau 4: Principales étapes du séquençage à haut débit

D'après Sadeghi et al

En laboratoire	
Obtention de l'ADN	Extraction de l'ADN génomique du sang ou d'autres tissus du patient
Génération des fragments génomiques à séquencer	Amplification des régions génomiques d'intérêt (gènes ciblés ou génome entier) par PCR
Séquençage	Lecture du code génétique et génération des séquences (10 à 100 Gpb)
Analyse bioinformatique	
Génération des fichiers de données	Alignement des séquences sur le génome de référence (p. ex. GRCh37/hg19) et génération de fichiers contenant les variants identifiés
Analyses des données	Application de filtres sur les variants selon des paramètres prédéfinis (p. ex. qualité, fréquence allélique, mode d'héritabilité)
Interprétation des résultats	
Discussion interdisciplinaire	Analyse de chaque variant relevant pour le diagnostic entre cliniciens, biologistes et bioinformaticiens

L'importance de l'identification moléculaire pour le conseil génétique et l'avancée des recherches notamment pour la thérapie génique nécessite une méthode pour identifier les variants de manière efficace, rapide et peu coûteuse. Il est possible d'allier de manière séquentielle le séquençage par capture d'exons, hybridation génomique et amplification d'exons afin d'optimiser l'analyse [57].

Néanmoins, ces techniques mettent parfois en évidence des variants dont la signification n'est pas encore connue (VSI, variant de signification indéterminée ou *VUS, variant of unknown/uncertain significance*) sous la forme de SNP (*single nucleotide polymorphisms*) ou insertions/délétions. Une analyse complémentaire est alors requise afin de statuer sur son implication dans la pathologie.

b. Stratégie d'analyse des variants

Un variant correspond à une séquence d'ADN d'un individu qui diffère du génome de référence (le GRCh38 depuis 2013). Parmi les 20 000 variants exoniques que comprend le génome d'un individu, les variants de signification indéterminée rendent le diagnostic moléculaire difficile en cas de localisation dans un gène impliqué dans le syndrome de Usher, leur pathogénicité n'étant pas ou peu connue.

Les stratégies d'analyse des variants cherchent donc à identifier les variants potentiellement pathogènes. Elles reposent sur une bonne connaissance du gène et de son implication dans la voie métabolique pouvant participer à la pathologie.

Tout d'abord il s'agit d'identifier les variants à l'aide d'un algorithme informatique. Dans le cas du syndrome de Usher, l'analyse se fait sur l'ensemble des gènes identifiés. En cas d'analyse infructueuse, une nouvelle recherche sera faite sur l'ensemble du génome afin de trouver d'éventuels nouveaux gènes ou mutations.

Une fois les variants retrouvés, il faut évaluer leur pathogénicité dans la pathologie d'intérêt. Pour cela, l'étude de la littérature permet de retrouver les

variants déjà décrits. La fréquence du variant doit être cohérente avec le mode de transmission du patient. L'apport de l'analyse de l'effet du variant sur la protéine après transcription et traduction n'est pas négligeable. Cependant, la difficulté d'analyse dépend du type de variant: les mutations faux-sens où un acide aminé (dont le rôle n'est pas forcément connu) est modifié, sont d'interprétation plus complexe que les insertions ou délétions pouvant aboutir à des mutations non-sens (codon-stop prématuré) ou des décalages du cadre de lecture.

L'étude de la ségrégation familiale est primordiale, car elle permet de confirmer l'implication du variant dans la pathologie. Dans le cas du syndrome de Usher de transmission autosomale récessive, les parents sains sont chacun porteurs d'un allèle muté (hétérozygote), et l'enfant atteint a ses deux allèles mutés provenant de son père et de sa mère.

Après analyse, les variants identifiés peuvent être classés selon leur pathogénicité: pathogène, probablement pathogène, de signification indéterminée, probablement bénin, bénin selon la terminologie proposée par l'American College of Medical Genetics and Genomics en 2015 [55].

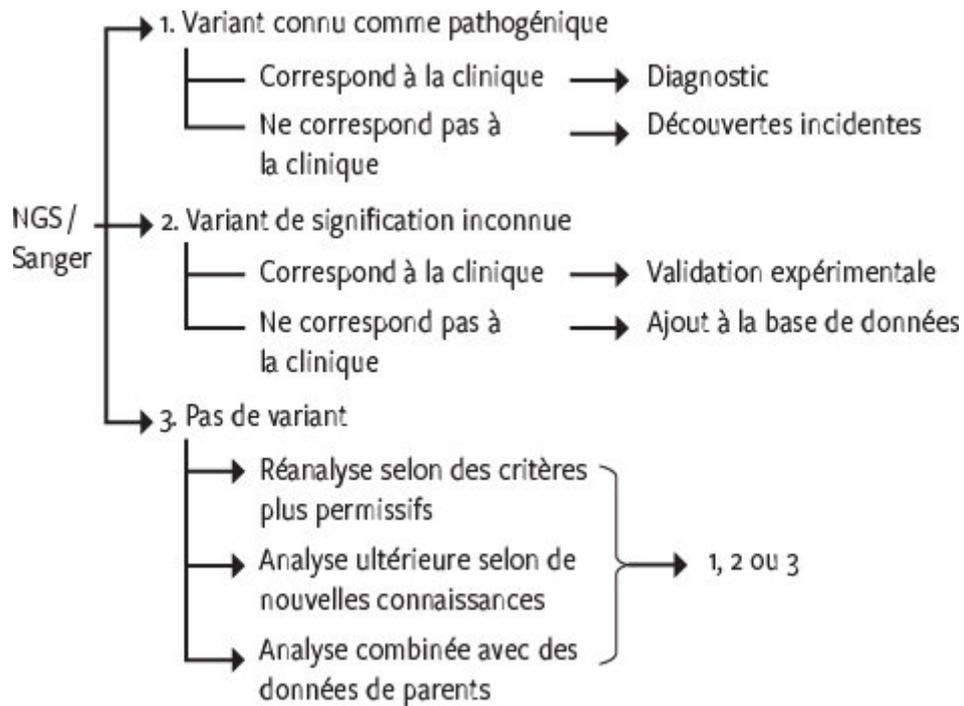


Fig 20: Résultats et interprétation d'une analyse de séquençage à haut débit

Malgré toutes ces étapes mises en place, il arrive parfois que le diagnostic moléculaire soit difficile à poser, limité par les outils utilisés et techniques de séquençage (algorithmes informatiques non adaptés, régions intragéniques non analysées ou gènes non identifiés, types de variant difficiles à mettre en évidence (duplication, inversion, variation du nombre de copies).

Une seconde analyse peut être intéressante ultérieurement, surtout en cas de discordance entre l'analyse biomoléculaire et la clinique.

2. Génétique du syndrome de Usher

Outre son hétérogénéité phénotypique, le syndrome de Usher présente également une grande hétérogénéité génétique.

Comme pour toutes les pathologies héréditaires, il requiert la réalisation d'un arbre généalogique. Les patients ou les parents d'un enfant atteint peuvent

également bénéficier d'un conseil génétique en consultation spécialisée, réalisée par un généticien dans un centre habilité, afin de discuter des conséquences des résultats génétiques, et du risque de transmission à la descendance.

La transmission est autosomale récessive, nécessitant la mutation de deux allèles paternel et maternel pour aboutir à l'apparition de la maladie.

L'atteinte est dite horizontale, touchant une fratrie dont les parents sont tous les deux porteurs hétérozygotes de la mutation. Le risque pour ces derniers de transmettre la maladie à leur descendance est donc de 25% pour chaque enfant. Ce dernier peut également être porteur hétérozygote à son tour, et transmettre l'allèle muté à sa descendance.

La consanguinité augmente le risque d'apparition de la maladie au sein d'une famille.

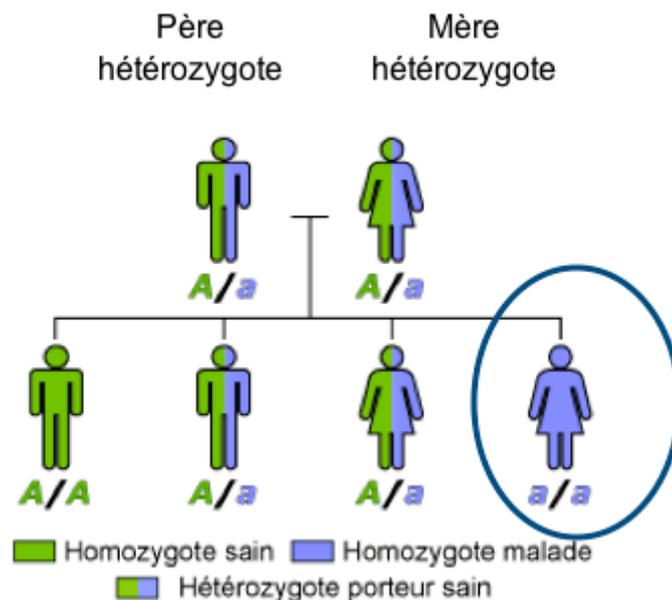


Fig 21 : Transmission dans une maladie autosomique récessive

D'après Orphaschool

ARBRE GÉNÉALOGIQUE

FAMILLE: _____
(patronyme du cas index)

DOSSIER N°: _____
(n° attribué par le centre coordonnateur de Montpellier)

IMPORTANT:

1. Indiquer les consanguinités éventuelles.
2. Indiquer les pathologies associées.
3. Pour chaque patiente indiquer la date de naissance et pour les personnes décédées indiquer également l'âge de décès.
4. Indiquer systématiquement les frères, sœurs et conjoints même s'ils ne sont pas atteints.

Génération

I		EXEMPLE
II		
III		
IV		
V		
VI		

Remarques: _____

Symboles:

Homme	Femme	Sexe inconnu	Cas index	Décédé	Adopté	Indéfinie	Conductrice	Diagnostic	Non examiné	Prélevement	Absence de	Jumeaux hétérozygotes	Jumeaux homozygotes	Liaison consanguine

Fig 22: Fiche de réalisation d'arbre généalogique

D'après le service des EFVNO

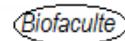
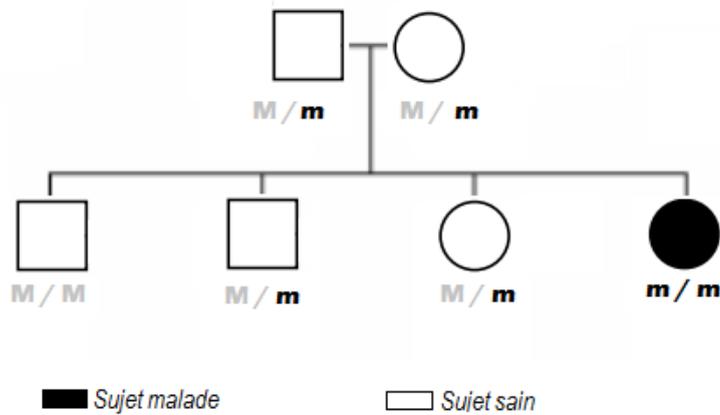


Fig 23: Arbre généalogique dans une maladie autosomique récessive

Selon Biofaculté

a. Gènes impliqués dans le syndrome de Usher

A ce jour, onze gènes différents ont été identifiés.

Six d'entre eux sont impliqués dans le syndrome de Usher de type 1: MYO7A, DFNB18 (ou USH1C), CDH23, PCDH15, SANS (ou USH1G), CIB2.

Trois gènes sont décrits pour le type 2: USH2A, ADGRV1 (anciennement GPR98), DFBN31.

Un seul a été retrouvé pour le type 3: CLRN1.

Le onzième gène correspond au PDZD7, qui modifie le phénotype rétinien des patients présentant des mutations bialléliques de UHS2A [58], et pouvant favoriser la survenue d'une rétinite pigmentaire plus précoce et sévère [50].

D'autres gènes, supposés être impliqués dans des tableaux de syndrome de Usher atypiques, ont été identifiés récemment: CEP250, HARS, ABHD12.

Les gènes identifiés codent pour des protéines interdépendantes, qui participent au fonctionnement d'un complexe moléculaire [59]: l'usherome (autrement appelé "interactome de usher"). Ce complexe est situé au niveau des stéréocils et des régions synaptiques des cellules ciliées de l'oreille interne, et au niveau des photorécepteurs, expliquant l'atteinte auditive et oculaire du syndrome de Usher. [58].

Une mutation biallélique, soit une mutation concernant les deux allèles paternel et maternel d'un gène, est retrouvée dans 91% des cas, selon la méta-analyse des dernières études depuis 2000 par Jouret et al, englobant 684 patients [59]. Dans 8% des cas, la mutation causale n'est pas retrouvée.

Le tableau 5. précise la proportion retrouvée pour chaque gène selon la même méta-analyse:

Tableau 5: Prévalence des gènes impliqués dans le syndrome de Usher

D'après Jouret et al.

	Gène	Sous-type	Protéine	Proportion
USH1 33.6%	MYO7A	USH1B	Myosine VIIA	21%
	USH1C	USH1C	Harmonine	2%
	CDH23	USH1D	Cadhérine 23	6%
	SANS	USH1G	Sans	1%
	PCDH15	USH1F	Protocadherine 15	3%
	CIB2	USH1J	Calcium integrin binding protein 2	0% (sur la population)
USH2 55.6%	USH2A	USH2A	Usherine	50%
	ADGRV1	USH2C	Vlgr1/Gpr98	5%
	DFNB31	USH2D	Whirline	0.4%
USH3 1%	CLRN1	USH3A	Clarine 1	2%
	PDZD7	USH3B	PDZD7	0.1%

Dans la littérature, le gène le plus fréquent pour le type 1 correspond au MYO7A (plus de 50% des cas [60]), et au USH2A dans le type 2 (80% des cas [60]). Trois autres loci pour USH1 (*USH1E*, *USH1H*, et *USH1K*) ont été également cartographiés, mais les protéines impliquées n'ont pas encore été identifiées [61, 62, 63].

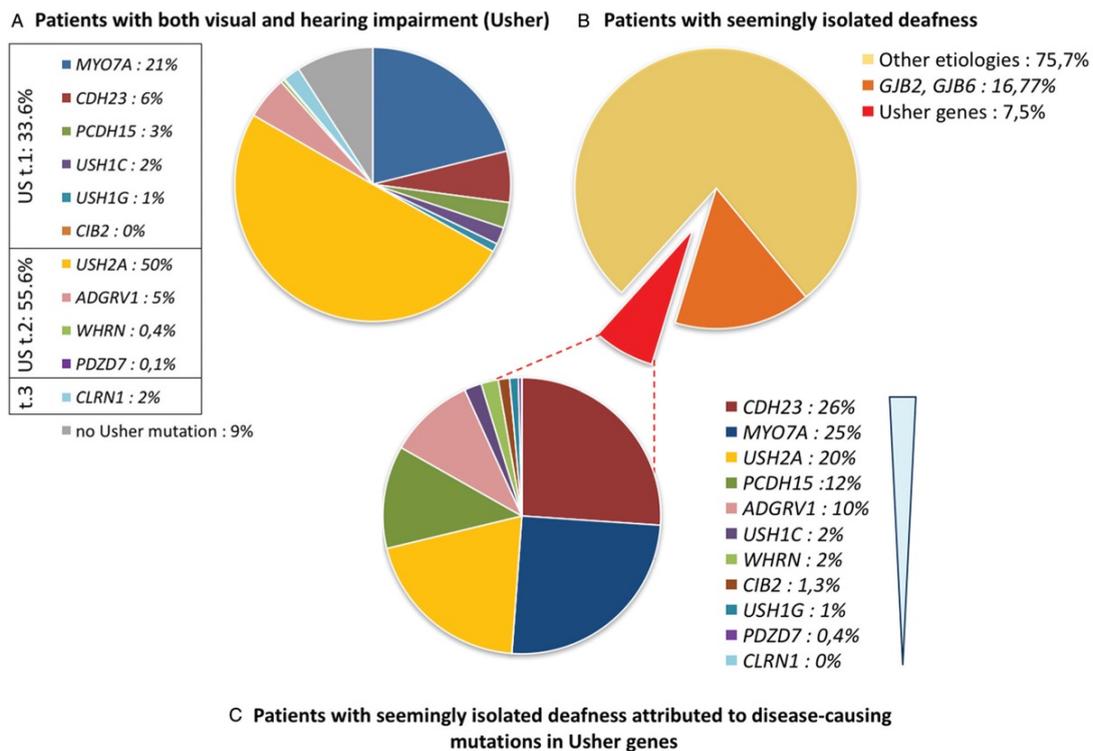


Fig 24: Fréquence des mutations causales dans les gènes Usher

D'après Jouret et al. 2019

A: chez des patients associant une surdité de perception et une rétinite pigmentaire évocatrices d'un syndrome de Usher (684 patients); B: chez des patients présentant une surdité de perception d'allure isolée (2476 patients); C: chez des patients avec une surdité d'allure isolée due à une mutation d'un gène Usher (227 patients)

Il est à noter que le tableau clinique peut varier selon le gène muté: pour six des onze gènes impliqués dans le syndrome de Usher, la différence de proportion est statistiquement significative entre les tableaux évocateurs de syndrome de Usher et les phénotypes de surdité apparemment isolée.

Ainsi, les mutations de CDH23, ADGRV1, PCDH15 et CIB2 sont plus susceptibles d'induire un tableau de surdité isolée.

Par ailleurs, il n'y a pas d'argument pour une hérédité digénique (c'est-à-dire par la présence de deux mutations localisées dans deux gènes Usher différents, et

associée à la présence d'un phénotype Usher) dans cette pathologie [56, 64]. Les seuls cas de digénisme décrits dans le syndrome de Usher correspondaient à une mutation biallélique dans un gène Usher et une mutation monoallélique dans un gène Usher différent [30].

b. Rôle des protéines

Les protéines impliquées dans le syndrome de Usher sont diverses, avec des rôles très différents les uns des autres (jonction cellulaire, transport d'organites, structure du complexe moléculaire...).

Cependant, leur localisation est similaire au sein de:

- La rétine: les protéines de Usher sont principalement localisées au niveau du cil connecteur entre les segments interne et externe des photorécepteurs, ainsi que dans la couche plexiforme externe où se situent leurs synapses. Celles participant aux jonctions cellulaires (notamment la protocadhérine 15 et l'usherine) peuvent également être retrouvées dans la membrane limitante externe, entre les photorécepteurs et les cellules gliales de Müller.
- L'oreille interne: les principaux sites correspondent aux stéréocils et les synapses des cellules ciliées cochléaires. Les protéines de Usher interagissent entre elles pour former les complexes moléculaires permettant la formation, l'organisation et la fonction des stéréocils.

1. Usher de type 1

Le **gène MYO7A** code pour la myosine VIIa (USH1B), localisée à la jonction des cils des photorécepteurs et l'apex des cellules épithéliales de l'EPR dans l'oeil,

et dans le neuroépithélium vestibulaire et les stéréocils des cellules ciliées externes et internes de l'oreille interne. Elle intervient dans la migration des organites (parmi lesquelles la rhodopsine) le long des filaments d'actine, l'altération de sa fonction interfère donc avec la transduction du son et des signaux lumineux, aboutissant à la surdité de perception pouvant être associée à la rétinopathie pigmentaire.

MYO7A peut être responsable d'un syndrome de Usher de type 1, d'un type 1 "modéré" mimant un type 2 [65, 66], ou de surdité récessive non syndromique, ou encore de surdité dominante non syndromique [67].

Le **gène USH1C** code la protéine harmonine, intervenant dans l'organisation du complexe moléculaire du syndrome de Usher, en se liant à des domaines spécifiques des autres protéines [68] et au cytosquelette d'actine. Hormis le syndrome de Usher, l'altération du gène peut aboutir à une surdité non syndromique autosomique récessive (DFNB18).

La protéine cadhérine 23, codée par le **gène CDH23**, joue également un rôle dans l'usherome. En effet, elle forme les jonctions apicales des stéréocils et régule le transport d'organite dans les photorécepteurs et les cellules ciliées, permettant la transduction. Elle intervient également dans l'apparition d'une surdité non syndromique autosomique récessive (DFNB12).

Les mutations du **gène PCDH15** aboutissent à l'une des formes les plus sévères du syndrome de Usher (USH1F), mais sont également impliquées dans des cas de surdité non syndromique autosomique récessive (DFNB23). La

protocadhérine 15 participe à la liaison cellulaire via les jonctions apicales en coopération avec la cadhérine 23 dans la cochlée et la rétine.

La protéine SANS (**USH1G**) prend également part au complexe moléculaire avec les quatre protéines précédentes [69], notamment par son interaction avec la cadhérine 23 et la protocadherine 15.

La protéine **CIB2** (Calcium and intergrin binding protein) est exprimée de manière ubiquitaire. Elle est indispensable dans la transduction du signal sonore ou lumineux par le maintien de l'homéostasie du calcium (Ca^{2+}) et son rôle dans l'adhésion cellulaire, la migration et l'activation des voies de signalisation [70]

2. Usher de type 2

L'usherine codée par le **gène USH2A** est la principale protéine mutée dans le type 2. Elle est impliquée dans le développement et le maintien des cellules neurosensorielles de la rétine et de la cochlée. Elle est spécifiquement exprimée au niveau des touffes ciliaires des cellules ciliées cochléaires et autour du cil connecteur des photorécepteurs [71]. L'altération de cette protéine peut également aboutir à une rétinite pigmentaire isolée autosomique récessive (RP36) [66]

Le récepteur **ADGRV1** (Adhesion G-protein-coupled receptor V1, USH2C) codé par le gène du même nom, permet le développement cochléaire et l'adhésion cellulaire comme la cadhérine 23, la protocadhérine ou l'usherine. Il jouerait également un rôle dans l'homéostasie ionique.

Le **gène WHRN** ou DFNB31 code pour la protéine whirline, une protéine squelette, qui intervient dans les surdités non syndromiques de type 31 (DFNB31) et le syndrome de Usher de type 2D.

3. Usher de type 3

Le **gène CLRN1** est le gène causal du syndrome de Usher de type 3A et de la rétinite pigmentaire RP61. Il est exprimé de manière ubiquitaire. La clarine-1 ne fait pas partie de l'interactome de Usher, mais participe aux synapses sensorielles, aussi bien au niveau des photorécepteurs que des cellules ciliées de la cochlée.

HARS (Histidyl-tRNA synthetase) code pour la protéine HARS1, qui intervient dans l'incorporation de l'histidine dans les protéines.

4. Le cas particulier de PDZD7

Ce gène code pour une protéine de structure également, intervenant dans l'organisation de l'interactome USH2 [72], interagissant avec les protéines impliquées aussi bien dans le type 1 que le type 2 (myosine VIIA, usherine, ADGRV1, whirline) [58]. Il est considéré comme un modificateur de phénotype rétinien car il semble contribuer à une forme digénique du syndrome de Usher [58]

3. Corrélation génotype-phénotype

Bien que la corrélation entre la mutation biallélique d'un gène Usher et le phénotype développé soit bonne, il est à ce jour difficile à partir des signes cliniques de déterminer le gène exact en cause.

De plus, comme évoqué précédemment, bon nombre des gènes impliqués dans le syndrome de Usher peuvent également être incriminés dans des cas de rétinite pigmentaire autosomique récessive non syndromique, ou de surdité neurosensorielle autosomique dominantes (DFNA) ou récessives (DFNB).

Parmi eux, MYO7A est le plus fréquent. Une mutation altérant profondément la structure ou la fonction de la protéine [74] résulte en un tableau phénotypique de Usher de type 1 typiquement, parfois atténué (mutation avec un effet *mild*, modéré) évoquant un type 2 [65, 66]. Ce gène est également impliqué dans des cas de surdité autosomique dominante (DFNA11) ou récessive non syndromique (DFNB2) lorsque la mutation causale est moins pathogène (mutation faux sens notamment) [74].

De même, il a été mis en évidence que des mutations faux sens dans les gènes CDH23 et PCDH15 sont associées à une surdité non syndromique (DFNB12, DFNB23) ou une rétinite pigmentaire modérée, alors que les mutations non sens, les décalages du cadre de lecture ou les mutations altérant les sites d'épissage, plus pathogènes, sont à l'origine du syndrome de Usher de type 1 [75].

La grande taille du gène USH2A (plus de 70 exons) en fait l'objet de nombreux variants possibles (plus de 10 000 recensés à ce jour [76]. Différentes études ont identifié des allèles "spécifiques" de l'atteinte rétinienne, généralement des mutations faux sens, alors que les mutations plus délétères pour la protéine sont à l'origine du phénotype USH2A [66].

F. Prise en charge et perspectives thérapeutiques

Du fait de la double déficience visuelle et auditive, le retentissement fonctionnel et social du syndrome de Usher dans ses deux formes principales est important, aussi bien dans l'enfance, qu'à l'âge adulte. Ainsi, la surdité peut rendre la scolarité difficile, surtout en cas de diagnostic tardif, et la dégradation de la fonction visuelle se surajoute et retentit sur la recherche d'emploi et l'autonomie du patient [77].

1. Prise en charge non spécifique au gène

a. Prise en charge non ophtalmologique

La prise en charge par appareillage voire implantation cochléaire en fonction de la profondeur de la surdité est indispensable, et de préférence réalisée au plus tôt, afin de ne pas impacter sur l'acquisition du langage et la scolarité. Ceci est d'autant plus important que le langage des signes et la lecture labiale peuvent devenir difficiles avec la progression de la rétinite pigmentaire.

Typiquement, les enfants atteints du type 1 se voient proposer la pose d'implants cochléaires dans les deux premières années de vie [78], une prise en charge précoce permettant un meilleur résultat [79]. Quant au type 2, la surdité est généralement bien compensée par un appareillage externe.

L'appareillage ou l'implantation sont accompagnés d'une rééducation orthophonique (surtout en cas de phénotype USH1) dans le but d'obtenir un développement auditif suffisant pour pouvoir se passer de la lecture labiale.

Les troubles vestibulaires présents dans le type 1 et parfois dans le type 3 peuvent se majorer avec la progression de l'altération visuelle, l'équilibre dépendant à la fois du système vestibulaire, de la vision et de la proprioception. La rééducation vestibulaire est peu efficace chez ces patients. Des implants vestibulaires sont en cours de développement, avec des résultats prometteurs [80], s'appuyant sur le principe de la résonance stochastique (c'est-à-dire "l'effet non linéaire par lequel le traitement d'un signal peut se voir amélioré grâce à l'action du bruit" [81]) qui améliore la fonction vestibulaire résiduelle. Des capteurs sont fixés sur la tête du patient et transmettent l'information au cerveau sous forme de signaux électriques à l'aide d'électrodes à proximité des terminaisons nerveuses vestibulaires.

b. Prise en charge ophtalmologique

La photoprotection par port de lunettes à verres teintés photochromiques RT4 permet de limiter la phototoxicité et ainsi ralentir la progression de la rétinite pigmentaire. La correction des amétropies est également primordiale.

Une supplémentation par vitamine A et en acide gras Oméga 3 DHA (acide docosahexaénoïque) peut être proposée afin de ralentir la progression de la rétinite pigmentaire, bien que son efficacité soit incertaine [82]

La prise en charge des complications améliore également la qualité de vie des patients.

La cataracte est traitée chirurgicalement, avec traitement anti inflammatoire postopératoire prolongé du fait d'une inflammation plus importante chez ces patients.

L'œdème maculaire cystoïde, qui peut altérer l'acuité visuelle centrale des patients, peut bénéficier d'un traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Acétazolamide oral, ou Dorzolamide topique), efficace chez certains patients [83, 84, 85]. Une corticothérapie orale ou par injection intra-vitréenne peut être envisagée en seconde intention [86, 87]. Les autres traitements testés, notamment la photocoagulation rétinienne par laser Argon ou la chirurgie vitréo-rétinienne, constituent des alternatives dont l'efficacité reste à prouver [85]

La rééducation basse vision, les aides au déplacement et dans les tâches quotidiennes peuvent être nécessaires dans les formes avancées.

2. Prise en charge spécifique au gène

A ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible pour le syndrome de Usher. En revanche, de multiples essais sont en cours, en explorant des pistes diverses telles que les vecteurs de transfert, la modification de gènes, la suppression des mutations non sens. En effet, le monogénisme dans le syndrome de Usher permet de cibler un gène muté pour le remplacer, réparer ou majorer son effet à l'aide de gènes normaux.

L'œil est en particulier une cible de choix grâce à son accessibilité, le privilège immunitaire dont il bénéficie et l'atteinte tardive des cônes.

Ces essais font appel à des cellules dérivées du patient ou de souris mutantes, bien que ces dernières présentent peu de signes ophtalmologiques du syndrome de Usher par rapport aux humains.

a. Vecteurs viraux

Il s'agit de virus dont les séquences de réplication et de virulence ont été remplacées par une copie sauvage du gène d'intérêt. Les dystrophies rétiniennes nécessitent des transgènes dont l'action est stable et prolongée, afin de compenser les protéines déficientes. Dans cette optique, les trois vecteurs viraux principaux sont: les adénovirus, les lentivirus et les virus adéno-associés. Bien que les premiers aient été initialement testés [88], les derniers sont particulièrement appréciés pour leur grande stabilité, leur caractère peu immunogène et leur capacité à infecter les cellules indépendamment des phases de mitose. Les différents sérotypes ciblent différents types de cellules [24, 89], Ils se sont révélés efficaces chez la souris knockout pour les gènes MYO7A, WHRN et CLRN1 [90, 91, 92] en injection intravitréenne. Des résultats positifs sur le plan auditif et vestibulaire ont également été décrits pour USH1C, USH1G, USH2D et USH3 [93, 94, 95]. Cependant, la capacité de charge des virus adéno-associés est limitée (< 5 kb, kilobases) Ainsi, cette technique est moins efficace pour les gènes de grande taille ou qui comportent plusieurs isoformes.

Des techniques alternatives, indépendantes de la taille des gènes, sont donc nécessaires pour certains gènes de grande taille impliqués dans le syndrome de Usher. Connaître le locus cible est alors primordial pour ces approches, car elles se basent sur la réparation des mutations sans altérer la structure globale du gène.

b. Edition génomique

Ce procédé consiste à retirer les séquences mutées à l'aide de nucléases afin de les corriger par recombinaison homologue avec un allèle sauvage. Il s'applique

aux mutations ponctuelles, les mutations des sites d'épissage, ou les mutations dites indels de petite taille. L'édition génomique permet de préserver le gène et son environnement, et donc d'obtenir une expression physiologique de la protéine, dans le type cellulaire physiologique.

Le système CRISPR/Cas9 repose sur l'association de la nucléase Cas9 et d'un ARN simple brin qui permet à la nucléase d'agir au locus d'intérêt et d'induire les cassures dans le double brin d'ADN. Cela permet la réparation du gène USH2A, dont le variant pathogène le plus fréquent est situé sur l'exon 13 [96], avec des résultats encourageants, et sans mutagenèse indésirable dans les séquences modifiées. Des études ont également été menées sur USH1C [97].

c. TRID (Translational read-through inducing drugs)

Les TRIDs ciblent les mutations non sens. Ils se lient à la machinerie de traduction et permettent d'insérer un acide aminé à l'endroit du codon stop prématuré, permettant la lecture complète de la séquence. Des résultats positifs ont été décrits pour PCDH15 [98], USH1C [57], USH2A [99], les TRIDs semblent donc une piste thérapeutique intéressante dans les variants non sens (qui représentent près de 15% des rétinites pigmentaires liées à USH2A).

d. Les oligonucléotides antisens (Antisens oligonucleotides, ASOs)

Il s'agit d'acides nucléiques pouvant être modifiés de manière à se lier aux brins pré-ARN messagers afin de bloquer une transcription, ou un site d'épissage anormal. Leur efficacité est en cours d'évaluation dans le blocage de l'exon 13 muté du gène USH2A (ProQR, Stellar, essai #NCT03780257).

Ces avancées récentes permettent ainsi d'envisager le développement d'un traitement curatif sur le plan ophtalmologique, et offrent une perspective thérapeutique pour l'atteinte auditive.

Cependant, il reste de nombreux défis à relever avant d'aboutir à des traitements efficaces et sûrs pour tous les gènes impliqués dans le syndrome de Usher, quelle que soit leur taille et le type de mutation. Reste également la question du moment opportun pour l'administration du traitement: les traitements par thérapies géniques semblent efficaces uniquement s'il reste des photorécepteurs fonctionnels. Pour les patients à un stade avancé, les techniques basées sur les cellules souches embryonnaires représentent une alternative thérapeutique à explorer [100].

III. OBJECTIF DU TRAVAIL

Les données cliniques et épidémiologiques du syndrome de Usher dans la population pédiatrique sont peu nombreuses dans la littérature.

Or, dans la pratique quotidienne, nombre d'enfants sont adressés dans les services et cabinets d'ophtalmologie pour dépistage d'une éventuelle atteinte rétinienne devant une surdité ou devant la découverte d'une mutation biallélique pouvant être incriminée dans le syndrome de Usher.

Dans le cas des surdités, qui concernent une naissance sur 800, 60 à 80% sont d'origine héréditaire. Il est donc difficilement envisageable de réaliser un bilan ophtalmologique complet comprenant un électrorétinogramme chez chacun de ces enfants.

Aucun consensus n'a été proposé à ce jour pour la conduite à tenir devant ces patients, c'est pourquoi l'objectif principal de ce travail est d'étudier les caractéristiques fonctionnelles, cliniques et électrophysiologiques dans la cohorte pédiatrique lilloise suspecte de syndrome de Usher afin d'en révéler des corrélations génotypes/phénotypes permettant d'évoquer un syndrome de Usher voire de distinguer les types 1 et 2.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'intérêt de l'ERG pour distinguer les types 1 et 2 dans la population pédiatrique.

De ces données, nous avons cherché à déterminer une proposition de prise en charge diagnostique pratique.

Par ailleurs, devant la fréquence et l'hétérogénéité phénotypique pour le gène MYO7A, nous nous sommes intéressés à cette population précise afin d'en analyser les caractéristiques.

IV. MATERIEL ET METHODES

A. Sélection des patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle au sein du service des Explorations de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie (EVNO) de l'hôpital Salengro du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille.

Pour la population d'étude principale, les critères d'inclusion concernaient les enfants dont la première consultation a eu lieu entre 0 et 18 ans, adressés pour bilan dans le cadre d'une suspicion de maladie de Usher, et dont le bilan a comporté l'examen d'intérêt, l'électrorétinogramme.

Parmi ces enfants, seuls sont inclus ceux dont le diagnostic a pu être posé.

La période des données recueillies s'étend de janvier 2001 à avril 2021.

Le diagnostic de syndrome de Usher était confirmé:

- Dans le type 1: la corrélation entre la clinique sur le plan auditif (surdité de perception précoce et profonde) et le plan ophtalmologique selon les critères retenus lors de l'International Usher syndrome Consortium [45] (notamment présence précoce d'une dystrophie rétinienne à l'ERG et/ou présence d'une RP au fond d'oeil), pouvant être renforcée par la présence d'une mutation dans un gène connu pour être impliqué dans le syndrome de Usher de type 1, selon un mode autosomique récessif. De plus, les enfants dont l'étude génétique aurait retrouvé une mutation homozygote ou hétérozygote composite d'un gène impliqué dans le type 1 (notamment du fait d'antécédents familiaux) seraient également considérés comme atteints,

même en l'absence de signe ophtalmologique lors des consultations à un jeune âge.

- Dans le type 2: la corrélation entre la clinique sur le plan auditif (surdité de perception) et le plan ophtalmologique (présence d'une dystrophie rétinienne à l'ERG et/ou présence d'une RP au fond d'œil), pouvant être renforcée par la présence d'une mutation dans un gène connu pour être impliqué dans le syndrome de Usher de type 2. De même, les enfants dont l'étude génétique retrouvait une mutation homozygote ou hétérozygote composite d'un gène impliqué dans le type 2 (notamment du fait d'antécédents familiaux ou dans le bilan de leur surdité) étaient également considérés comme atteints, même en l'absence de signe ophtalmologique lors des consultations à un jeune âge, antérieur à l'atteinte rétinienne.
- En l'absence de syndrome de Usher: pas de corrélation entre la clinique sur le plan auditif et ophtalmologique: RP isolée sans surdité de perception associée, surdité de perception précoce et profonde évocatrice du type 1 sans aucune anomalie ophtalmologique et un ERG normal, pouvant être renforcé par l'absence de mutation retrouvée ou mutation dans un gène impliqué dans une autre surdité syndromique ou isolée.

Chez certains jeunes enfants, il n'a pas été possible de distinguer de manière formelle un potentiel syndrome de Usher de type 2 d'une surdité isolée en l'absence de diagnostic moléculaire, l'enfant étant parfois examiné à un âge trop prématuré pour détecter l'éventuelle dystrophie rétinienne. En l'absence de nouveau symptôme ou d'un diagnostic moléculaire dans l'intervalle, ces enfants sont alors revus à un

âge plus tardif, en début ou milieu d'adolescence. Ceux n'ayant pas encore atteint cet âge ont été exclus de l'étude.

Tous les parents des enfants intéressés ont signé une autorisation écrite permettant l'utilisation des données et de l'imagerie à but universitaire et de publication scientifique.

Des sous-groupes en fonction du diagnostic (syndrome de Usher de type 1, syndrome de Usher de type 2, absence de syndrome de Usher) ont ensuite été formés.

Une seconde population d'étude portant spécifiquement sur le MYO7A a également été distinguée pour une étude complémentaire: les enfants dont la première consultation a eu lieu entre leur naissance et leur majorité, adressés pour bilan dans le cadre d'une découverte de mutation biallélique du gène MYO7A. Les enfants atteints dont le diagnostic n'a pas pu être défini à ce jour (le tableau actuel ne permettant pas de faire la distinction entre surdité isolée et syndrome de Usher) ont également été inclus, l'objectif pour ce groupe étant d'étudier les caractéristiques cliniques liées au MYO7A pouvant orienter le diagnostic.

B. Recueil des données

Les données cliniques ont été recueillies sur dossier informatique et papier, et suite à l'appel des familles pour complément des informations manquantes si possible. En effet, le suivi étant réalisé parfois sur plusieurs années voire décennies par des médecins voire des appareils différents, avec des patients dont l'âge et la

capacité de réalisation des examens, certaines données peuvent manquer comme l'autofluorescence, ou être difficiles d'interprétation, notamment en cas de non-compliance de l'enfant.

Les données épidémiologiques et cliniques recueillies sont les suivantes:

- Âge du premier ERG anormal ou dernier ERG normal enregistré et période de suivi
- Diagnostic
- Sexe
- Gène muté, type de mutation, étude de la ségrégation familiale si disponibles
- Spécialité du médecin référent
- Présence d'antécédents familiaux
- Consanguinité familiale
- Signes fonctionnels principaux dans le syndrome de Usher avec l'âge d'apparition lorsque cela était possible: héméralopie, surdité (et profondeur de la surdité selon l'appareillage nécessaire), troubles vestibulaires (notamment selon l'âge de l'apprentissage de la marche)
- Acuité visuelle à l'âge de l'examen par ERG (premier ERG anormal ou dernier ERG normal)
- Aspect du fond d'oeil: présence de pigments rétiens, de vaisseaux grêles, papille pâle, rétine ardoisée, oedème maculaire
- Résultats de l'ERG: âge d'altération et profondeur de l'atteinte (ERG normal, altéré, plat)

- Résultats des examens complémentaires: le champ visuel statique, cinétique ou attraction périphérique selon les capacités de l'enfant, champ visuel binoculaire, OCT, autofluorescence si disponibles

C. Méthodologie

1. Examen clinique et examens complémentaires

Chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique standard complet (autoréfractométrie avec ou sans cycloplégie, acuité visuelle, examen à la lampe à fente du segment antérieur et postérieur).

- Acuité visuelle: elle était mesurée selon l'âge de l'enfant: échelle par dessins de Sander-Zalonghi ou E de Raskin à l'âge préscolaire, échelle Monoyer en cas de bonne connaissance de l'alphabet.

Chez les enfants d'âge préverbal, le comportement visuel était évalué à l'aide de la méthode du regard préférentiel par test de Bébé-Vision.

L'acuité visuelle retenue pour l'étude est celle notée le jour de la réalisation de l'ERG, ou du premier ERG anormal en cas de réalisation multiple de l'ERG.

- Le champ visuel le jour de réalisation de l'ERG ou le plus proche de cette date est réalisé selon le mode cinétique (périmétrie de Goldmann, MonCVone, Metrovision) ou statique (algorithme standard sur 99 points CVT994dB, MonCVone, Metrovision) selon l'âge et les capacités de l'enfant. Les champs visuels binoculaires étaient également réalisés sur la coupole MonCVone, Metrovision.

Les déficits (DMC, déficit moyen corrigé) des champs visuels statiques sont exprimés en décibels (dB) pour chaque œil, les déficits des champs visuels binoculaires en % selon la grille d'Esterman. Les attractions périphériques et

champs visuels cinétiques sont classés en deux groupes: examen normal, et examen altéré (rétrécissement concentrique des isoptères dans le cas des champs visuels cinétiques).

- L'OCT était réalisé sur l'OCT spectral domain (SD-OCT) Spectralis (Heidelberg Engineering Inc.) principalement, ou sur le Zeiss Citrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec).
- La plupart des clichés en autofluorescence étaient acquis sur le Heidelberg Retinal Tomograph, certains sur Daytona Optomap (Optos, imagerie ultra grand champ).

2. Électrorétinogramme (ERG)

L'ERG est l'examen clé dans le diagnostic de la rétinite pigmentaire. Bien que sa réalisation chez des enfants puisse paraître impressionnante, il s'agit d'un examen de réalisation assez simple et rapide.

La dilatation pupillaire est nécessaire au préalable. L'explication de l'examen aux parents est une étape essentielle. Pour cette étude, le protocole ISCEV adapté, accepté par l'ISCEV [101] a été utilisé: les temps d'adaptation à l'obscurité et à la lumière sont plus courts que chez l'adulte.

Nous avons réalisé les étapes suivantes chez tous les enfants de l'étude [102]:

1. L'enfant est tout d'abord installé allongé ou sur la coupole d'enregistrement selon son âge.

Les électrodes cutanées de référence sont placées près des yeux afin de limiter le bruit parasite.

2. La pièce est alors plongée dans le noir afin de permettre l'adaptation à l'obscurité, d'une durée de 10 minutes (20 minutes chez l'adulte)

Les électrodes cornéennes (idéalement des électrodes de contact, parfois posées avec un blépharostat), de contact conjonctival (DTL) ou cutanées au niveau de la paupière inférieure sont mises en place dans l'obscurité, à l'aide d'une lumière rouge afin de ne pas désadapter les bâtonnets à l'ambiance scotopique).

3. Débute alors l'enregistrement des réponses scotopiques: réponse des bâtonnets et réponse mixte. Pour cela, 4 à 8 flashes blancs et/ou bleus (0.01 cd.s/m^2) sont diffusés, en coupole pour les plus grands enfants, à l'aide d'un stimulateur flash à diodes électroluminescentes portable maintenu à 10 cm des yeux pour les plus jeunes. En cas de réponse faible, l'adaptation à l'obscurité est prolongée de 10 minutes avant de reprendre la stimulation.

Ensuite, on procède à une stimulation avec un flash blanc plus lumineux (3 cd.s/m^2) pour la réponse mixte (ERG max).

4. L'adaptation à la lumière se fait ensuite pendant 3 minutes (10 minutes chez l'adulte).
5. La réponse des cônes est ensuite enregistrée suite à la stimulation par flashes blancs (3 cd.s/m^2)
6. Enfin, l'ERG Flicker (30 Hz) est enregistré.

La qualité de l'examen dépend des conditions de réalisation. Il est donc important de surveiller le regard de l'enfant, afin de ne pas méconnaître une position modifiant la quantité de lumière atteignant la rétine (plafonnement notamment). Le

cas échéant, il s'agit de déplacer la source lumineuse pour qu'elle soit positionnée face aux pupilles.

Les conditions d'examen sont annotées, afin d'aider à l'interprétation des résultats.

Chez les enfants dont la réalisation de l'ERG était difficile, un second examen était prévu sous midazolam (intra rectal, 0,3 à 0,5 mg/kg sans dépasser 12 mg, avec une surveillance clinique pendant 2 heures), évitant ainsi une anesthésie générale.

3. Génotypage des mutations

Les examens de biologie moléculaire ont été réalisés par l'équipe de l'Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, Service de génopathies et pharmaco/toxicogénétique du CHRU de Lille, mais également l'équipe du département de Génétique moléculaire, Institut universitaire de recherche clinique du CHRU de Montpellier.

L'ADN des patients a été extrait d'un prélèvement de 5 mL de sang sur tube EDTA.

Les échantillons analysés au CHRU de Lille ont bénéficié de l'étude de la séquence des 214 gènes connus ou suspectés d'être impliqués dans la genèse et/ou l'évolution des surdités syndromiques et non syndromiques [103] avec ciblage en priorité des gènes impliqués dans le syndrome de Usher (comprenant ici: MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, SANS, USH2A, ADGRV1, WHRN, CLRN1, HARS, PDZD7) par capture des régions codantes après amplification et hybridation. Le séquençage haut débit est réalisé sur la plateforme ILLUMINA. Les séquences

sont ensuite alignées puis les variations sont identifiées avant de bénéficier de l'analyse des variants décrite plus haut.

Les échantillons envoyés au CHRU de Montpellier ont bénéficié d'une analyse similaire avec séquençage des exons et jonctions introns-exons sur plateforme ILLUMINA sur 10 gènes Usher (MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G, USH2A, ADGRV1, DFNB31, CLRN1, CIB2) avec séquençage Sanger des variations suspectes de pathogénicité.

4. Analyse statistique

Les données ont été collectées sur tableur Excel (Microsoft Corporation[©]).

Les variables quantitatives ont fait l'objet d'une analyse descriptive, avec présentation par médiane et interquartiles.

Quant aux variables qualitatives, l'analyse descriptive présente les résultats en pourcentage.

Les analyses bivariées ont été réalisées par test de Fisher pour les analyses bivariées qualitatives-qualitatives et par test de Wilcoxon pour les analyses bivariées qualitatives-quantitatives, via Biostatgv.

Les différences statistiques étaient considérées significatives lorsque le petit $p < 0,05$ (risque $\alpha < 0,05$).

V. RÉSULTATS

A. Caractéristiques des patients

Nous avons identifié 62 enfants adressés pour bilan dans le cadre d'une suspicion de syndrome de Usher quel que soit le point d'appel. 16 d'entre eux ont été exclus de l'étude: cinq d'entre eux n'ont pas bénéficié d'un examen par électrorétinogramme (notamment en cas d'agitation importante), et chez onze enfants, le diagnostic définitif n'a pas pu être posé car l'examen ophtalmologique était normal et les enfants concernés étaient encore jeunes (2 à 9 ans): un bilan devra être répété à l'adolescence afin de confirmer l'absence d'atteinte rétinienne.

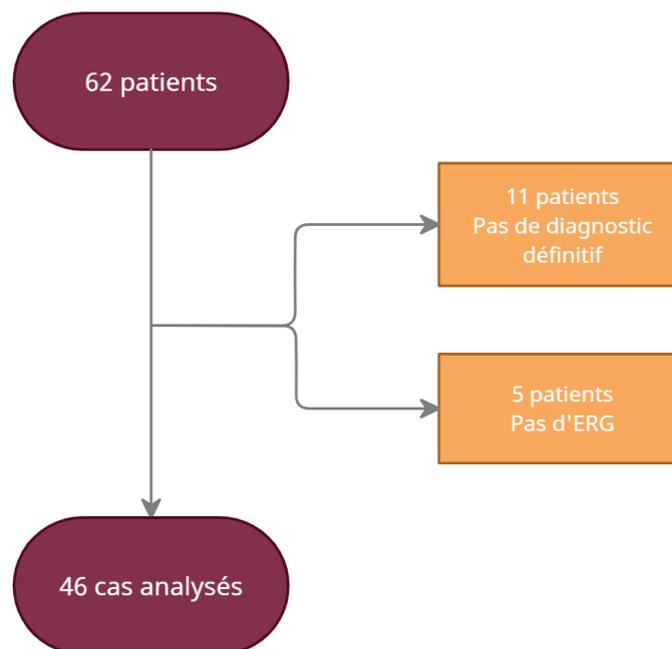


Fig 25: Flowchart de l'étude

1. **Caractéristiques générales de la population étudiée**

Suite à l'exclusion de ces patients de l'étude, l'analyse portait sur 46 enfants (43 familles), dont 28 garçons (60,9%) et 18 filles (39,1%).

SEX RATIO

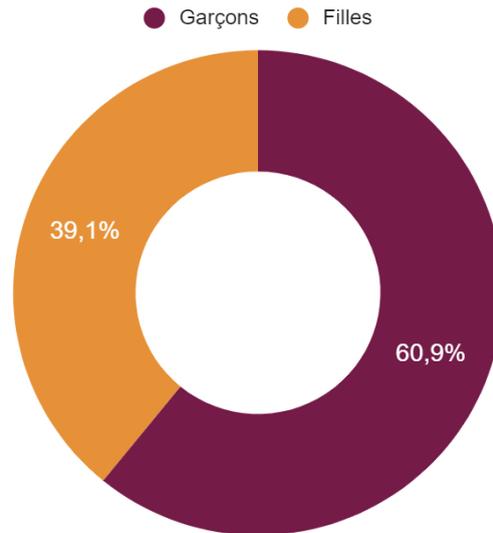
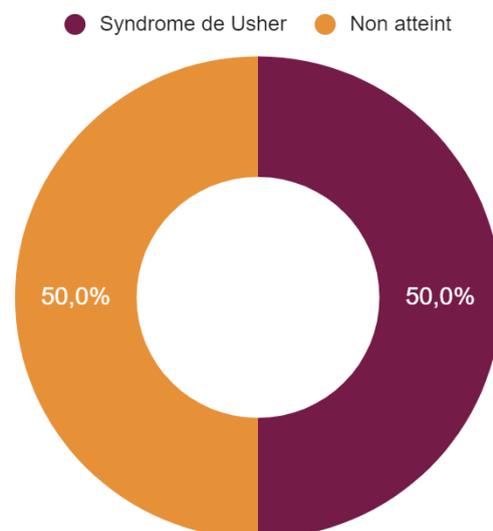


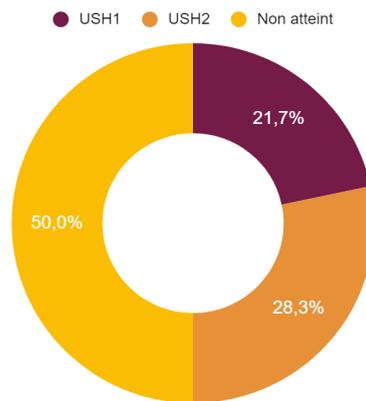
Fig 26: Sex ratio des patients de l'étude

Parmi eux, on compte 23 enfants atteints par le syndrome de Usher (50%), dont 10 enfants atteints par le syndrome de Usher de type 1 (21,7%) et 13 du type 2 (28,3%). 23 enfants ne sont pas atteints (50%).

DIAGNOSTIC



DIAGNOSTIC: répartition des formes cliniques de Usher



DIAGNOSTIC: répartition des formes cliniques de Usher

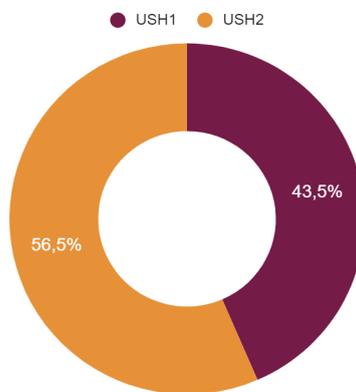


Fig 27: Répartition du diagnostic parmi les enfants

L'âge médian de la première consultation était de 5 ans [2,25 ; 8].

23 enfants sur 46 (50%) ont bénéficié d'au moins 2 consultations, avec une durée médiane de suivi de 5 ans [4 ; 12].

Tableau 6: Caractéristiques générales de la cohorte

Âge médian de première consultation (années) (médiane [écart interquartile])	5 [2,25 ; 8]
Âge médian lors de l'ERG (années) (médiane [IQR])	7 [3 ; 9,8]
Sex ratio (%)	28 garçons (60,9%) / 18 filles (39,1%)
Délai de suivi (années) (médiane [IQR])	5 [4 ; 12]

Tableau 7: Âges de première consultation et de réalisation de l'électrorétinogramme selon le diagnostic

	Syndrome de Usher	Non atteint	p
Âge médian de première consultation (années) (médiane [IQR])	8 [4,5 ; 10] - Type 1: 7,5 [2,5 ; 8] - Type 2: 10 [6; 12]	3 [1,5 ; 5,5]	0,001
Âge médian lors de l'ERG (années) (médiane [IQR])	9 [4,5 ; 10] - Type 1: 7,5 [2,5 ; 8,75] - Type 2: 12 [10 ; 16]	4 [1,5 ; 6,5]	0,0002

Les enfants étudiés dans le service sont adressés par nos confrères ORL dans 54,6% des cas (25/46) ou ophtalmologistes de ville dans 30,4% (14/46). 4,4% sont reçus suite à un diagnostic moléculaire auprès de nos confrères généticiens. Enfin, 10,9% d'entre eux, soit 5 patients, sont adressés pour d'autres raisons,

notamment le dépistage dans le cadre d'antécédents familiaux de syndrome de Usher ou par la pédiatrie.

MEDECIN REFERENT

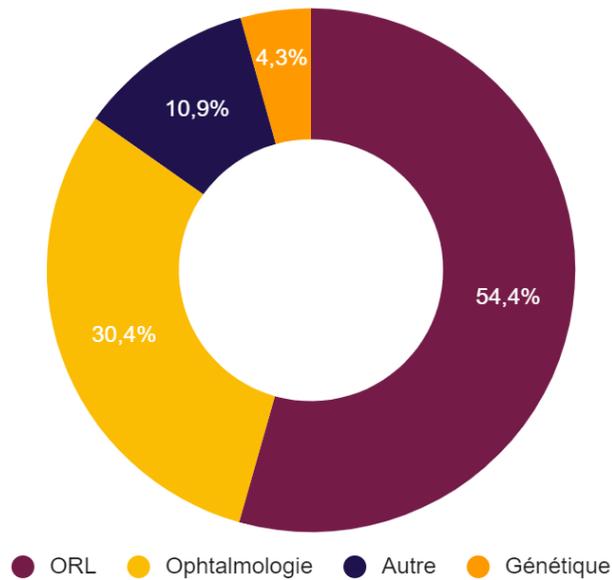


Fig 28: Répartition des médecins référents

Les antécédents familiaux de syndrome de Usher, de surdité ou de cécité sont par ailleurs retrouvés dans 32,6% des cas (soit 15/46 enfants) avec symptômes similaires dans la fratrie (12 fratries concernées). Chez 8 enfants (soit 17,4%), une histoire familiale est retrouvée dans le reste de la famille.

Il n'existait pas de symptôme similaire dans la fratrie chez les enfants atteints du type 1, mais nous en retrouvons chez 7 enfants atteints du type 2 (dont deux fratries respectivement de 3 frères et 1 sœur et une fratrie de 2 frères).

Il y avait une histoire familiale pour deux enfants Usher de type 1, et un enfant atteint du type 2. Parmi les données manquantes auprès de 2 enfants (4,3%), dans un cas cela était dû à l'adoption de l'enfant, et dans l'autre à l'adoption du père de l'enfant.

Une consanguinité familiale est notée dans 15,2% (7/46) de l'ensemble de la population. Il est intéressant de remarquer que cette proportion n'est pas statistiquement significativement différente entre les enfants Usher et les enfants non Usher ($p = 0,44$) mais est cette différence est significative entre les enfants Usher 1 (3 enfants sur 10) et les enfants Usher 2 (pas de consanguinité dans notre cohorte) ($p = 0,003$).

2. Caractéristiques fonctionnelles

L'héméralopie est le principal symptôme ophtalmologique évocateur d'une atteinte rétinienne dans le syndrome de Usher. Dans notre étude, une héméralopie a été rapportée au cours du suivi pour 43,5% (20 enfants sur 46) de la cohorte dont 17 enfants Usher (soit 73,9% des enfants Usher), avec une différence statistiquement significative entre les enfants atteints et les enfants non atteints ($p = 8,3E-7$) mais pas entre les deux types du syndrome de Usher (respectivement 8 enfants sur 10 et 9 enfants sur 13, $p = 0,69$).

L'âge médian d'apparition de l'héméralopie chez ces patients est de 10 ans [7 ; 15].

La surdité, premier symptôme généralement retrouvé, est présente chez 91,3% des patients (42/46). 54,8% d'entre eux (soit 23 enfants) ont bénéficié d'un appareillage externe, et 42,9% d'une implantation cochléaire (18/46). Un enfant (2,4%) ne bénéficiait pas d'appareillage.

Parmi les 23 enfants non Usher, 9 avaient bénéficié d'une implantation cochléaire, 9 sont appareillés et un enfant ne nécessitait pas d'appareillage. Quatre enfants ne présentaient pas de surdité.

Parmi les 10 enfants Usher de type 1, 9 avaient nécessité une implantation cochléaire et le dernier enfant avait un appareillage externe.

Enfin, dans le sous-groupe de 13 enfants Usher de type 2, tous étaient appareillés.

La différence du déficit auditif n'était pas statistiquement significative entre les enfants Usher et non Usher ($p = 0,07$). En revanche c'était le cas entre les Usher de type 1 et de type 2 ($p = 1,1E-7$).

L'âge médian de début de la surdité était de 1 an [0,5 ; 3]. Il n'y avait pas de différence significative entre les enfants atteints et non atteints ($p = 0,47$), ou entre les deux sous-types ($p = 1$).

SURDITE

● Pas de surdité ● Non appareillé ● Appareillage externe ● Implantation cochléaire

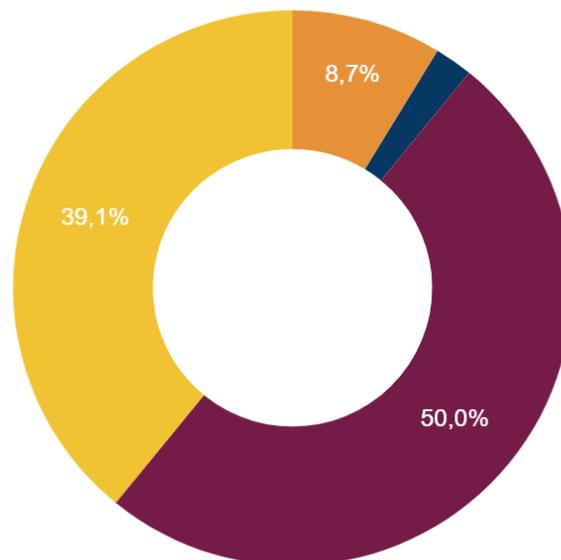


Fig 28: Répartition de la profondeur de la surdité

Les troubles vestibulaires étaient présents chez 15 enfants (soit 32,6%). 9 d'entre eux (19,6%) rapportaient des troubles vestibulaires légers à modérés, 6 enfants (13,0%) des troubles sévères.

Parmi les trois sous-groupes:

- 7 des 23 enfants non Usher (30,4%) présentaient des troubles vestibulaires modérés, et 1 seul des troubles vestibulaires sévères.
- Parmi les 10 enfants Usher de type 1, 5 (50%) ont montré des troubles vestibulaires sévères, 2 des troubles modérés et 3 n'ont aucun trouble.
- Parmi les 13 patients Usher de type 2, aucun ne présentait de trouble vestibulaire.

Ainsi, une différence statistiquement significative était aussi bien retrouvée entre les patients Usher et non Usher ($p = 0,02$) qu'entre les patients Usher 1 et Usher 2 ($p = 1,4E-5$).

Il est intéressant de remarquer que la différence entre les enfants Usher et non Usher est faible du fait de la présence des enfants de type 2 dans le groupe Usher, pour qui les troubles vestibulaires ne font pas partie du syndrome.

TRoubles VESTIBULAIRES

● Pas de trouble vestibulaire ● Troubles vestibulaires légers à modérés
● Troubles vestibulaires sévères

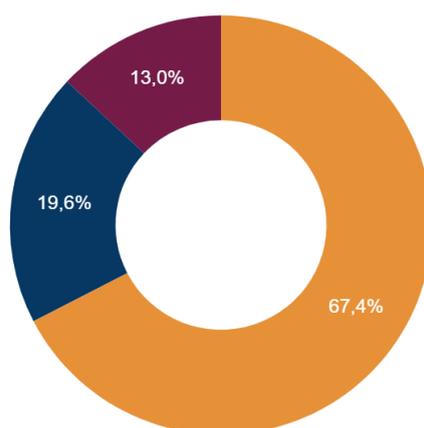


Fig 29: Répartition des troubles vestibulaires dans notre population.

L'âge médian d'apprentissage de la marche, reflet des troubles vestibulaires chez l'enfant, était de 14 mois [12 ; 23]. Il n'y avait pas de différence significative

entre les enfants atteints et non atteints (respectivement 14 mois [12 ; 28,5] et 14 mois [12 ; 17], $p = 0,21$). En revanche, une différence significative était retrouvée entre les enfants Usher 1 et Usher 2 (respectivement 30 mois [23,5 ; 36] et 12,5 mois [12 ; 13,75], $p = 0,005$)

3. Données génétiques

Les données génétiques, lorsqu'elles étaient disponibles, étaient analysées. C'était le cas pour 31 enfants. Les données génétiques manquantes (32,6%) sont principalement dues à l'absence de recherche du gène causal par refus des parents ou attente de résultats.

Parmi les données disponibles:

- 48,4% (15 patients) mettaient en évidence une mutation du gène USH2A
- 19,4% (6 enfants) du gène MYO7A,
- 12,9% d'autres gènes impliqués dans le syndrome de Usher (2 mutations dans le gène CDH23, 1 mutation PCDH15, 1 mutation dans le gène ADGRV1)
- 19,3% de gènes non impliqués dans le syndrome de Usher (4 mutations du gène GJB2 retrouvé dans les surdités neurosensorielles non syndromiques autosomiques dominantes et récessives, 1 mutation du gène PRPF31 impliqué dans les rétinites pigmentaires autosomiques dominantes non syndromiques, 1 mutation du gène STRC impliqué dans les surdités neurosensorielles non syndromiques autosomiques récessives).

- A noter, un enfant non Usher était double hétérozygote avec une mutation hétérozygote du gène ADGRV1 et mutation hétérozygote du gène GJB2.

Le gène USH2A représentait 100% des patients de type 2 avérés. MYO7A était impliqué dans 60% des Usher de type 1 (6/10 enfants).

BIOLOGIE MOLECULAIRE

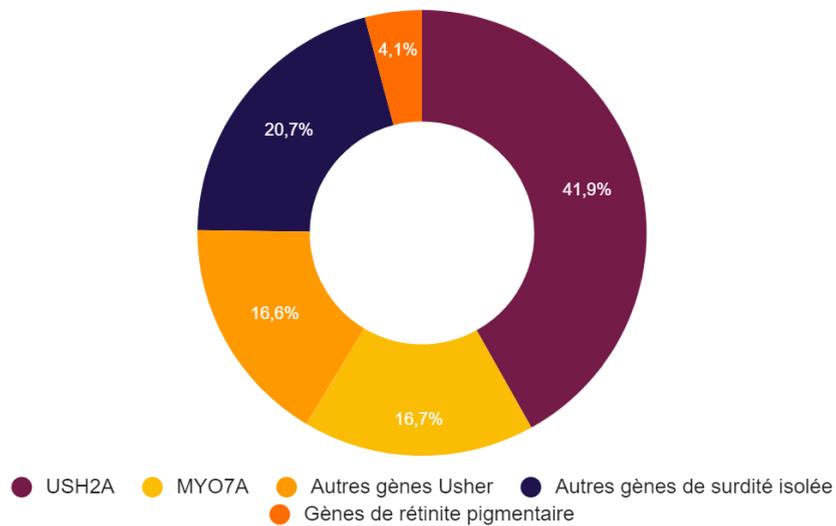


Fig 30: Répartition des gènes causaux dans l'ensemble de la cohorte

USHER DE TYPE 1

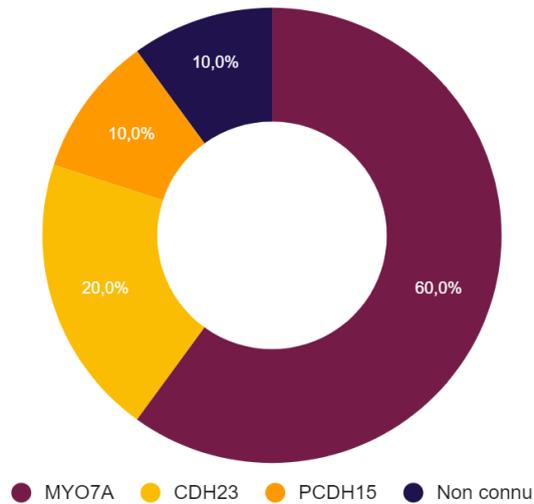


Fig 31: Répartition des gènes causaux parmi les enfants Usher de type 1

GENES USHER

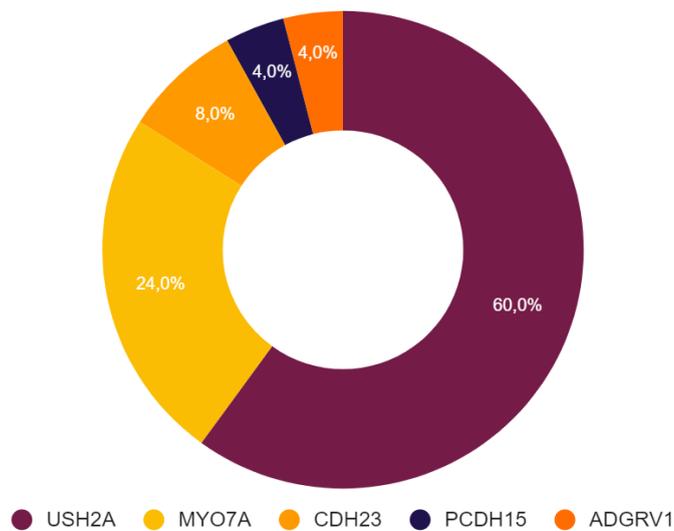


Fig 32: Répartition des gènes Usher (quel que soit le diagnostic) dans notre population

Parmi les 31 enfants dont les données génétiques étaient connues:

- Usher de type 1: parmi les 10 enfants, 6 enfants présentent une mutation du gène MYO7A (soit 60%), homozygote (3 enfants sur 6) ou hétérozygote

composite (3/6 enfants). Une mutation homozygote du gène CDH23 a été retrouvée chez deux enfants (20%). Un enfant présentait une mutation hétérozygote composite du gène PCDH15. Le syndrome de Usher du dernier enfant a été confirmé génétiquement aux parents, qui l'ont transmis oralement lors des consultations. Toutefois les résultats ne nous ont pas été montrés, nous ne connaissons donc pas le gène incriminé.

- Usher de type 2: les 13 enfants étaient tous porteurs d'une mutation dans le gène USH2A. Cette mutation pouvait être homozygote (5/13 soit 38,5%), hétérozygote composite (6/13 soit 46,2%), ou encore hétérozygote associée à une délétion intronique profonde (1/13 soit 7,7%). Pour un patient, une seule mutation hétérozygote a été retrouvée, la deuxième n'étant pas encore mise en évidence à ce jour.
- Enfants non Usher: le diagnostic moléculaire est connu pour 9 des 23 enfants non Usher. Parmi ces derniers, 4 mutations du gène GJB2 étaient retrouvées (2/4 homozygotes, et 2/4 hétérozygotes), ainsi qu'une mutation homozygote du gène STRC. Parmi les gènes Usher rapportés dans ce sous-groupe, deux mutations USH2A hétérozygotes étaient mises en évidence de même qu'une mutation hétérozygote du gène ADGRV1. Une mutation hétérozygote du gène PFPR31 était retrouvée.

La ségrégation familiale était recherchée dès qu'elle était possible. Ainsi, 15 enfants Usher ont bénéficié d'une ségrégation familiale, qui a été retrouvée positive chez chacun d'entre eux. La ségrégation familiale a été également recherchée dans le cas d'un enfant présentant une mutation monoallélique d'un gène causal du syndrome de Usher et donc non atteint (mais qui présente une surdité sur mutation

hétérozygote du gène codant pour la connexine 26, GJB2) mettait en évidence une mutation transmise de la mère atteinte du syndrome de Usher à son enfant.

4. Caractéristiques cliniques

L'acuité visuelle moyenne, exprimée en LogMar, était chiffrée à 0,1 [0 ; 0,2] à l'oeil droit et 0,1 [0 ; 0,18] à l'oeil gauche chez les enfants d'âge verbal (31/46), sans différence significative entre les enfants Usher et non Usher (respectivement $p = 0,72$ et $p = 0,96$).

Le comportement visuel des enfants d'âge préverbal, testé au Bébévion, était estimé à la carte $n^{\circ}7,6 \pm 1,4$ à l'oeil droit et $n^{\circ}7,8 \pm 1,8$ à l'oeil gauche. Ce test concernait les enfants atteints du syndrome de Usher de type 1 (3 enfants sur 13) et les enfants non atteints (10 enfants sur 13), lié à l'âge de consultation plus précoce chez ces derniers. Il n'y avait pas de différence significative pour les deux yeux entre les enfants Usher et non Usher (respectivement $p = 0,73$ et $p = 0,80$).

Pour deux enfants d'âge préverbal, le comportement visuel n'a pas pu être évalué car non attentifs au test Bébévion. Leur comportement visuel testé au bilan orthoptique était normal.

Chez 16 patients (34,8%), des pigments étaient retrouvés au fond d'œil, avec une différence significative entre les patients Usher et non Usher ($p = 8,7E-8$) mais pas entre les sous-types de la pathologie ($p = 0,25$). En effet, ces pigments réiniens concernaient les enfants atteints du syndrome de Usher (93,8% soit 15 cas de pigmentation sur 16) et une patiente dont le bilan a conclu à une rétinite pigmentaire héréditaire non syndromique.

L'âge médian d'apparition des pigments était de 9,5 ans [8; 12].

Dans les deux sous-groupes, l'âge médian des enfants avec des pigments au fond d'oeil était respectivement de 8 ans [7,75 ; 9] et 12 ans [11,5 ; 16], et celui des enfants sans pigment au fond d'oeil était respectivement de 1 an [1 ; 1] et 7 ans [7 ; 14,5]).

D'autres signes peuvent être mis en évidence, associés pour la plupart à des pigments:

- 10 enfants présentaient une pâleur papillaire (21,7%),
- 5 enfants un rétrécissement du calibre vasculaire (10,9%),
- 5 enfants une rétine ardoisée (10,9%),
- 4 enfants chez qui un oedème maculaire était retrouvé au cours du suivi (8,7%).

RETINITE PIGMENTAIRE

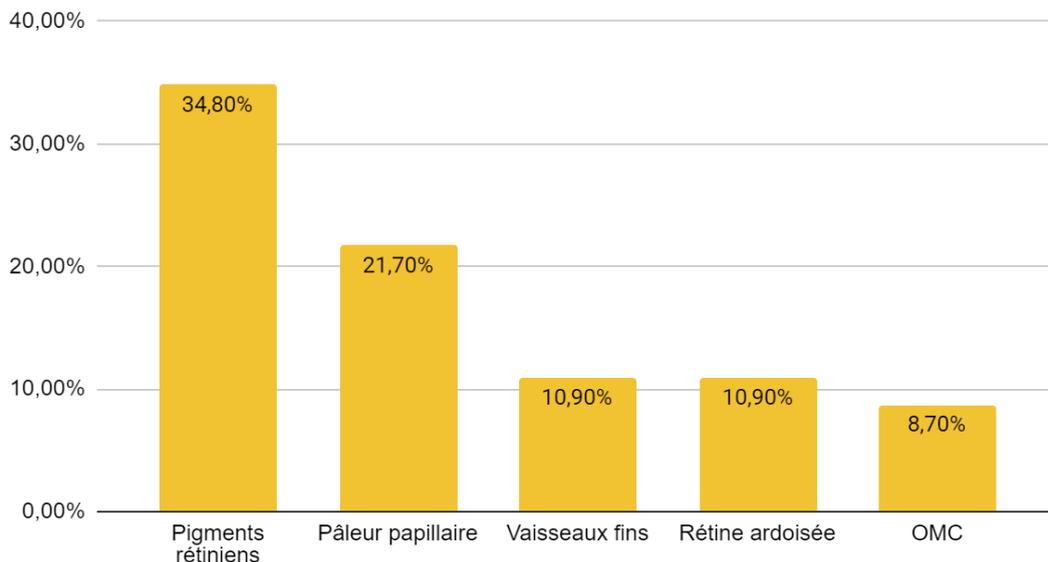


Fig 33: Distribution des signes de rétinite pigmentaire

5. Données électrophysiologiques et anatomiques

L'électrorétinogramme a été réalisé chez tous les sujets de cette cohorte.

- Chez 19 patients (41,3%), cet examen clé était normal.
- Chez 15 patients (32,6%), cet examen était altéré avec diminution des réponses, plus particulièrement en scotopique.
- Chez 11 enfants (23,9%), l'ERG était plat, avec absence de réponse en scotopique comme en photopique.
- Chez l'un des enfants (2,2%), l'ERG était électro-négatif.

La différence était statistiquement significative entre les patients Usher et non Usher ($p = 2,0E-11$).

9 ERG sur 10 étaient plats chez les enfants Usher de type 1. Parmi les enfants Usher de type 2, 10 avaient un ERG altéré, 2 un ERG plat et un ERG était encore normal. La différence de profondeur du déficit à l'ERG entre les deux types de Usher était statistiquement significative ($p = 7,1E-5$).

SYNDROME DE USHER ET ERG

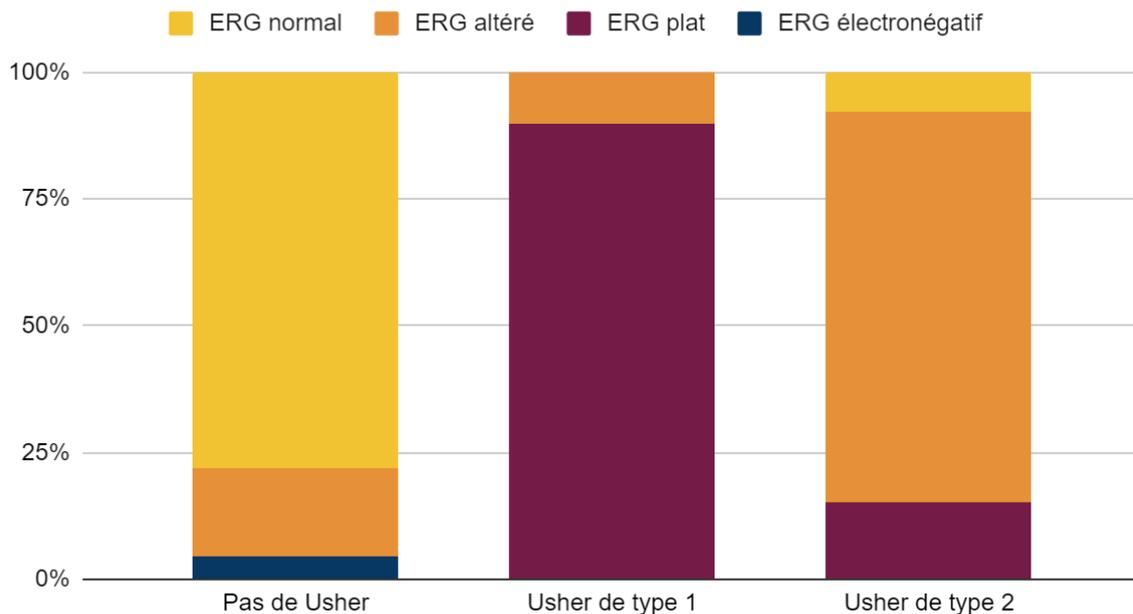


Fig 34: Répartition des anomalies à l'ERG selon le diagnostic

L'âge médian d'altération de l'ERG était de 9 ans [8 ; 12], avec une différence significative entre les enfants Usher type 1 et type 2 (respectivement 7,5 ans [2,5 ; 9] et 12 ans [10 ; 16], $p = 0,004$).

Selon l'âge et les capacités de l'enfant, un champ visuel statique, cinétique et/ou binoculaire était réalisé. Chez certains, plusieurs tests ont été réalisés. En cas d'impossibilité du fait de l'âge, une attraction périphérique était réalisée. Cependant, chez 5 enfants, l'évaluation n'était pas possible par agitation importante ou non réponse aux examens.

- 13 enfants sur 46 ont bénéficié d'un champ visuel statique (28,3%), avec un DMC médian de 11,8 dB (décibels) [7,3 ; 15,5] à l'œil droit et 10,3 dB [4,5 ; 14,6] à l'œil gauche.

La distribution entre les sous-groupes était: 3 champs visuels statiques parmi les non Usher (dont 1 altéré), 2 parmi les Usher de type 1 (altérés), 8 chez les Usher de type 2 (tous altérés)

- 18 enfants ont réalisé un champ visuel cinétique (39,1%), dont 10 (55,6%) étaient anormaux.

La répartition selon les sous-groupes était la suivante: 5 tests chez les enfants non Usher (tous normaux), 7 tests chez les Usher de type 1 (tous altérés), 6 tests chez les Usher de type 2 (3/6 altérés). La différence était significative entre sujets Usher et non Usher ($p = 6,6E-8$), mais pas entre les deux types de Usher ($p = 0,33$).

Au total, 19 enfants Usher ont présenté une altération du champ visuel statique et/ou cinétique (82,6%).

- 25% des enfants n'ont pas pu réaliser de champ visuel et ont bénéficié d'une attraction périphérique (12 enfants sur 48).

La distribution était la suivante: 10 chez les non Usher et 2 chez les Usher de type 1. Tous étaient normaux.

- 15 enfants (32,6%) ont également réalisé un champ visuel binoculaire. La médiane du déficit à la grille d'Esterman était de 7% [1,5 ; 59,5].

L'analyse des couches rétinienne à l'OCT peut retrouver une altération de la ligne ellipsoïde dans les rétinites pigmentaires, traduisant la perte des photorécepteurs. C'était le cas pour 11 enfants (23,9%), avec une différence significative entre les enfants atteints et non atteints ($p = 9,7E-8$) et entre les deux sous-types étudiés ($p = 0,01$).

Il y avait en effet:

- Parmi les enfants non Usher: 18 OCT normaux, 1 OCT retrouvant un oedème maculaire cystoïde (chez un sujet dont le bilan concluait à une rétinite pigmentaire familiale non syndromique), 4 enfants n'ayant pas bénéficié d'un examen par OCT
- Par les enfants Usher:
 - Type 1: 5 OCT mettant en évidence une altération de la ligne ellipsoïde, 3 OCT montrant un oedème maculaire cystoïde, 2 OCT normaux
 - Type 2: 6 OCT avec une altération de la ligne de jonction IS/OS des photorécepteurs, 7 OCT normaux.

SYNDROME DE USHER ET OCT

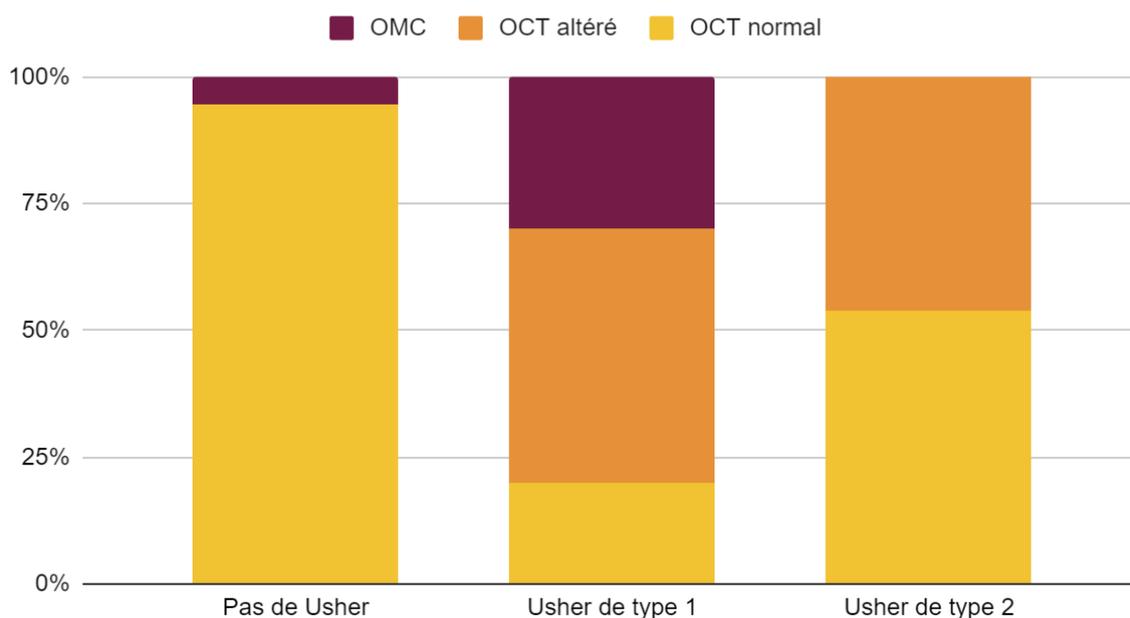


Fig 35: Répartition des anomalies à l'OCT selon le diagnostic

L'autofluorescence a été réalisée chez 30 enfants (65,2% de la population).

Parmi eux, un cliché en autofluorescence normale était mis en évidence chez 14 sujets (46,7%).

L'examen de 15 enfants (50%) montrait une autofluorescence anormale spécifique des rétinites pigmentaires, parmi lesquels 8 enfants Usher de type 1, 6 enfants Usher de type 2, et un enfant non Usher mais atteint d'une rétinite pigmentaire héréditaire non syndromique.

- Pour 14 d'entre eux, une iso/hypo autofluorescence maculaire entourée d'un anneau hyper autofluorescent périmaculaire (*ring*), avec d'éventuelles plages hypo autofluorescentes périphériques.
- Pour une patiente atteinte du type 2, il s'agissait d'un anneau hypo autofluorescent, avec une fovéa iso autofluorescente, évoquant un aspect en patch fovéolaire débutant.

Chez un enfant atteint du type 2 également atteint d'albinisme oculo-cutané, le cliché en autofluorescence ne montrait pas d'anomalie liée au syndrome de Usher, mais une absence de l'hypo autofluorescence maculaire physiologique.

Il existait une différence statistiquement significative entre les groupes Usher et non Usher ($p = 4,5E-7$) mais pas entre les sous-types du syndrome ($p = 0,15$).

B. Etude complémentaire du gène MYO7A

Comme évoqué précédemment, un groupe indépendant a été créé, rassemblant des enfants de la cohorte principale mais également d'enfants exclus de cette étude par l'absence de diagnostic définitif, ou l'absence d'ERG réalisé.

MYO7A étant impliqué dans de multiples pathologies, l'étude des caractéristiques cliniques pourrait orienter le diagnostic. Le tableau suivant résume les caractéristiques principales des 9 enfants de ce groupe.

Patient, sexe	Diagnostic	Type de mutation	Âge ERG (ans)	ATCD familiaux	Consanguinité	Héméralopie, âge de début	Surdité, âge de début	Trouble vestibulaire, âge de marche
1F	Type 1	Hétérozygote composite	1	Non	Non	Oui, 8 ans	Implantation cochléaire, 11 mois	Légers, 30 mois
2H	Non connu	Homozygote	7	Oui	Non	Non	Implantation cochléaire, 2 ans	Non, 18 mois
3H	Non connu	Homozygote	Non réalisable	Oui	Non	Non	Implantation cochléaire, 5 ans	Non, non connu
4H	Non connu	Homozygote	0,5	Oui	Non	Non	Appareillage externe, 1 an	Légers, 20 mois
5H	Type 1 "modéré"	Hétérozygote composite	8	Oui	Non	Oui, 8 ans	Implantation cochléaire, 3 ans	Non, 12 mois
6H	Type 1	Homozygote	9	Non connu	Non connu	Non	Implantation cochléaire, non connu	Non, 24 mois
7F	Type 1	Hétérozygote composite	8	Non	Non	Oui, non connu	Appareillage externe, 8 ans	Non connu
8H	Type 1	Homozygote	2	Non	Oui	Non	Implantation cochléaire, 8 mois	Sévères, 36 mois
9F	Type 1	Homozygote	4	Oui	Oui	Oui, 4 ans	Implantation cochléaire, non connu	Sévères, 30 mois

Patient sexe	AV OD/OG (LogMar)	Aspect du FO	Résultat ERG, âge d'altération	Champ visuel	OCT	Autofluorescence
1F	Carte n°7/7	Normal	ERG plat, 1 an	Attraction périphérique, normal	Normal	
2H	0,1/0	Normal	ERG d'amplitude diminuée mais conditions difficiles	CV cinétique, normal	Normal	Normal
3H	Non réalisable	Colobome choriorétinien et papillaire gauche, 1 foyer pigmenté	Non réalisable	Non réalisable	Non réalisable	Non réalisable
4H	Carte n°7/7	Normal	ERG normal	Attraction périphérique, normal	Normal	Normal
5H	-0,1/-0,1	Pigments rétiniens débutants	ERG altéré en scotopique, photopique et ERG Flicker, 8 ans	CV cinétique, altéré	Altération de la ligne ellipsoïde	Altération typique d'une RP
6H	0,1/0,1	Nombreux pigments rétiniens, rétine ardoisée, pâleur papillaire	ERG plat, 9 ans	CV cinétique, altéré	Normal	Altération typique d'une RP
7F	0,2/0,1	Pigments rétiniens débutants	ERG plat, 9 ans	CV cinétique, altéré	Altération de la ligne ellipsoïde	Altération typique d'une RP

8H	Carte n°6/7	Pigments rétiens débutants	ERG plat, 2 ans	Attraction périphérique, normale	OMC	Altération typique d'une RP
9F	0,2/0,2	Pâleur papillaire	ERG plat, 4 ans	CV cinétique, altéré	Altération de la ligne ellipsoïde	Altération typique d'une RP

Sur les 9 enfants, 5 ont été diagnostiqués avec un syndrome de Usher de type 1 (55,6%), un enfant avec un syndrome de Usher de type 2 (11,1%) et sur une fratrie de 3 enfants, deux ne sont pas atteints et le dernier n'a pas de diagnostic définitif.

Parmi ces trois derniers enfants, l'aîné présente une surdité de perception et des anomalies neurologiques sévères (troubles du comportement, régression psychomotrice) le plaçant hors du cadre du syndrome de Usher.

Les deux jeunes frères ne présentent aucun signe d'atteinte rétinienne lors de leur dernier contrôle respectivement à l'âge de 12 et 9 ans, cependant leur jeune âge ne permet pas d'éliminer formellement un syndrome de Usher de type 1 "modéré". Un contrôle est prévu en fin d'adolescence pour un nouveau bilan afin de distinguer une surdité isolée non syndromique d'un syndrome de Usher de type 1 lent.

La surdité est constante, nécessitant une implantation cochléaire dans 77,8% des cas et un appareillage externe dans 22,2% des cas.

Des troubles vestibulaires peuvent être retrouvés, c'est le cas de deux enfants atteints du syndrome de Usher de type 1 (40% des type 1).

Le fond d'oeil met en évidence des pigments rétiens chez 4 patients (44,4%)

L'ERG est altéré chez 6 enfants (66,7%), avec un ERG plat chez tous les enfants atteints par le syndrome de Usher de type 1.

L'OCT retrouve une altération de la ligne ellipsoïde chez 4 enfants (44,4%) et un oedème maculaire cystoïde chez un enfant atteint du type 1.

L'autofluorescence est typique d'une rétinite pigmentaire chez 5 enfants.

C. Cas cliniques

Nous rapportons dans cette partie quelques cas intéressants de notre cohorte.

1. Cas 1

Il s'agit d'un enfant reçu initialement à l'âge de 8 ans pour bilan de syndrome de Usher dans un contexte de surdité de perception bilatérale sous appareillage externe.

A l'examen initial, une discrète héméralopie est rapportée (l'enfant allume la lumière systématiquement dans l'obscurité), sans autre signe fonctionnel. L'interrogatoire retrouvait une cécité non étiquetée chez le grand-père maternel, une surdité chez un oncle paternel et une héméralopie chez une de ses sœurs.

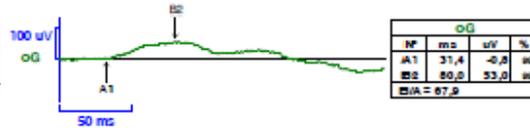
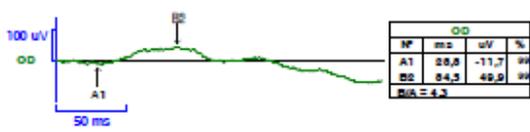
Le bilan ophtalmologique retrouve une acuité visuelle préservée, un fond d'oeil montrant quelques pigments ostéoblastiques périphériques, un champ visuel cinétique bilatéral normal, un OCT maculaire sans particularité aux deux yeux, et un électrorétinogramme dont les réponses étaient présentes mais diminuées en scotopique et photopique.

Electrorétinogramme

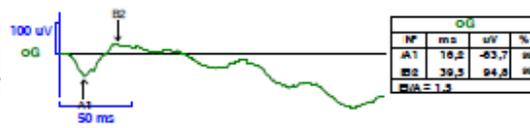
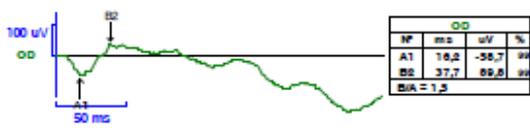
Coques cornéennes

EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE

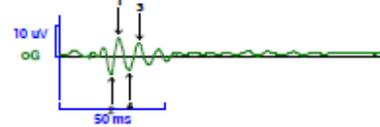
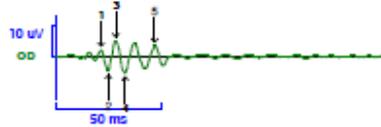
ERG scotopique 0,01



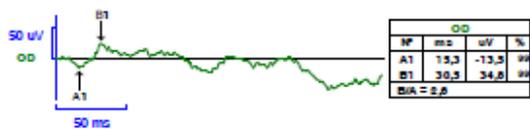
ERG scotopique 3,0



OPs scotopiques 3,0



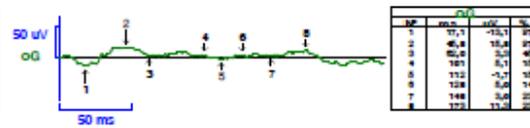
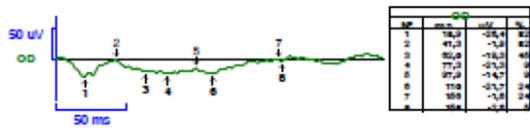
ERG photopique 3,0



Flicker photopique 3,0



ERGONOFF



EVNO
CHRU de LILLE
MEC

Moniteur
Ophtalmologique
Mon2010J

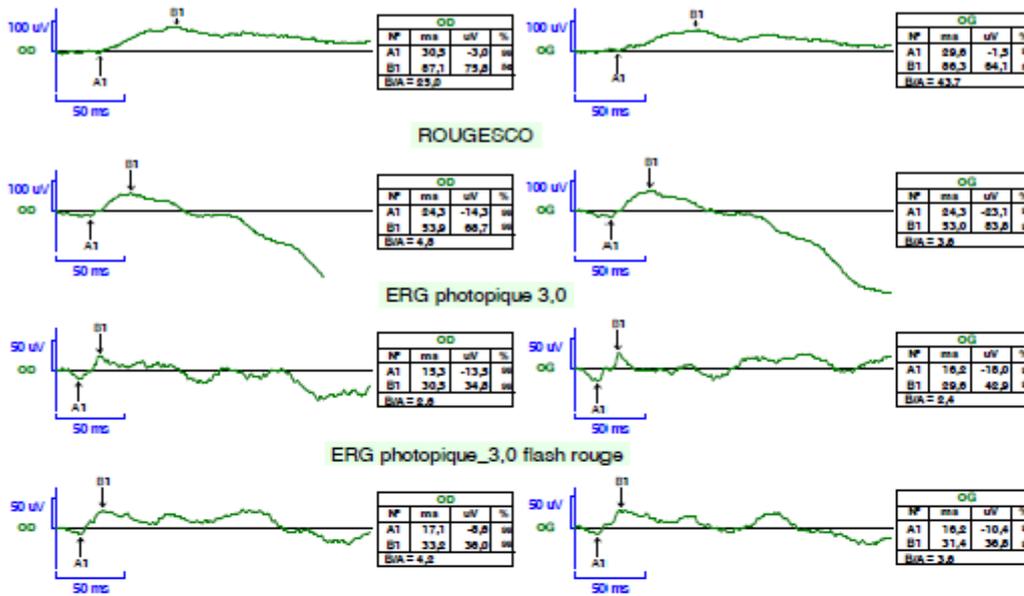
Metrovision
4 rue des platanes
59645 Parenches
France
tel 33 (0)3 20 17 19 50
http://www.metrovision.fr



© 2017 Metrovision

EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE

ERG scotopique_0,01 flash bleu



EVNO
CHRU de LILLE
MEC

Moniteur
Ophtalmologique
Mon2010J

Métrovision
4 rue des ateliers
59400 Parischies
France
tel 33 (0)3 20 17 18 50
http://www.metrovision.fr



© 2011 Metrovision

La surdité de perception modérée ne nécessitant pas d'implantation et l'absence de troubles vestibulaires d'une part, et l'apparition d'une dystrophie rétinienne à cet âge intermédiaire d'autre part, concourent à un tableau atypique, qui évoque a priori un syndrome de Usher de type 2.

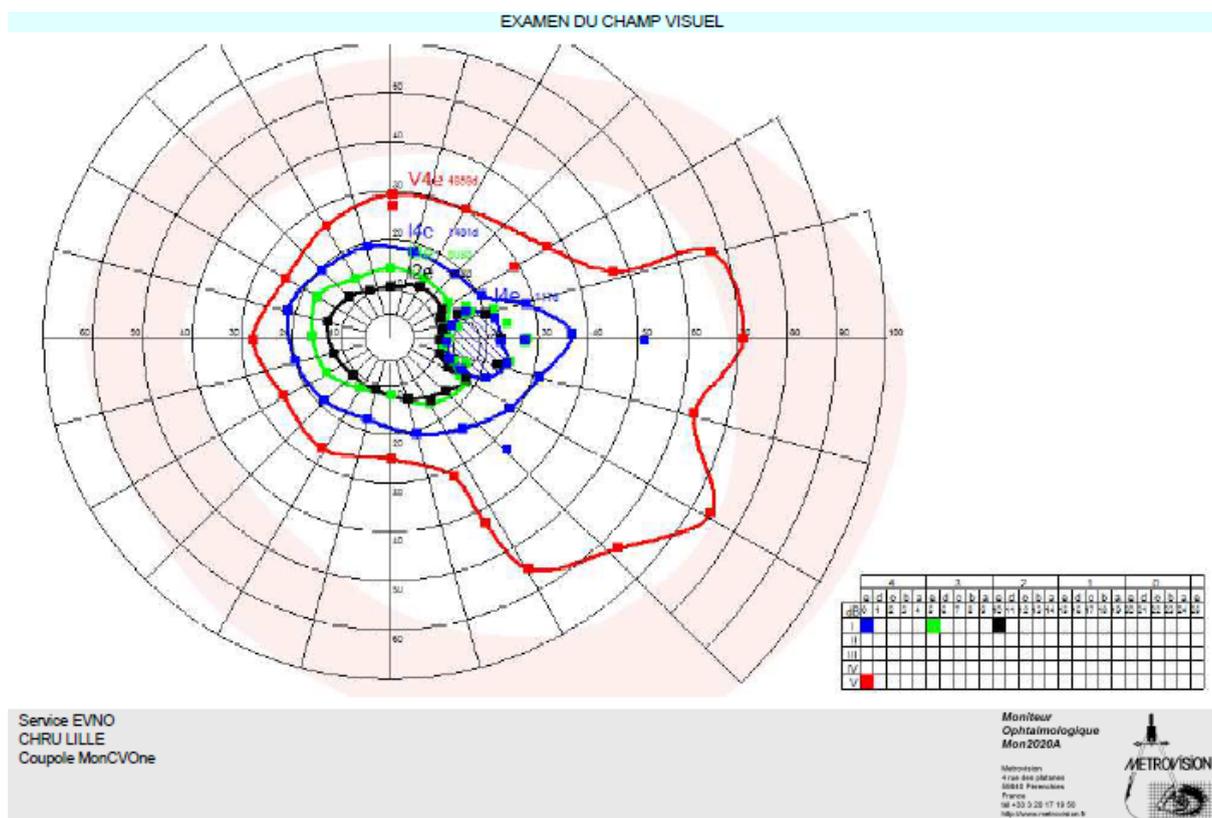
Et pourtant, le diagnostic moléculaire mettait en évidence une mutation hétérozygote composite du gène MYO7A:

- Une mutation faux-sens
- Une mutation affectant le site d'épissage.

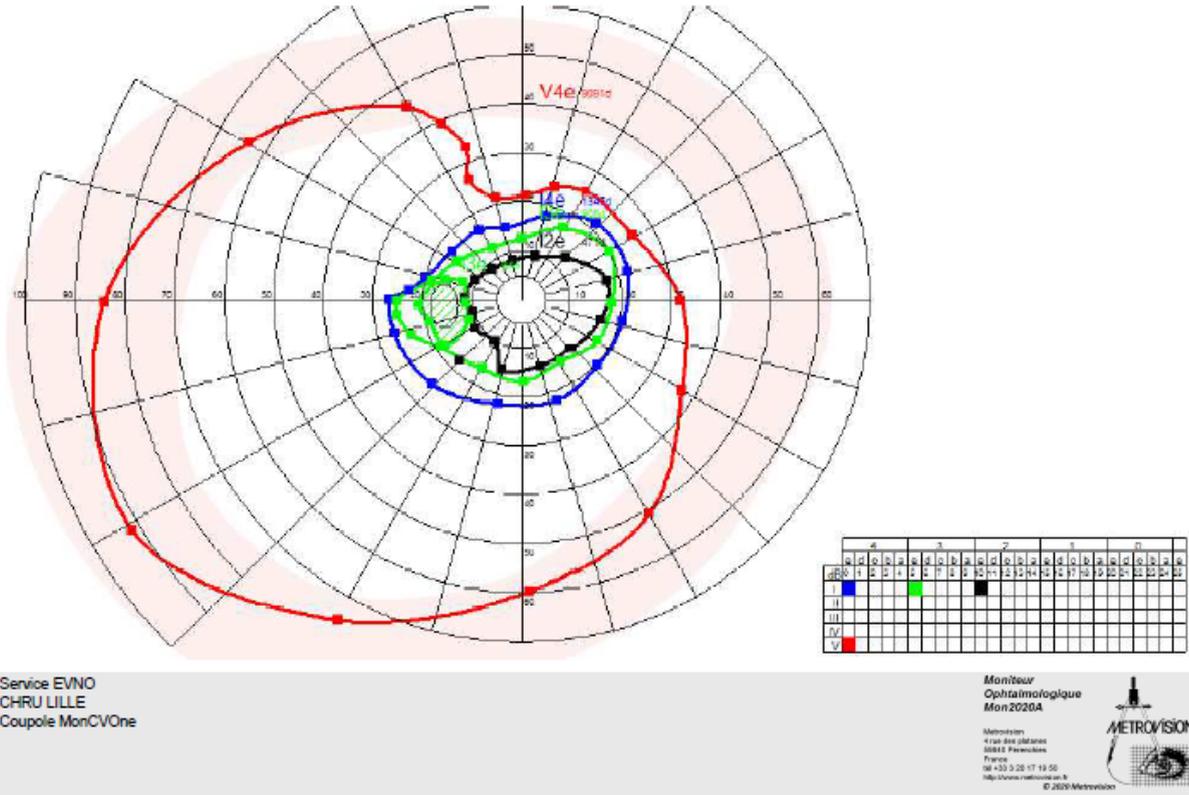
Il s'agissait donc d'une forme clinique de type 1, dont le tableau clinique modéré était probablement lié à une pathogénicité moindre de ces variants.

Le suivi ultérieur montre une progression de la surdité (ayant nécessité une implantation cochléaire droite) et de la rétinite pigmentaire avec majoration des pigments rétiniens périphériques au fond d'oeil, altération de la ligne ellipsoïde périmaculaire à l'OCT et anneau hyper autofluorescent périmaculaire. Cette progression se traduit par une majoration de l'atteinte au champ visuel, comme pour toutes les dystrophies rétiniennes.

Champs visuels cinétiques (Goldmann)



EXAMEN DU CHAMP VISUEL



2. Cas 2

Il s'agit d'un enfant initialement reçu à l'âge de 7 ans pour bilan ophtalmologique sur découverte d'une mutation homozygote du gène USH2A dans le cadre du bilan d'une surdité de perception bilatérale ayant nécessité une implantation cochléaire.

A l'interrogatoire, aucun signe fonctionnel n'était rapporté.

L'examen initial retrouvait une acuité visuelle normale aux deux yeux, une rétine discrètement ardoisée au fond d'œil, des clichés normaux à l'OCT et en autofluorescence. En revanche, il existait une diminution d'amplitude en scotopique et photopique aux deux yeux à l'électrorétinogramme.

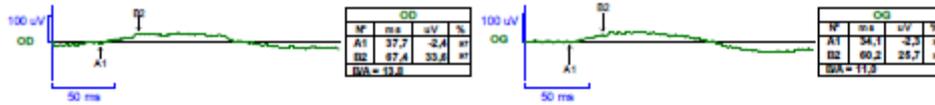
Il s'agissait donc d'un syndrome de Usher avec atteinte rétinienne débutante.

Electrorétinogramme

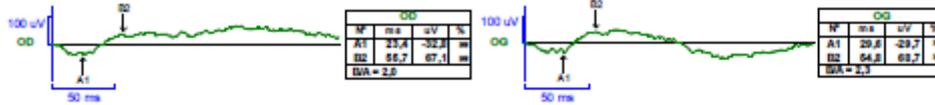
Coques cornéennes

EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE

ERG scotopique 0,01



ERG scotopique 3,0



ERG scotopique 10



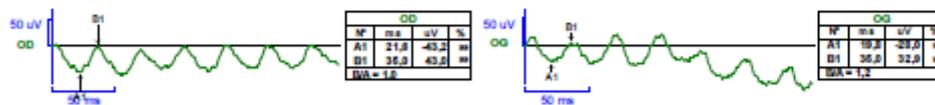
OPs scotopiques 3,0



ERG photopique 3,0



Flicker photopique 3,0



EVNO
CHRU de LILLE
MEC

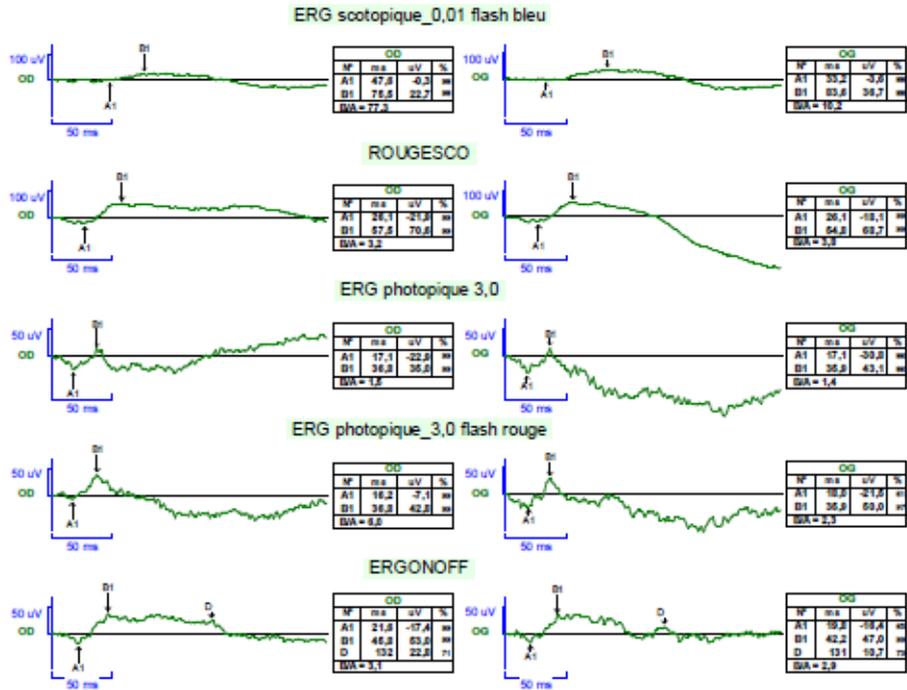
Examen réalisé sur la coupole moncolor
« Centre de Compétence »
Avec coques cornéo-sclérales,
diam pup OD6 · 8mm
Bonnes conditions d'examen

Moniteur
Ophtalmologique
Mon2010/J

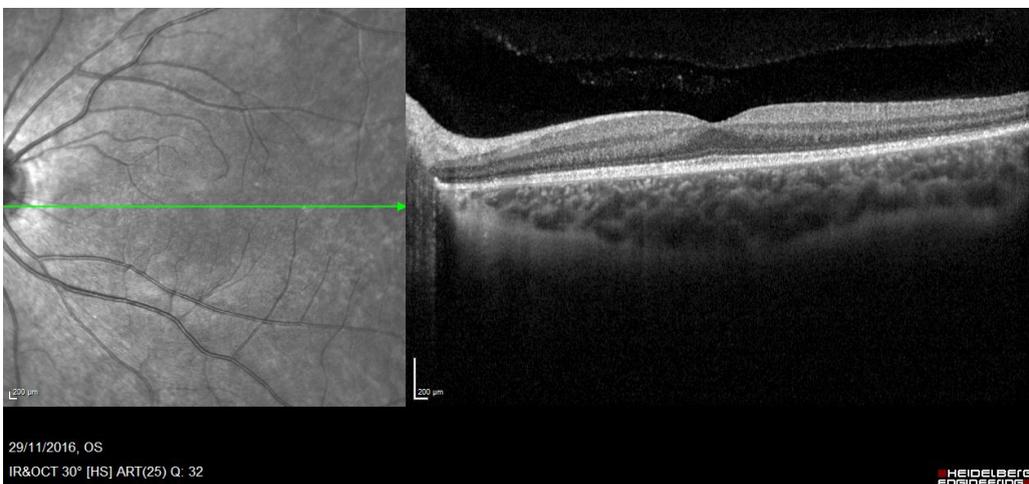
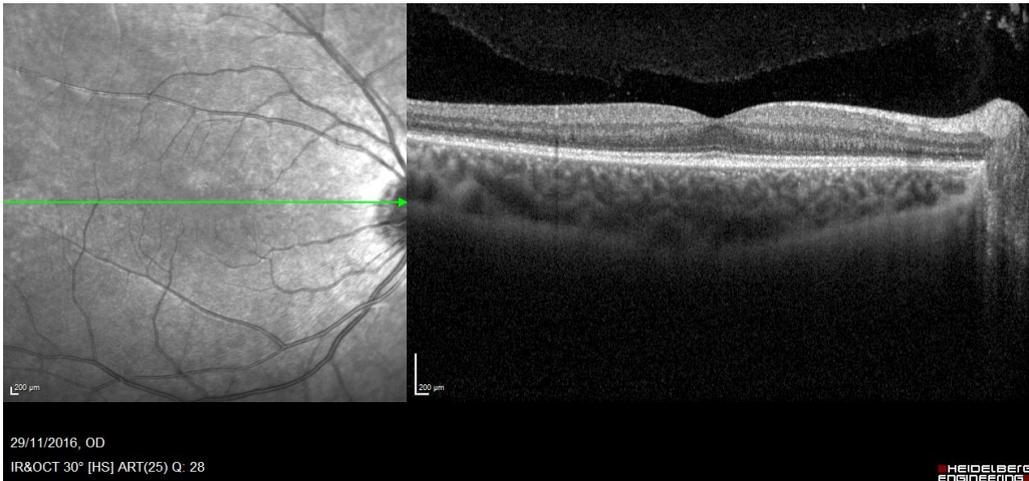
Metrovision
4 rue des platanes
59000 Valenciennes
France
tel 33 (0) 20 11 19 50
http://www.metrovision.fr



EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE



Clichés OCT maculaires initiaux



Clichés en autofluorescence initiaux

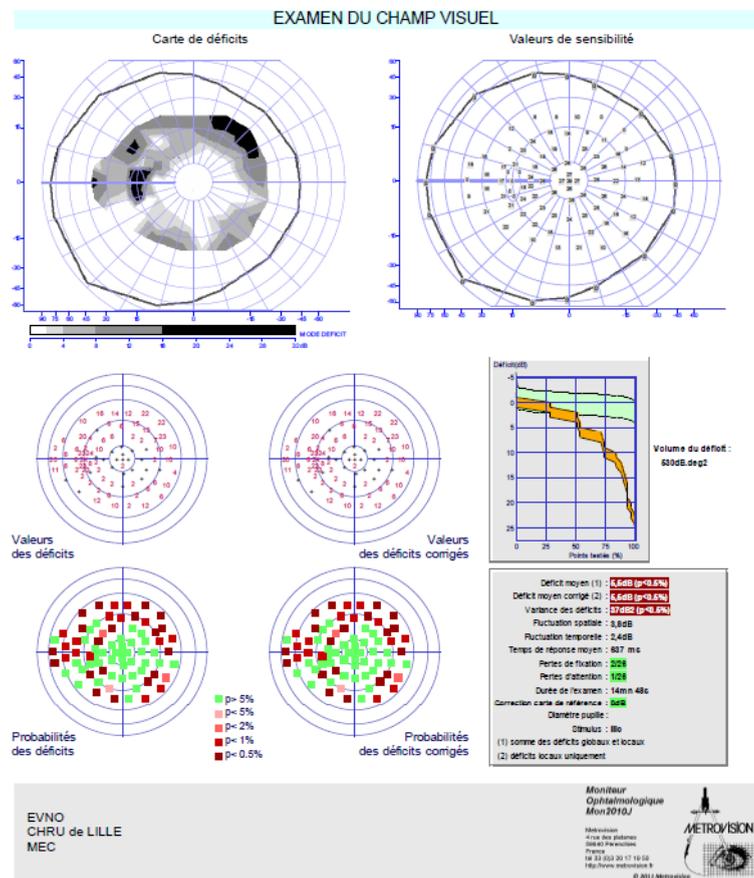
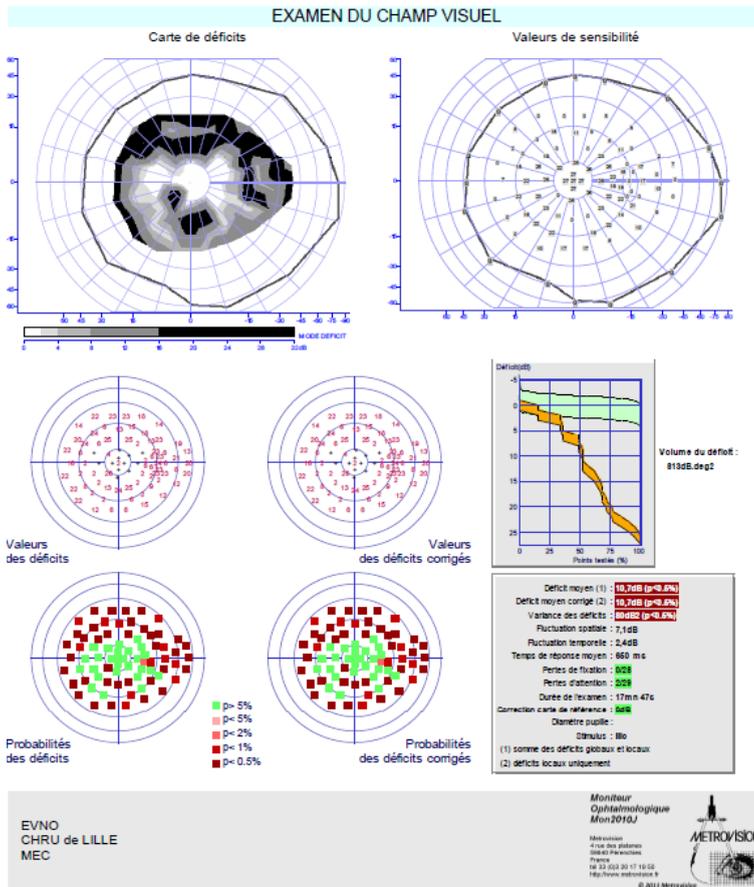


Le suivi ultérieur est marqué par l'apparition d'une héméralopie discrète à l'âge de 10 ans (l'enfant dormant avec une veilleuse désormais), sans autre plainte fonctionnelle. L'acuité visuelle était stable, de même que l'aspect du fond d'œil et les clichés OCT. Toutefois, un anneau hyper autofluorescent périmaculaire était retrouvé, ainsi qu'un scotome annulaire aux champs visuels statiques sans retentissement sur le champ visuel binoculaire.

Clichés en autofluorescence à 10 ans



Champs visuels statiques à 10 ans



Chez cet enfant, il est intéressant de noter que l'héméralopie est rapportée de manière concomitante à l'apparition d'une modification de l'autofluorescence et de l'atteinte campimétrique. Ainsi, l'héméralopie est un signe fonctionnel précoce non négligeable à la recherche d'une atteinte rétinienne du syndrome de Usher.

3. Cas 3

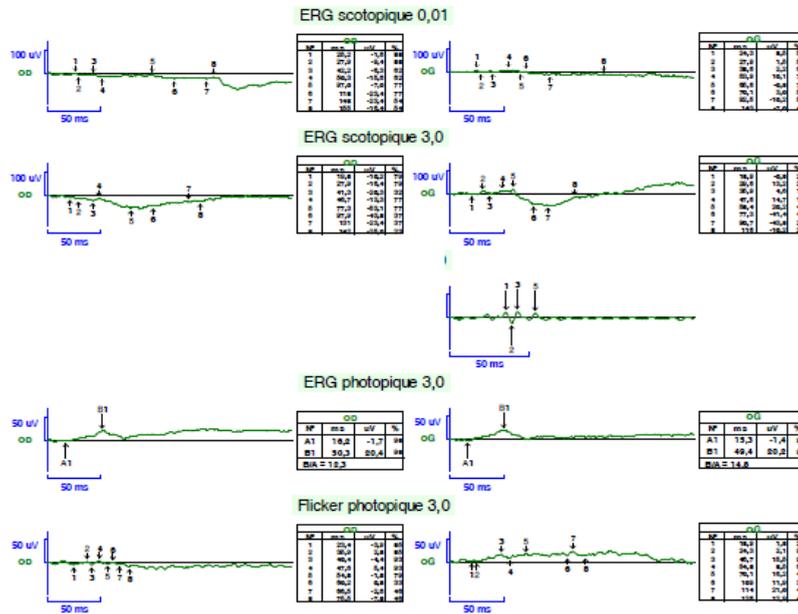
Il s'agit d'un jeune homme adressé dans le service à l'âge de 16 ans par son ophtalmologiste dans le cadre d'une baisse d'acuité visuelle associée à des pigments rétiniens au fond d'œil. Le patient présentait une surdité appareillée depuis l'âge de 10 ans.

L'examen mettait en évidence une acuité visuelle conservée, la présence de pigments rétiniens périphériques aux deux yeux, un électrorétinogramme éteint en scotopique et très altéré en photopique, un scotome annulaire au champ visuel statique bilatéral. Les clichés OCT retrouvaient de rares kystes maculaires de petite taille.

Electrorétinogramme initial

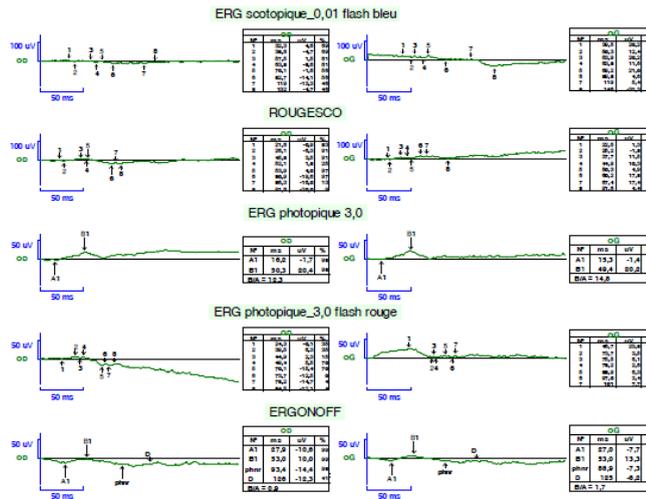
Coques cornéennes

EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE



<p>EVNO CHRU de LILLE MEC</p>	<p>Examen réalisé sur la coupole monocolor « Centre de Compétence » Avec coques cornéo-sclérales, diam pup ODG : 7mm Bonnes conditions d'examen</p>	<p>Moniteur Ophtalmologique Mon2010J</p>  <p>Metrovision « rue des platanes » 55640 Haroules France M 25 00 20 17 10 30 180 France Metrovision 9 © 2007 Metrovision</p>
---------------------------------------	---	--

EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE



EVNO
CHRU de LILLE
MEC

Examen réalisé sur la coupole moncolor
« Centre de Compétence »
Avec coques cornéo-sclérales,
diam pup ODG : 7mm
Bonnes conditions d'examen

Moniteur
Ophtalmologique
Mon2010J

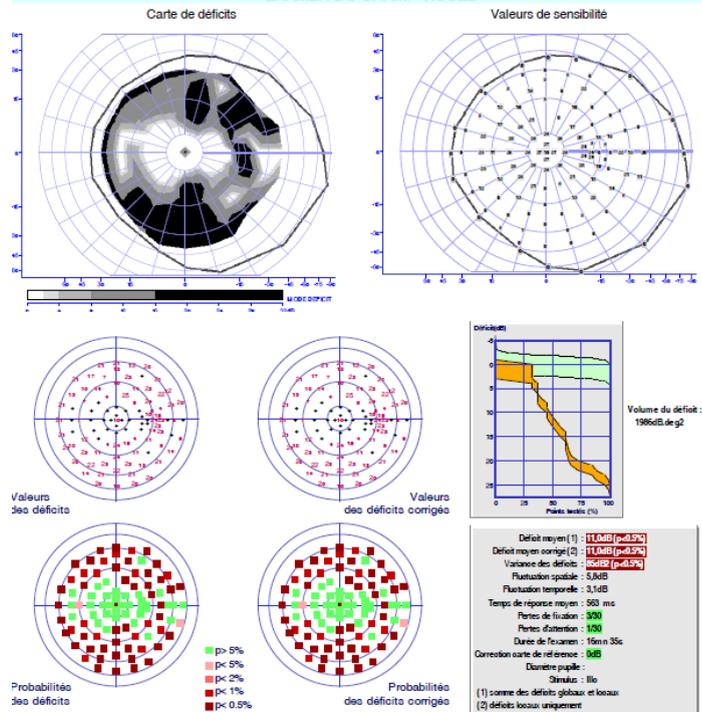
Metrovision
4 rue des Glaciers
59642 Valenciennes
France
M 33 (0) 20 17 10 90
M 33 (0) 20 17 10 90
M 33 (0) 20 17 10 90

METROVISION

© 2012 Metrovision

Champs visuels statiques

EXAMEN DU CHAMP VISUEL



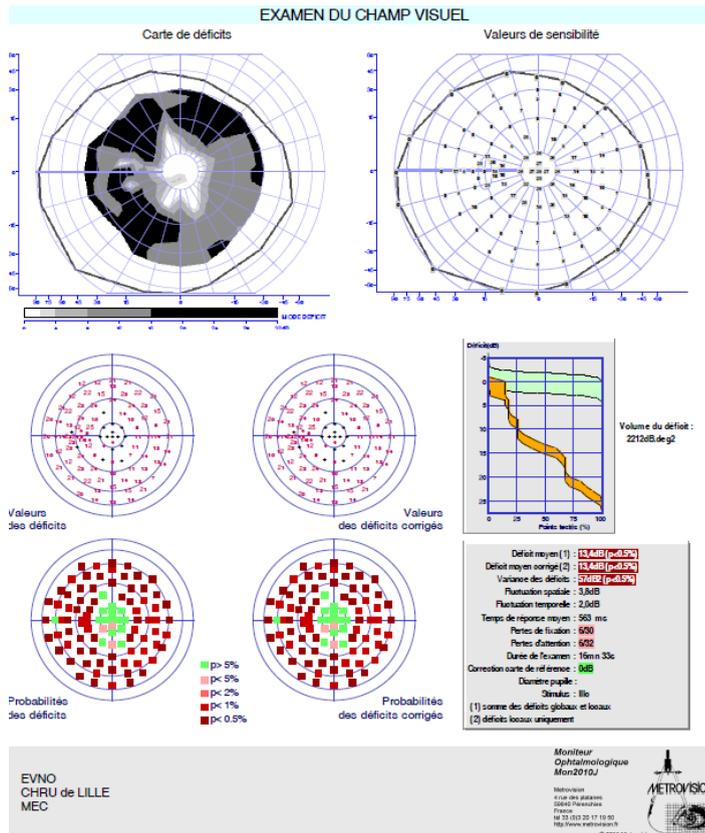
EVNO
CHRU de LILLE
MEC

Moniteur
Ophtalmologique
Mon2010J

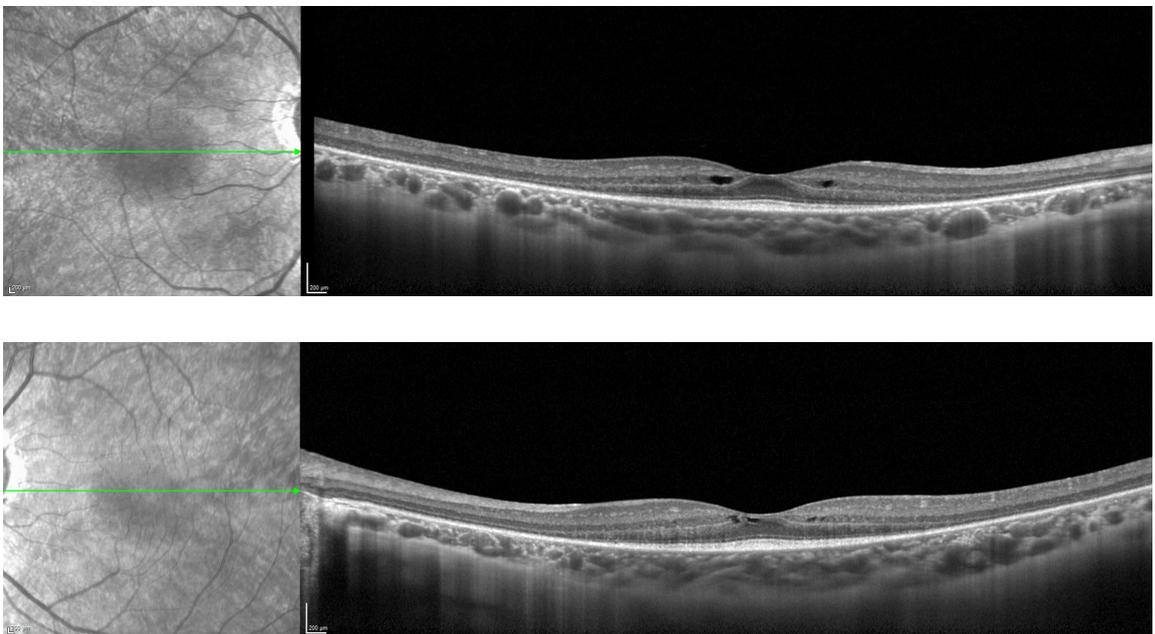
Metrovision
4 rue des Glaciers
59642 Valenciennes
France
M 33 (0) 20 17 10 90
M 33 (0) 20 17 10 90
M 33 (0) 20 17 10 90

METROVISION

© 2012 Metrovision



Clichés OCT : rares kystes maculaires



La principale particularité chez ce jeune homme réside dans son diagnostic moléculaire: seule une mutation hétérozygote du gène USH2A était retrouvée suite à l'analyse moléculaire. Toutefois, quelques années plus tard, une recherche

spécifique et approfondie a été réalisée et a permis de localiser une délétion intronique profonde passée inaperçue lors de la première analyse qui s'intéressait uniquement aux exons. Ainsi, une mutation hétérozygote seule ne peut exclure un syndrome de Usher si la clinique est en faveur: clinique et biologie moléculaire sont complémentaires, et une prise en charge optimale requiert une collaboration entre les différentes spécialités.

VI. DISCUSSION

Devant la fréquence des surdités chez l'enfant (1 à 2 naissances sur 1000 [104], dont 60 à 80% sont héréditaires) et les avancées en biologie moléculaire, de plus en plus d'enfants sont adressés auprès des ophtalmologistes afin de rechercher une atteinte rétinienne. Cependant, il est difficile de réaliser chez tous ces enfants un bilan ophtalmologique complet comprenant la réalisation d'examens complémentaires (parmi lesquels un cliché OCT et en autofluorescence et un champ visuel adapté à l'âge et aux capacités de l'enfant), d'autant plus en pratique libérale en ville si l'enfant est très jeune. Enfin, il n'est pas envisageable de faire systématiquement un électrorétinogramme.

Notre travail a donc pour but de rechercher les caractéristiques fonctionnelles, cliniques et électrophysiologiques évocatrices du syndrome de Usher voire des sous-types 1 et 2.

A. Caractéristiques générales

23 des 46 enfants (50%) de la cohorte présentent un syndrome de Usher dans notre étude. La prévalence d'enfants atteints du syndrome de Usher est beaucoup plus élevée qu'en population générale ou au sein des patients atteints de surdité (où seuls 30% des surdités génétiques sont syndromiques). Elle est également plus importante que dans la cohorte de Mets et al (10,4% de syndrome de Usher dans une population d'enfants atteints de surdité profonde [106]). Cela peut être expliqué à la fois par la petite taille de l'échantillon, mais également par le biais de sélection. En effet, cette étude monocentrique et rétrospective s'intéresse

aux patients pris en charge dans un service de référence, où sont adressés les enfants dont la suspicion du syndrome de Usher est plus forte.

Parmi les 23 enfants atteints du syndrome de Usher, on compte 10 enfants (soit 43,5%) de type 1 et 13 enfants (soit 56,5%) de type 2, ce qui est proche des autres cohortes analysées notamment par Jouret et al en 2019 [56] ou par Reiners et al en 2005 [4] (USH1 25-44%, USH2 56-75%).

Aucun sujet atteint du type 3 n'a été retrouvé dans cette étude, du fait de la rareté de ce sous-type et de la taille de la cohorte.

La caractéristique principale de cette cohorte consiste en l'âge des patients étudiés. En effet, bien que la prise en charge ORL chez l'enfant Usher ait fait l'objet de nombreux travaux, peu d'études de la littérature portent sur le versant ophtalmologique de la pathologie auprès d'une population strictement pédiatrique.

Dans notre étude, l'âge médian de la première consultation est de 5 ans [2,25 ; 8], avec des disparités selon le diagnostic: 8 ans [4,5 ; 10] chez les patients atteints et 3 ans [1,5 ; 5,5] chez les enfants non atteints. Pour ces derniers, la plupart présentaient une surdité profonde ayant nécessité un appareillage ou une implantation cochléaire avant l'âge de 3 ans (18/23 soit 78,3%), et certains étaient adressés pour dépistage dans le cadre d'antécédents familiaux, pouvant expliquer l'âge précoce à la consultation.

Nous notons que l'âge médian de première consultation chez les enfants atteints, et notamment du type 1, est tardif (7,5 ans [2,5 ; 8]). L'âge médian du diagnostic de la surdité chez ces enfants était bien plus précoce (1 an [0,5 ; 3]), avec une prise en charge auditive permettant l'acquisition du langage. Toutefois certains de ces enfants arrivent en consultation dans notre service sans diagnostic

moléculaire, malgré cet intervalle. L'examen ophtalmologique à la recherche de signes de syndrome de Usher sera donc primordial afin d'éviter un diagnostic trop tardif.

Plus de la moitié des enfants sont adressés par nos collègues ORL, du fait d'une incidence importante des surdités génétiques, et de leur apparition plus précoce que l'atteinte rétinienne. 2 enfants (4,3%) sont reçus par le biais de la biologie moléculaire. Cependant, un diagnostic prend généralement plusieurs mois pour être posé, amenant l'enfant à être vu dans l'intervalle.

Les antécédents familiaux étaient retrouvés chez 32,6% dans la fratrie et 17,4% chez les autres membres de la famille. La consanguinité était rapportée chez 15,2% des enfants. Le caractère récessif de la maladie est souligné par la présence de la consanguinité plus fréquente chez les patients Usher.

B. Caractéristiques fonctionnelles

L'héméralopie était décrite par 43,5% des enfants (c'est-à-dire 20 enfants sur 46), dont 73,9% des enfants Usher sans différence significative cependant entre les deux sous-types.

Cette gêne fonctionnelle est fréquemment décrite par les patients atteints, avec un retentissement sur la qualité de vie tant sur le plan physique, mental que social [106]. Chez l'enfant, l'héméralopie peut être difficilement retrouvée dans les premières années de vie. Les parents doivent alors rechercher des comportements évocateurs: l'enfant allume systématiquement la lumière lorsqu'il se déplace dans la pénombre ou dans le noir, refuse de dormir sans lumière. Tout comme pour les

déficits campimétriques, où l'enfant peut présenter une maladresse et une tendance à se cogner dans les objets.

L'âge d'apparition de l'héméralopie ne montre pas de différence significative entre les sous-types de la pathologie ($p = 0,12$), contrairement à Fakin et al [107] et Tsilou et al [109]. Ces derniers expliquaient une héméralopie plus précoce dans le type 1 par un biais de vérification: les enfants du type 1 présentant des troubles vestibulaires bénéficient d'une prise en charge médicale plus précoces que pour les enfants du type 2. L'héméralopie, la rétinite pigmentaire sont alors diagnostiquées plus tôt. Cependant, dans notre étude, sur les 9 enfants suivis pour un syndrome de Usher de type 1, seuls 5 d'entre eux rapportent une héméralopie au cours de leur suivi, plusieurs années après leur première consultation pour la plupart (3 enfants sur 5).

La surdité, d'apparition à un âge similaire entre les groupes et sous-groupes, est cependant plus profonde chez les enfants atteints du type 1 par rapport au type 2, en cohérence avec l'ensemble de la littérature [78,59]. La nécessité d'une implantation cochléaire à un jeune âge peut donc orienter vers un type 1.

L'âge médian de début, tous diagnostics confondus, était d'un an [0,5 ; 3], un âge préverbal où une prise en charge rapide est primordiale afin d'éviter ou limiter un retard d'acquisition du langage.

Les données montraient une différence significative dans la fréquence des troubles vestibulaires entre les Usher et non Usher. Et ce, malgré la présence du type 2 dans le groupe Usher, dont aucun patient ne rapporte de trouble vestibulaire, en concordance avec les données de la littérature. Toutefois, il est intéressant de

noter que la stabilité posturale, qui repose sur l'ensemble des informations visuelles, vestibulaires et proprioceptives, était altérée chez les patients de type 1 comme de type 2 dans le travail de Caldani et al [48]. Cette altération n'était visible que sur une plateforme instable, supprimant ainsi les informations proprioceptives, de manière plus importante dans le type 1, néanmoins présente également dans le type 2 par rapport aux sujets contrôle.

L'âge moyen de l'acquisition de la marche, également dépendante des fonctions vestibulaires, était similaire entre les Usher (14 mois [12 ; 28,5]) et non Usher (14 mois [12 ; 28,5]) . Cela peut être expliqué par l'absence de trouble vestibulaire des patients de type 2 dans le groupe Usher. Ainsi, une différence significative entre Usher de type 1 (30 mois [23,5 ; 36]) et le type 2 (12,5 mois [12 ; 13,75] mois) était mise en évidence ($p = 0,005$). Bien que les études convergent vers un âge retardé d'acquisition de la marche, l'âge retrouvé dans notre étude pour les enfants atteints du Usher de type 1 est plus importante que celle rapportée dans la littérature (pour Toms et al, elle est estimée après l'âge de 18 mois [47], pour Mets et al, de 23,4 mois [105])

L'héméralopie est un signe fonctionnel évocateur de syndrome de Usher, à rechercher activement chez l'enfant. Chez le jeune enfant, elle peut ainsi se manifester par le fait d'allumer systématiquement la lumière lors des levers nocturnes ou le refus de rester dans la pénombre, bien que la distinction avec la peur du noir puisse être difficile pour les parents. Il est classiquement décrit que l'héméralopie apparaît de manière plus précoce dans le Usher de type 1 [107], cependant nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence dans la fréquence ou l'âge de début de ce symptôme entre les deux sous-types dans notre étude.

La présence de trouble vestibulaire est évocatrice d'un syndrome de Usher de type 1, pouvant se traduire par un âge d'acquisition de la marche plus tardif.

C. Données génétiques

Les gènes les plus représentés dans notre série étaient le gène USH2A (48,4%) et MYO7A (19,4%) parmi les 31 patients dont les données génétiques étaient connues. Le premier représentait 100% des patients de type 2, le second était impliqué dans 60% des Usher de type 1.

Ceci est en concordance avec les données de la littérature: Dad et al retrouvaient une mutation de USH2A chez leurs 81 patients de type 2, et MYO7A était muté chez 75% des patients de type 1 [60]. De même, Le Quesne Stabej et al [109] retrouvaient respectivement 79,3% des Usher de type 2 et 53,2% des Usher de type 1 dans leur cohorte. Dans la méta-analyse de Jouret et al reprenant les données génétiques de 684 patients sur 21 études, ces deux gènes correspondaient respectivement à 50% et 21% de l'ensemble des mutations.

De même, nos données pour CDH23 (6,5% dans notre cohorte) et PCDH15 (3,2%) sont en accord avec les résultats de cette méta-analyse (respectivement 6% et 3%). ADGRV1 était moins représenté dans notre étude (3,2% versus 5%), ce qui peut être dû à la petite taille de la population étudiée.

Pour trois enfants non atteints par le syndrome de Usher, le diagnostic moléculaire a mis en évidence la mutation de deux gènes impliqués dans le Usher: USH2A et ADGRV1. Pour chacun de ces enfants, il s'agissait d'une mutation hétérozygote donc mono-allélique.

Toutefois, un syndrome de Usher ne peut être éliminé d'emblée par une mutation d'allure mono allélique. Chez l'enfant décrit dans le cas 2, présentant un syndrome de Usher de type 2 typique, les recherches génétiques initiales sur panel de gènes ont retrouvé une seule mutation hétérozygote du gène USH2A. Plusieurs années plus tard, une recherche spécifique dans les introns du gène ont permis de retrouver une délétion intronique profonde expliquant le phénotype de l'enfant. Il est intéressant de noter l'importance de la clinique et sa complémentarité avec le diagnostic moléculaire: bien que ce dernier permette parfois de poser un diagnostic avant l'arrivée des premiers symptômes ophtalmologiques, on ne peut exclure un syndrome de Usher en cas d'absence de diagnostic devant un tableau typique. En effet, de nouvelles mutations sont découvertes régulièrement grâce aux avancées génétiques et moléculaires [110], de même les introns non explorés par les panels de gène peuvent être analysés spécifiquement [111].

Ainsi, la place de la biologie moléculaire est capitale dans le diagnostic, mais également pour les perspectives de traitement. Cependant nous notons que dans notre étude, peu d'enfants ont un diagnostic moléculaire précoce motivant la consultation ophtalmologique. De plus, elle ne peut supplanter la clinique qui permet de distinguer les différents phénotypes induits par ces mutations, particulièrement en cas de variant dont la pathogénicité est mal connue.

D. Caractéristiques cliniques

L'acuité visuelle était chiffrée chez les enfants ayant atteint l'âge verbal. Cependant, la différence d'âge entre les sous-groupes a rendu difficile la

comparaison entre eux. L'acuité visuelle médiane dans notre étude est de 0,1 [0 ; 0,2] à droite et 0,1 [0; 0,18] à gauche.

Les résultats retrouvés ne montrent néanmoins pas de différence franche entre les sous-groupes, ce qui est cohérent avec l'évolution naturelle de la pathologie. Dans la littérature, les données concernant l'acuité visuelle sont parfois discordantes: une atteinte plus importante dans le syndrome de Usher de type 1 est parfois décrite [54], d'autres études évoquent une baisse d'acuité visuelle sans différence significative entre ces deux types [108, 112]. Toutefois, les données de ces travaux concernaient des patients adultes pour la plupart (moyenne d'âge respective de $31,8 \pm 2,2$ ans, $37,6 \pm 4,5$ ans et $42,5 \pm 13,4$ ans) dont la rétinite pigmentaire évolue depuis plusieurs décennies. Or, l'atteinte rétinienne de la rétinite pigmentaire est tout d'abord périphérique par atteinte primitive des bâtonnets. Dans l'enfance et l'adolescence, l'acuité visuelle reste ainsi globalement préservée, étant plus corrélée à la durée de la maladie qu'à l'âge lui-même [107].

La progression de la rétinite pigmentaire dans le syndrome de Usher est similaire à la rétinite pigmentaire non syndromique. Ceci est le cas en particulier dans le Usher de type 2 [50] bien que d'autres études aient mis en évidence un pronostic plus sévère pour les patients USH2 que ceux atteints d'une RP non syndromique [52].

Le schéma de notre étude ne permettait pas de mettre en évidence l'évolution de la rétinite pigmentaire. Nous avons cependant pu montrer que l'apparition des pigments rétiniens survenaient de manière plus précoce dans le phénotype Usher de type 1 par rapport au type de 2 (respectivement 8 ans [7,75 ; 9] et 12 ans [11,5 ; 16], $p = 0,002$), en accord avec la littérature notamment Tsilou et al [6], bien que cette

étude ait porté principalement sur des adultes (âge moyen du diagnostic de RP dans le Usher de type 1: $17,0 \pm 9,2$ ans, Usher de type 2: $24,0 \pm 10,3$ ans).

Il est intéressant de noter l'âge des enfants dont le fond d'œil ne montrait pas encore de pigment: 1 an [1 ; 1] dans le type 1 et 7 ans [7 ; 14,5] dans le type 2. Ces données suggèrent à la fois la prise en charge plus précoce dans le type 1 (cf Résultats, caractéristiques générales) et l'apparition stéréotypée de la rétinite pigmentaire selon le type: lors de la première décennie pour Usher 1 et deuxième décennie pour Usher 2.

Les autres signes de la rétinite pigmentaire (vaisseaux grêles, papilles cireuses, rétine ardoisée) ou les complications (oedème maculaire cystoïde) sont encore inconstants dans notre population pédiatrique. A noter, les 4 cas d'oedème maculaire étaient retrouvés chez 3 enfants atteints du syndrome de Usher de type 1 (soit 30% de ce sous-groupe) et chez une enfant atteinte d'une rétinite pigmentaire familiale. Aucun enfant atteint du type 2 n'a présenté d'oedème maculaire dans notre étude. La littérature rapporte également une apparition plus précoce de l'oedème maculaire cystoïde dans les Usher de type 1 par rapport au type 2: Tsilou et al [108] et Fishman et al [113] au fond d'oeil, et Sliesoraityte et al [115] et Testa et al [115] par examen à l'OCT.

E. Données électrophysiologiques et anatomiques

L'examen clé, l'électrorétinogramme, était retrouvé:

1. Normal chez 18 des 35 enfants non atteints du syndrome de Usher, et altéré chez cinq enfants non Usher.
 - Parmi ces derniers, une enfant a bénéficié d'un bilan à la recherche d'un syndrome de Usher devant l'association d'une rétinite pigmentaire

au fond d'oeil et d'une surdité, qui s'est révélée mixte (de perception et de transmission) et fluctuante par la suite. Le bilan chez cette enfant concluait à une rétinite pigmentaire familiale.

- Pour un enfant dont la mère est atteinte du syndrome de Usher de type 1 confirmé génétiquement, l'électrorétinogramme montrait un aspect électronégatif, évoquant une héméralopie congénitale. Le bilan montrait également une surdité de perception par mutation de la connexine 26. Une mutation hétérozygote du gène ADGRV1 hérité de sa mère était également retrouvée, qui n'explique pas son tableau.
- Pour les trois derniers enfants, nous retrouvions des altérations de l'ERG (réponses de faibles amplitudes) sur des conditions de réalisation difficiles.

2.  teint en scotopique et photopique chez 90% des enfants Usher de type 1 et altéré pour un enfant atteint du type 1 modéré, avec un âge médian de 7,5 ans [2,5 ; 9].

3. Parmi les enfants Usher de type 2, l'ERG était altéré chez 10 enfants, plat chez 2 enfants et normal chez un des enfants.

- L'âge médian des enfants dont l'ERG retrouvait une réponse diminuée au moins sur le mode scotopique (ERG altéré)  tait de 12 ans [10 ; 16]. L'altération plus importante des bâtonnets est en faveur d'une progression de la rétinite de type bâtonnet-cône.
- Chez les deux enfants chez qui les réponses de l'ERG n'étaient pas détectables, il est intéressant de noter qu'il s'agissait d'enfants suivis

respectivement depuis l'âge de 6 et 3 ans, et dont l'ERG ne montrait pas de réponse détectable seulement à l'âge de 18 et 16 ans, après une période de rupture de suivi dans le service. Un premier ERG était normal à 7 ans pour le premier patient.

- L'enfant dont l'ERG était encore normal était âgé de 7 ans à sa dernière consultation, cependant un diagnostic moléculaire avec mutation biallélique de USH2A, avec ségrégation familiale positive, avait été posé. Un bilan est prévu en début d'adolescence afin de rechercher une atteinte rétinienne.

Il existait une différence significative entre les deux types de Usher aussi bien sur la profondeur de l'atteinte à l'ERG ($p = 7,09E-5$) et l'âge d'altération de cet examen ($p = 0,002$) dans notre étude.

Ainsi, les réponses photopiques et dans une moindre mesure les réponses scotopiques à l'ERG étaient encore détectables chez la plupart des patients Usher de type 2, alors qu'elles n'étaient plus détectables chez 90% des enfants de type 1 à un âge plus précoce chez ces derniers.

Une telle différence dans la population pédiatrique est en concordance avec la littérature.

Ainsi, pour Ambrosio et al [116], l'électrorétinogramme était anormal aussi bien en scotopique que photopique chez tous les enfants de type 1 étudiés avant l'âge de 5 ans. Au contraire, les réponses scotopiques et photopiques des enfants de type 2 de moins de 5 ans étaient encore normales. De même, chez les enfants étudiés avant l'âge de 10 ans, les ERG des sujets de type 1 étaient tous anormaux, contrairement aux ERG des sujets de type 2.

Malm et al [117] ont montré qu'il existait encore une réponse des bâtonnets chez tous les enfants jusqu'à l'âge de 4 ans. Par la suite, la détérioration de leur fonction était plus importante chez les enfants de Usher de type 1, mais tous conservaient une fonction des cônes.

Dans notre étude, l'atteinte dans le type 1 était plus profonde que celle décrite dans ces dernières études: la réponse des cônes n'était pas détectable à l'ERG chez tous les enfants hormis l'enfant décrit dans le cas clinique 1 qui présente un syndrome de Usher de type 1 lent.

Dans une population essentiellement adulte, il est difficile de retrouver une différence significative de l'altération retrouvée entre les deux types. En effet, l'altération des ERG de patients de type 2 était quasi complète après l'âge de 25 ans pour Galli-Resta et al [118], ou dans la population de Mendieta et al [119]. De même, Stingl et al [112] retrouvaient un ERG plat chez 192 des 221 ERG réalisés dans leur étude composé de patients Usher de type 1, 2 et 3. Les patients chez qui les réponses à l'ERG étaient encore détectables étaient distribués de manière similaire entre le type 1 et le type 2. Cependant les auteurs remarquent également la tendance à une atteinte moins importante dans le syndrome de Usher de type 2: les patients les plus âgés dont l'ERG était altéré mais encore enregistrable faisaient partie du groupe de type 2.

Devant une suspicion de syndrome de Usher chez l'enfant, nos données suggèrent que l'électrorétinogramme permet de mettre en évidence l'atteinte rétinienne avant l'apparition des pigments au fond d'œil (cf caractéristiques cliniques) chez les enfants atteints, comme c'est le cas pour Mets et al [105] ou West et al [120]. De plus, la profondeur de l'atteinte peut distinguer un syndrome de

Usher de type 1 du type 2: l'absence de réponses des bâtonnets et des cônes dans la première décennie de vie est en faveur d'un syndrome de type 1. La répétition de l'examen est réalisée en cas d'ERG normal dans la première décennie, et de forte suspicion d'un type 2.

Notre étude appuie le rôle diagnostique de l'ERG, cependant les données de la littérature comme citées auparavant ne sont pas en faveur d'un suivi par électrorétinogramme du fait de la difficulté d'accès à l'examen et l'absence de réponse détectable à un stade précoce de la rétinite pigmentaire.

L'étude du champ visuel dans notre étude a été réalisée chez 40 des 46 enfants, les 6 enfants manquants n'ayant pas répondu à l'examen.

Trois tests différents (champ visuel statique, cinétique, attraction périphérique) ont dû être utilisés, selon l'âge et les capacités de chaque sujet. La répartition des tests n'étant pas toujours homogène entre chaque sous-groupe, leur comparaison n'a pas été possible.

Cependant, nous pouvons noter que la plupart des champs visuels statiques ont été réalisés parmi les enfants Usher de type 2 (8/13 CV statiques chez tous les enfants) car plus âgés. Tous les champs visuels statiques réalisés dans ce sous-groupe étaient anormaux, témoins d'une atteinte rétinienne avancée dont le retentissement fonctionnel devient perceptible.

Les champs visuels cinétiques ont été réalisés de manière homogène entre les sous-groupes (5/18 chez les non Usher, 7/18 chez les Usher de type 1, 6/18 chez les Usher de type 2). La différence de l'altération était statistiquement significative entre Usher et non Usher: tous les CV cinétiques étaient normaux chez

les non Usher, tous altérés dans les Usher de type 1 et 3/6 étaient altérés parmi les Usher de type 2.

Dans la littérature, le champ visuel cinétique est un examen de choix pour suivre le retentissement de la rétinite pigmentaire [118]. Stingl et al [112] mettent ainsi en évidence une réduction importante du champ visuel dans le type 1 dès l'âge de 20 ans, alors qu'il existe une hétérogénéité au sein des patients de type 2 jusqu'à la soixantaine, malgré une réduction exponentielle du champ visuel au fil du temps quel que soit le sous-groupe. Si ce rétrécissement campimétrique avec l'âge est effectivement retrouvé dans la littérature [118], l'hétérogénéité dans le Usher de type 2 peut être à l'origine de résultats contradictoires quand il s'agit de comparer la sévérité des types 1 et 2 [54, 55, 108, 121].

L'analyse morphologique des couches rétiniennes par cohérence optique (OCT), également utile dans les rétinites pigmentaires non syndromiques, permet d'attester la présence de la ligne ellipsoïde, l'acuité visuelle étant meilleure le cas échéant [107]. Elle permet également de rechercher des anomalies maculaires, plus fréquentes que dans la population générale, parmi lesquelles les membranes épirétiennes et les oedèmes maculaires cystoïdes [115]. Il est intéressant de remarquer que l'anomalie la plus fréquente à l'OCT, la membrane épirétinienne [159], n'était pas retrouvée chez nos patients, tout comme dans l'étude de Subirà et al [122]. Elle est en effet surtout retrouvée chez des patients plus âgés. Au contraire, l'oedème maculaire cystoïde est associé au jeune âge [66,123]. En revanche, il ne semble pas corrélé à l'acuité visuelle [124], et les données sont contradictoires quant à sa corrélation avec le type [107, 108, 115].

Dans notre étude, un oedème maculaire cystoïde était retrouvé chez une enfant atteinte de rétinite pigmentaire héréditaire non syndromique et parmi les sujets Usher, uniquement chez des enfants Usher de type 1 (3 enfants sur 9). Cela est donc en concordance avec les résultats de Testa et al [115], cependant nos données sur cette question sont à prendre avec précaution du fait de la petite taille de notre population.

Dans notre étude, la plupart des clichés en autofluorescence anormaux parmi les enfants Usher prenaient la forme d'un anneau hyper autofluorescent (ring), et ce dès le début de l'atteinte rétinienne. Chez un sujet, le cliché montrait un aspect en patch fovéolaire débutant: il s'agissait d'une patiente atteinte du type 2 suivie depuis l'âge de 8 ans, dont le premier examen par auto fluorescence a été réalisé à l'âge de 25 ans suite à une rupture de suivi.

Cet aspect de patch fovéolaire peut traduire une durée d'évolution de la maladie plus longue que pour l'anneau hyper autofluorescent, comme le suggèrent Fakin et al [107]

L'autofluorescence est donc un examen intéressant pour le suivi de l'évolution, d'autant plus qu'elle semble corrélée à l'acuité visuelle [124].

E. MYO7A

MYO7A est le gène le plus fréquemment retrouvé dans le syndrome de Usher de type 1, mais il peut également être retrouvé dans des formes atypiques à la frontière entre le type 1 et 2 [65, 66, 126], de surdité récessive non syndromique, ou encore de surdité dominante non syndromique [74].

La principale conséquence d'une telle hétérogénéité phénotypique est la difficulté de poser un diagnostic franc chez l'enfant, même en présence d'un diagnostic moléculaire formel avec une mutation biallélique du gène MYO7A. En effet, de nouveaux variants sont régulièrement découverts [126], et leur pathogénicité n'est pas toujours facilement évaluable.

Dans la littérature, le syndrome de Usher de type 1 causé par MYO7A présente des caractéristiques cliniques typiques du type 1, avec dystrophie de type bâtonnet-cône [127]. L'atteinte est plus précoce et plus sévère qu'avec USH2A, le deuxième gène le plus incriminé dans le syndrome de Usher [121], avec une cécité légale atteinte 15 ans plus tôt. Il existe également une fréquence plus importante de complications de la rétinite pigmentaire (comme les membranes épitréiniennes ou les oedèmes maculaires cystoïdes) avec ce gène [122, 127].

L'identification des enfants atteints du type 1 typique est donc relativement aisée, avant même visualisation d'une atteinte rétinienne au fond d'œil [128], avec le recours à l'ERG notamment.

Parmi les 9 enfants concernés par une mutation biallélique du gène MYO7A, 5 enfants présentaient un tableau typique de syndrome de Usher de type 1. On remarquait ainsi une implantation cochléaire chez 4 enfants, des troubles vestibulaires (3/5 enfants) avec retard de l'acquisition de la marche (4/5 enfants). L'ERG était plat pour tous ces enfants, et il existait déjà une rétinite pigmentaire au fond d'œil chez 4 enfants, avec altération à l'OCT (3/5 enfants), voire un oedème maculaire (1/5).

Cependant, plusieurs cas de syndrome de Usher mimant un phénotype de type 2 ont été décrits avec MYO7A [65, 66, 125]. La distinction entre le syndrome de Usher de type 1 atypique et la surdité récessive non syndromique plus difficile chez un jeune enfant dont le gène MYO7A est muté.

En effet, devant un tableau de surdité de perception avec bilan ophtalmologique complet (comprenant un ERG) normal chez un jeune enfant, il est impossible de donner un diagnostic clinique définitif tant que l'enfant n'aura pas atteint sa deuxième décennie de vie, l'ERG pouvant être normal après l'âge de 10 ans comme dit précédemment [116]. Le diagnostic moléculaire peut aider au diagnostic, à la condition que le variant causal soit déjà connu.

Dans notre étude, c'était le cas pour un enfant.

L'enfant était adressé pour une surdité profonde implantée en faveur d'un type 1, mais dont le tableau clinique évoquait un type 2: absence de trouble vestibulaire et acquisition de la marche à 12 mois, présence de quelques pigments rétiens, ERG altéré mais avec des réponses encore détectables en scotopique et photopique à 8 ans.

Le diagnostic moléculaire montrait une mutation hétérozygote composite de MYO7A, tous deux décrits pour la première fois lors de leur identification. Il s'agissait d'une mutation faux sens et d'une mutation altérant le site d'épissage, dont la pathogénicité n'était pas connue. Cependant, nous pouvons supposer que la mutation faux sens, d'impact moindre qu'une mutation non - sens ou décalant le cadre de lecture, et la mutation altérant le site d'épissage, dont les conséquences sont variables, sont de pathogénicité modérée, expliquant le tableau intermédiaire.

Toutefois, nous pouvons remarquer que pour d'autres enfants dont le phénotype était d'un Usher de type 1 typique, il existait néanmoins une mutation biallélique faux sens (patient n°9). Ainsi, la corrélation génotype-phénotype dans le cadre d'une mutation du gène MYO7A semble encore difficilement caractérisable, comme le confirment Galbis-Martinez et al [129].

Pour 3 frères, le diagnostic n'est pas définitif, pour cette même hétérogénéité phénotypique de MYO7A. Tous trois présentent la même mutation homozygote de ce gène, avec une ségrégation familiale positive.

Le plus âgé présentait un tableau atypique, avec une surdité de perception, mais également un colobome choroïdarien bilatéral, un colobome irien gauche et microphthalmie droite. Il montrait également des signes de régression psychomotrice à l'âge de 2 ans. Un syndrome de CHARGE était suspecté.

Chez son frère cadet, une surdité de perception profonde ayant nécessité une implantation cochléaire précoce (à l'âge de 2 ans) était en faveur d'un type 1, mais le bilan ophtalmologique était normal, avec un ERG normal, ce qui était en faveur d'une surdité récessive non syndromique ou d'un syndrome de Usher de type 1 atypique.

Le benjamin présentait quant à lui une surdité de perception moins profonde, et un bilan ophtalmologique tout à fait normal (dont un électrorétinogramme normal), pouvant aussi bien s'intégrer dans un type 1 modéré que dans une surdité de perception récessive non syndromique.

Ainsi, lorsque le tableau de syndrome de Usher de type 1 est typique, le diagnostic est relativement simple. Cependant, devant l'hétérogénéité phénotypique

de MYO7A, il n'est pas possible d'éliminer un syndrome de Usher avant l'adolescence malgré un bilan ophtalmologique complet normal. Il peut donc être nécessaire de suivre les enfants de manière plus prolongée, similaire aux enfants suspects de syndrome de Usher de type 2, avec répétition des examens cliniques, d'imagerie et d'électrophysiologie.

G. Prise en charge diagnostique chez l'enfant

1. En cas de suspicion de syndrome Usher

Le diagnostic du syndrome de Usher est aisé chez l'adulte, devant l'association d'une surdité de perception depuis l'enfance et d'une rétinite pigmentaire visible au fond d'œil. Les signes fonctionnels comme l'héméralopie ou les troubles campimétriques souvent perçus depuis longtemps par le patient. Chez l'enfant, ce diagnostic peut être difficile, notamment avant l'apparition clinique d'une rétinite pigmentaire.

A ce stade de notre travail, nous avons pu cependant mettre en évidence que le diagnostic clinique du syndrome de Usher, bien que parfois limité par les capacités liées à l'âge de l'enfant ou les tableaux atypiques, est possible. A partir de nos données et de la littérature que nous avons abordées précédemment, nous avons tenté d'en dégager une proposition de prise en charge diagnostique adaptée à la pratique ophtalmologique générale.

Nous avons pu remarquer que les signes au fond d'œil ne sont pas toujours visibles à un jeune âge, même chez les enfants Usher de type 1. Ainsi, lors d'une consultation ophtalmologique classique, l'interrogatoire est primordial pour sélectionner les enfants les plus à risque afin de les orienter vers un centre adapté.

La recherche des antécédents familiaux et personnels, et la réalisation d'un arbre généalogique sont des étapes indispensables dans le cadre d'une maladie héréditaire. Elles permettent notamment de mettre en évidence le caractère dominant ou récessif de la transmission. La notion de consanguinité dans la famille est également importante pour une pathologie autosomique récessive comme le syndrome de Usher.

La plupart des enfants de notre étude sont adressés par l'oto-rhino-laryngologiste (ORL) dans le cadre d'une surdité de perception dont le bilan initial est en faveur du caractère héréditaire. Cependant, une partie suit un parcours médical différent: certains sont vus dans le cadre d'une histoire familiale de syndrome de Usher, d'autres suite à la découverte d'une mutation biallélique d'un gène Usher. D'autres encore, sont adressés par l'ophtalmologiste dans le cadre d'une rétinite pigmentaire.

L'atteinte auditive survenant avant l'atteinte ophtalmologique, il convient de s'enquérir de la présence d'une surdité de perception chez ces enfants. L'absence de surdité au bilan ORL élimine le diagnostic de syndrome de Usher, et évoque l'absence de pathologie ou vers une rétinite pigmentaire héréditaire non syndromique selon le motif de consultation initial.

En cas de présence d'une surdité de perception, la recherche de signes fonctionnels constitue l'étape principale d'une consultation standard. En effet, ce sont surtout ces derniers qui déterminent l'orientation de l'enfant vers une consultation ophtalmologique spécialisée.

Ainsi, l'interrogatoire recherchera les signes suivants en faveur d'un syndrome de Usher:

- une héméralopie, rapportée par l'enfant ou les parents. Elle peut se traduire par le refus de se déplacer dans l'obscurité sans allumer une source de lumière, la peur de l'obscurité.
- un rétrécissement du champ visuel, qui peut se traduire par une difficulté à se déplacer sans se cogner aux obstacles.
- des troubles vestibulaires, avec hypotonie, retard des acquisitions (notamment l'acquisition de la marche).

En présence d'un ou plusieurs de ces symptômes, il est recommandé d'adresser l'enfant à un centre spécialisé après information des parents.

La consultation ophtalmologique standard doit comprendre au minimum:

- la mesure de l'acuité visuelle selon une méthode adaptée à l'âge de l'enfant, un examen du segment antérieur à la lampe à fente à la recherche notamment d'une cataracte,
- un fond d'œil dilaté afin de ne pas méconnaître les premiers signes d'une rétinite pigmentaire.

En l'absence de signe ophtalmologique en faveur d'un syndrome de Usher, notre travail a pu souligner le rôle de l'imagerie. En l'absence de bilan plus poussé, il nous paraît indispensable de poursuivre un suivi régulier de l'enfant, de préférence annuel, comprenant des clichés d'imagerie rétinienne afin de pouvoir repérer l'apparition d'une rétinite pigmentaire.

- l'autofluorescence est régulièrement anormale de manière précoce, avec visualisation d'un anneau hyper autofluorescent. Devant la modification d'un

cliché en autofluorescence auparavant normal d'autant plus si elle est associée à des signes fonctionnels récents (cf le cas clinique n°2), une consultation spécialisée est préconisée.

- l'OCT est plus adaptée dans le cadre du suivi, cependant la surveillance de la ligne ellipsoïde est primordiale, signe d'une diminution des photorécepteurs en périphérie. Les signes de complication comme l'œdème maculaire cystoïde ou la membrane épirétinienne entrent dans le cadre du suivi du syndrome de Usher.
- des photos du fond d'oeil, par rétinographe classique ou grand champ, permettent de comparer l'évolution au fil du temps et de repérer les modifications liées à l'apparition d'une rétinite pigmentaire: pigments en périphérie rétinienne, rétine terne, rétrécissement du calibre des vaisseaux, pâleur papillaire voire aspect cireux.

Notre travail a confirmé la place prépondérante de l'électrorétinogramme dans le diagnostic du syndrome de Usher, à l'instar de toutes les dystrophies rétiniennes. Chez l'enfant, il permet de mettre en évidence la perte des photorécepteurs de manière précoce, avant les signes cliniques.

Il s'agit d'un examen fiable, rapide et bien toléré même sans anesthésie générale par les enfants. En près d'une demi-heure, un diagnostic de dystrophie rétinienne mixte peut être posé. Avec une équipe soignante habituée à le réaliser chez le jeune patient, l'enfant peut en bénéficier lors d'une consultation spécialisée et éviter une anesthésie générale. Les résultats en sont plus fiables puisqu'il y a moins de risque de plafonnement. En cas d'agitation ou d'absence de coopération chez l'enfant, il est facilement reproductible sous légère sédation.

Si l'enfant est bien compliant et que le reste du bilan montre peu d'arguments pour un syndrome de Usher, l'ERG peut être réalisé à l'aide d'électrodes cutanées, rendant l'examen plus simple pour l'enfant et l'équipe. Toutefois, cela nécessite une technique optimale afin d'avoir des résultats interprétables. Si l'ERG est altéré ou imparfait, il sera réalisé à nouveau avec des électrodes cornéennes.

Toutefois, l'accès à l'ERG est encore limité en France, et ne peut répondre à la demande, d'autant plus que sa réalisation chez le jeune enfant n'est pas courante dans la plupart des centres. A ce jour, sa réalisation pour la recherche du syndrome de Usher a encore lieu de manière prépondérante dans les centres de référence ou spécialisés.

Avec le champ visuel, l'électrorétinogramme est donc à réaliser en cas de forte suspicion de syndrome de Usher, lorsque les étapes du bilan standard décrites précédemment sont en faveur de cette pathologie.

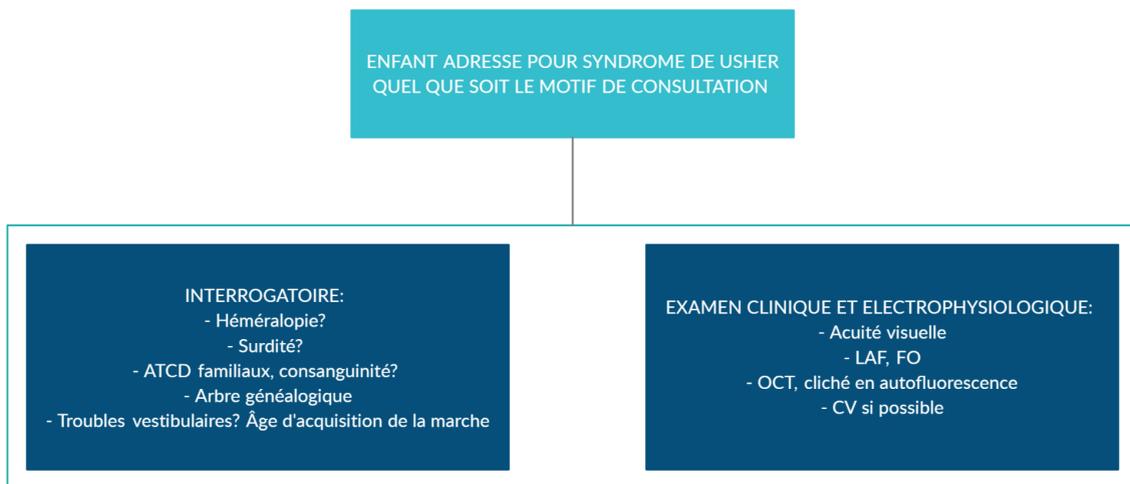


Fig 34: Conduite à tenir devant un enfant adressé pour suspicion de syndrome de Usher

Lors de cet examen, il s'agit également de rechercher spécifiquement les signes en faveur d'un syndrome de Usher selon le motif de consultation et d'adresser en consultation spécialisée le cas échéant.

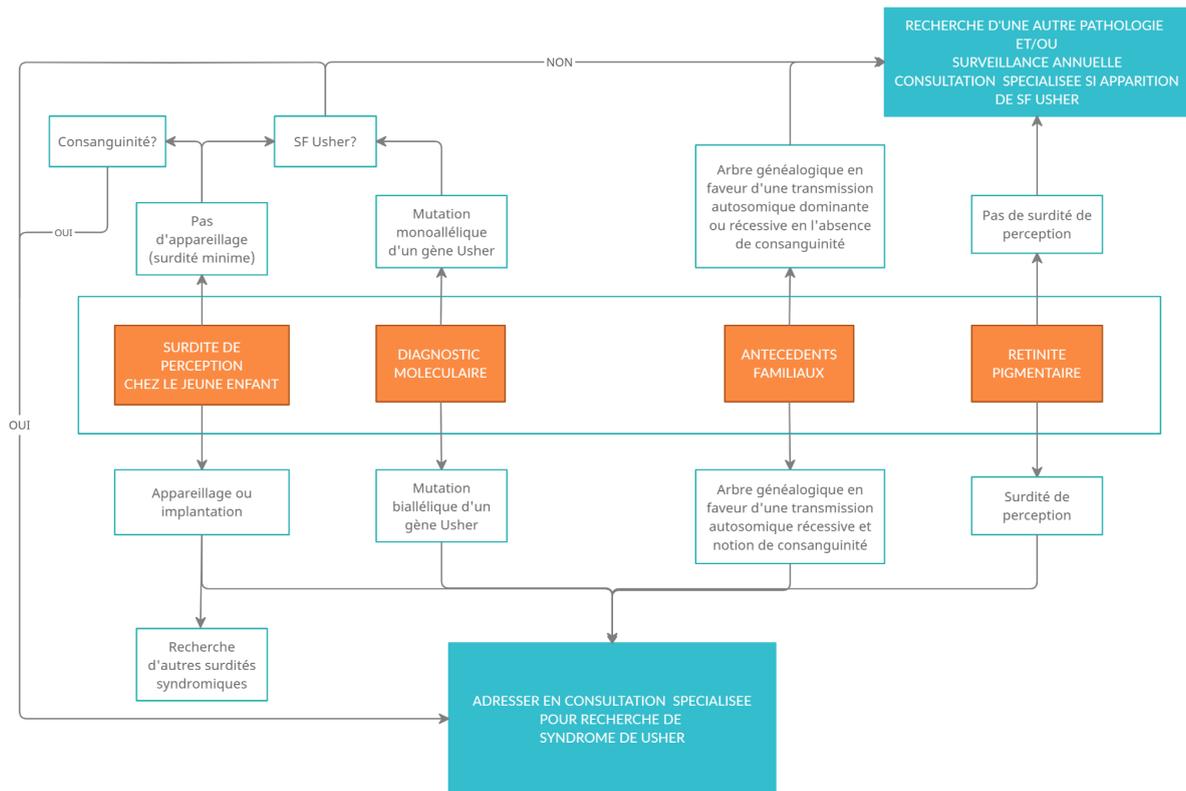


Fig 36: Arbre décisionnel dans la prise en charge diagnostique en fonction du motif de consultation

Selon le motif de consultation, plusieurs possibilités peuvent être envisagées:

- Si l'enfant est adressé dans le cadre du bilan d'une surdité de perception dont le bilan initial (à la recherche d'une cause acquise) est négatif:
 - La présence d'une surdité minime ne nécessitant pas d'appareillage ou d'implantation cochléaire est peu évocatrice d'une atteinte auditive du syndrome de Usher. En revanche, si elle est accompagnée d'autres signes cliniques de syndrome de Usher ou d'une notion de consanguinité (dans le cadre d'un type 2, dont les signes cliniques ne

sont parfois pas encore apparus), un bilan ophtalmologique spécialisé avec électrorétinogramme est recommandé.

- La présence d'une surdité nécessitant un appareillage ou une implantation cochléaire motive le recours à un bilan ophtalmologique spécialisé. Néanmoins, il convient de ne pas oublier les autres causes de surdité syndromique (syndrome d'Alport, syndrome de Waardenburg notamment).
- Si l'enfant est vu dans le cadre d'un diagnostic moléculaire positif:
 - Une mutation biallélique d'un gène Usher nécessite un bilan ophtalmologique complet à la recherche d'une atteinte rétinienne débutante.
 - Une mutation monoallélique d'un gène Usher ne peut exclure le diagnostic de syndrome de Usher du fait de la présence possible d'une anomalie intronique non recherchée par les panels de gènes ou la présence de gènes ou variants non connus à ce jour. Ainsi, en présence de signes cliniques de Usher, un bilan spécialisé est nécessaire.
- Si l'enfant est adressé pour dépistage dans le cadre d'antécédents familiaux, la réalisation de l'arbre généalogique permet d'orienter vers une maladie héréditaire autosomique récessive (de transmission horizontale, favorisée par la consanguinité) ou dominante (de transmission verticale) voire liée à l'X (mères porteuses de la mutation, hommes atteints). Si la transmission semble autosomique récessive avec une notion de consanguinité, un bilan spécialisé sera réalisé à la recherche d'arguments pour un syndrome de Usher. En effet il est très peu probable qu'un enfant ne présentant aucune signe clinique

notable soit atteint du syndrome de Usher en l'absence de consanguinité familiale. Si la transmission semble autosomique dominante ou liée à l'X, une autre pathologie doit être recherchée.

- Si l'enfant est adressé dans le cadre d'une rétinite pigmentaire visible au fond d'œil, un syndrome de Usher est suspecté en cas de surdité de perception associée. En effet, la surdité est comme dit plus haut le premier symptôme retrouvé, avant l'apparition des signes ophtalmologiques. L'absence de surdité de perception motive un bilan ophtalmologique spécialisé à la recherche d'une autre cause de rétinite pigmentaire. Sa présence en revanche, oriente fortement vers un syndrome de Usher.

Après ces différentes étapes, le bilan peut se révéler négatif. La suite de la prise en charge dépendra de l'âge de l'enfant:

- Le bilan complet a été réalisé à un jeune âge (que nous considérons avant l'âge de 5 ans, sur la base de notre travail et de la littérature): le bilan doit être répété avant l'âge de 10 ans en cas de suspicion de syndrome de Usher de type 1, et durant l'adolescence en cas de suspicion de syndrome de Usher de type 2. Le suivi habituel en ville doit être poursuivi annuellement dans l'intervalle, avec interrogatoire spécifique et imagerie rétinienne, et aboutir à un nouveau bilan complet en cas de modification des symptômes ou de l'examen, du moins jusqu'à ce que l'exploration de la surdité permette de retrouver un diagnostic moléculaire non évocateur de syndrome de Usher.
- Le bilan complet a été réalisé au début de l'adolescence (10 ans, selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé): le syndrome de Usher de type 1 est alors très peu probable. Toutefois, nous avons vu précédemment

que le gène MYO7A était parfois à l'origine d'un tableau atypique à la frontière entre le type 1 et le type 2, dans le cadre de certains variants peu pathogènes. Ainsi, le diagnostic moléculaire prend tout son sens ici: en cas de variant peu pathogène et mal connu du gène MYO7A, un suivi prolongé serait recommandé.

En cas de suspicion de syndrome de Usher de type 2 (ou de type 1 "mild" ou "modéré"), un nouveau bilan doit être réalisé au cours de l'adolescence. De même, le suivi en ville est poursuivi dans l'intervalle, avec correction d'une éventuelle amétropie et dépistage des signes de rétinite pigmentaire.

- Le bilan est réalisé à la fin de l'adolescence: si le bilan est négatif, un syndrome de Usher de type 1 ou 2 est très peu probable. A cet âge, la rétinite pigmentaire est généralement déjà visible au fond d'œil, avec présence de signes fonctionnels.
- Si le bilan est réalisé entre ces âges, il s'agira de répéter le bilan à la prochaine étape clé, en s'arrêtant au début de l'adolescence pour une suspicion de syndrome de Usher de type 1 typique (selon le variant retrouvé dans l'intervalle), et en fin d'adolescence en cas de suspicion de syndrome de Usher de type "modéré" ou de type 2.

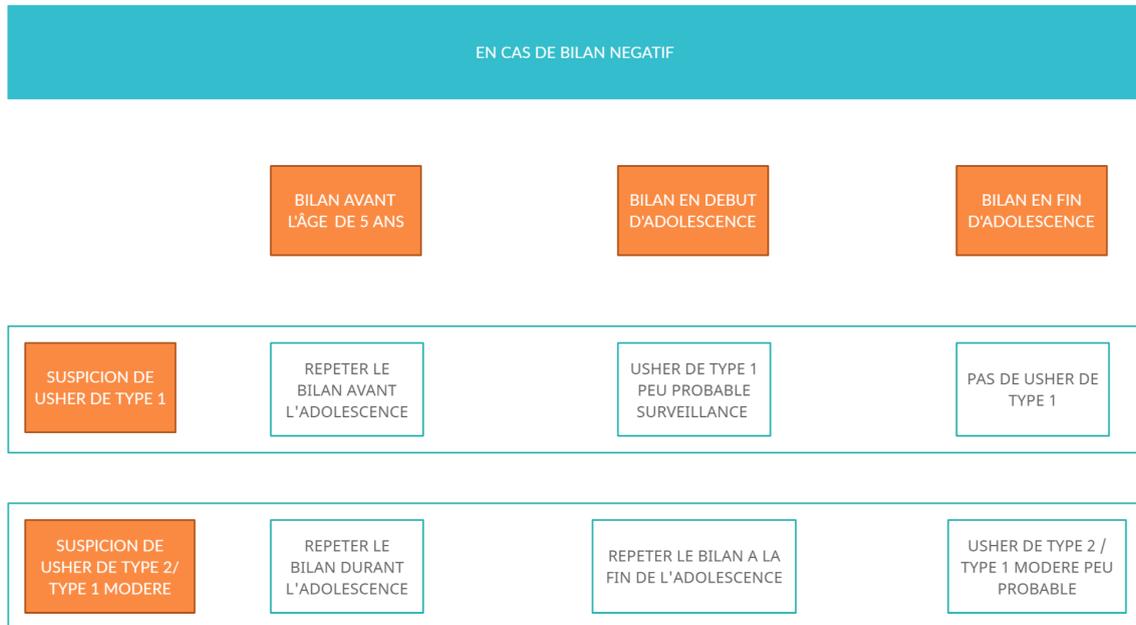


Fig 37: Arbre décisionnel en cas de bilan initial négatif

2. En cas de syndrome de Usher confirmé cliniquement

Lorsque le diagnostic de syndrome de Usher est confirmé, distinguer un type 1 d'un type 2 est essentiel afin d'évaluer le pronostic visuel, auditif et vestibulaire.

Dès sa confirmation, un prélèvement sanguin de l'enfant et de ses parents (en cas d'accord de ces derniers) est prélevé pour diagnostic moléculaire. Néanmoins, les délais pour les résultats de diagnostic moléculaire face à la demande croissante imposent parfois à la famille une attente difficile.

Avec les avancées des techniques de séquençage, le diagnostic moléculaire précède de plus en plus souvent le diagnostic clinique. Cependant nous ne pouvons non plus omettre l'hétérogénéité phénotypique des gènes Usher pouvant donner selon les gènes et les variants une rétinite pigmentaire isolée, une surdité isolée, ou un syndrome de Usher de type 1, de type 1 "modéré" ou de type 2.

Ainsi, la distinction du type du syndrome de Usher dépend autant des biologistes moléculaires que des cliniciens (ophtalmologiste, ORL en premier lieu), impliquant une étroite collaboration entre ces différentes spécialités, surtout dans les cas atypiques ou intermédiaires.

Les deux principaux types du syndrome de Usher sont bien décrits par la littérature, et notre travail était en concordance avec ces données. A partir de ces différentes sources, distinguer cliniquement le type 1 du type 2 devient possible dans la plupart des cas, et permet autant à la famille qu'au spécialiste d'évaluer le pronostic et de mettre en place une prise en charge adaptée, dans l'attente d'un diagnostic moléculaire. Ainsi, dans le cadre de la suspicion d'un type 1, une implantation cochléaire précoce est souvent nécessaire afin de permettre l'acquisition du langage et la prise en charge des troubles vestibulaires est nécessaire, contrairement au type 2. L'atteinte campimétrique et la baisse d'acuité visuelle sont également plus avancées et motivent une photoprotection plus précoce.

Ainsi, nous avons pu remarquer que différents paramètres ne semblaient pas utiles à la distinction des différents types: l'héméralopie ou l'âge d'apparition de l'héméralopie, l'âge de diagnostic (ou d'apparition déclarée) de la surdité, l'acuité visuelle ou l'aspect sur les clichés par autofluorescence.

Au contraire, ces paramètres suivants peuvent aider au diagnostic, avec les estimations de notre étude:

Paramètre	Usher type 1	Usher type 2
Trouble vestibulaire	Oui	Non
Âge de marche	Retardé 30 mois [23,5 ; 36]	Normal 12,5 mois [12 ; 13,75]
Profondeur de la surdité	Profonde, nécessitant généralement une implantation cochléaire	Moindre, nécessitant généralement un appareillage externe
Âge d'apparition de la rétinite pigmentaire	8 [7,75 ; 9] ans	12 [11,5 ; 16] ans
Atteinte de l'ERG	Très altéré, voire plat	Altéré, réponses présentes en photopique
Âge d'altération de l'ERG	7,5 [2,5 ; 9] ans	12 [10 ; 16] ans
OCT	OMC plus fréquent	

Tableau 38: Caractéristiques distinctives des deux principaux types de Usher

La distinction entre ces deux types permet également de guider la prise en charge non ophtalmologique.

Le principal intérêt est auditif dans l'enfance, le syndrome de Usher de type 1 se caractérisant par une surdité de perception profonde mais non évolutive [18]: la prise en charge rapide avec implantation cochléaire si nécessaire permet une amélioration certaine du pronostic au long cours, en terme de qualité de vie. En effet l'implantation rend possible l'acquisition du langage chez le jeune enfant et une

communication orale à long terme, d'autant plus que les résultats linguistiques sont meilleurs en cas d'implantation précoce [79].

Elle permet également de guider le diagnostic moléculaire, et la conduite à tenir sur le plan de la génétique médicale.

Nous insistons sur le rôle diagnostique de l'ERG, mais également dans la distinction entre Usher de type 1 et 2 dans la population pédiatrique, avec une atteinte plus précoce et plus sévère chez les enfants Usher de type 1.

H. Limites et perspectives de l'étude

Comme nombre d'études rétrospectives, notre étude a été limitée par l'absence de certaines données anamnestiques. De plus, les effectifs limités ne nous ont permis ni de réaliser des tests sur tous les paramètres d'intérêt, ni de réaliser des tests paramétriques. L'absence de diagnostic définitif pour certains enfants, du fait de leur jeune âge au moment du recueil des données, a également limité nos effectifs. La population pédiatrique a imposé une évaluation du comportement visuel ou de l'acuité visuelle ainsi que du champ visuel selon des modalités différentes en fonction de l'âge, ne permettant pas une comparaison fiable entre les sous-groupes.

Une étude de plus grande ampleur serait à même de confirmer certaines pistes dégagées par notre travail.

Toutefois, nous espérons que ce travail permettra de simplifier la conduite à tenir, notamment en cabinet, afin de permettre un diagnostic plus précoce du syndrome de Usher, d'autant fondamental à l'aube des thérapies géniques.

CONCLUSION

Le syndrome de Usher est une maladie héréditaire rare, caractérisée par une hétérogénéité génétique et phénotypique. Bien que cette pathologie soit bien caractérisée sur le plan clinique, l'étude spécifique de la population pédiatrique a fait l'objet de peu d'études. Nous nous sommes penchés sur les critères cliniques et électrophysiologiques permettant d'évoquer le syndrome de Usher voire de distinguer ses deux formes cliniques principales, les types 1 et 2.

Notre travail confirme ainsi les données de la littérature, notamment l'atteinte plus sévère et précoce dans le syndrome de Usher de type 1 par rapport au type 2 aussi bien sur l'examen clinique qu'à l'électrorétinogramme. Il montre également le rôle diagnostique primordial de ce dernier, permettant aussi bien d'exclure une atteinte rétinienne que d'orienter vers une forme clinique du syndrome de Usher. Toutefois, notre étude retrouve également des tableaux cliniques atypiques, notamment dans le cadre d'une mutation du gène MYO7A. Le faible effectif pour ce gène en particulier n'a pas permis de dégager une corrélation génotype-phénotype fiable.

Bien que l'atteinte rétinienne ne bénéficie pas encore de thérapie disponible, les études en cours sont prometteuses. Le diagnostic précoce du syndrome de Usher est donc primordial afin de permettre une prise en charge auditive adaptée rapide et une préservation rétinienne dans l'espoir d'un traitement ultérieur. Si ce diagnostic est généralement réalisé en centre spécialisé, le rôle de l'ophtalmologiste général est décisif pour l'orientation du patient. Nous avons ainsi proposé une conduite à tenir pratique et applicable en consultation standard afin de permettre une prise en charge diagnostique optimale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. //www.em-premium.com/data/traites/op/21-30048/ [Internet]. 23 févr 2009 [cité 15 juillet 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/201355>
- [2] Vetter ML, Brown NL. The role of basic helix-loop-helix genes in vertebrate retinogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* déc 2001;12(6):491-8.
- [3] Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100014.html
- [4] Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol.* 22 févr 1990;292(4):497-523.
- [5] Salesse C. Physiologie du signal visuel rétinien : de la phototransduction jusqu'au cycle visuel. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 1 mars 2017;40(3):239-50.
- [6] Tachibanaki S, Shimauchi-Matsukawa Y, Arinobu D, Kawamura S. Molecular mechanisms characterizing cone photoresponses. *Photochem Photobiol.* févr 2007;83(1):19-26.
- [7] Lohse MJ, Hofmann KP. Spatial and Temporal Aspects of Signaling by G-Protein-Coupled Receptors. *Mol Pharmacol.* sept 2015;88(3):572-8.
- [8] Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, Behnke CA, Motoshima H, Fox BA, et al. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science.* 4 août 2000;289(5480):739-45.
- [9] Arshavsky VY, Burns ME. Photoreceptor signaling: supporting vision across a wide range of light intensities. *J Biol Chem.* 13 janv 2012;287(3):1620-6.
- [10] Kwok-Keung Fung B, Stryer L. Photolyzed rhodopsin catalyzes the exchange of GTP for bound GDP in retinal rod outer segments. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mai 1980;77(5):2500-4.
- [11] Heck M, Hofmann KP. Maximal rate and nucleotide dependence of rhodopsin-catalyzed transducin activation: initial rate analysis based on a double displacement mechanism. *J Biol Chem.* 30 mars 2001;276(13):10000-9.

- [12] Baehr W, Devlin MJ, Applebury ML. Isolation and characterization of cGMP phosphodiesterase from bovine rod outer segments. *J Biol Chem.* 25 nov 1979;254(22):11669-77.
- [13] D'Amours MR, Cote RH. Regulation of photoreceptor phosphodiesterase catalysis by its non-catalytic cGMP-binding sites. *Biochem J.* 15 juin 1999;340 (Pt 3):863-9
- [14] Gorodovikova EN, Gimelbrant AA, Senin II, Philippov PP. Recoverin mediates the calcium effect upon rhodopsin phosphorylation and cGMP hydrolysis in bovine retina rod cells. *FEBS Lett.* 1 août 1994;349(2):187-90.
- [15] Tachibanaki S, Arinobu D, Shimauchi-Matsukawa Y, Tsushima S, Kawamura S. Highly effective phosphorylation by G protein-coupled receptor kinase 7 of light-activated visual pigment in cones. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 juin 2005;102(26):9329-34.
- [16] Saari JC. Vitamin A metabolism in rod and cone visual cycles. *Annu Rev Nutr.* 21 août 2012;32:125-45.
- [17] Petit C. Usher Syndrome: From Genetics to Pathogenesis. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 1 sept 2001;2(1):271-97.
- [18] Boumendil J, Allali J, Giocanti A, Orssaud C, Speeg-Schatz C, Roche O, et al. Syndromes oculo-auditifs. [//www.em-premium.com/data/traites/op/21-45507/](http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-45507/) [Internet]. 5 févr 2014 [cité 13 janvier 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/869848/resultatrecherche/1>
- [19] Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chronic Dis.* 1983;36(8):595-603.
- [20] Pakarinen L, Karjalainen S, Simola KO, Laippala P, Kaitalo H. Usher's syndrome type 3 in Finland. *Laryngoscope.* juin 1995;105(6):613-7.
- [21] Hope CI, Bunday S, Proops D, Fielder AR. Usher syndrome in the city of Birmingham--prevalence and clinical classification. *Br J Ophthalmol.* janv 1997;81(1):46-53.
- [22] Bocquet B, Lacroux A, Surget M-O, Baudoin C, Marquette V, Manes G, et al. Relative Frequencies of Inherited Retinal Dystrophies and Optic Neuropathies in Southern France: Assessment of 21-year Data Management. *Ophthalmic Epidemiology.* févr 2013;20(1):13-25.
- [23] "RetNet": <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#B-diseases>

- [24] Sahel J-A, Marazova K, Audo I. Clinical Characteristics and Current Therapies for Inherited Retinal Degenerations. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2 janv 2015;5(2):a017111.
- [25] Buch H., Vinding T., La Cour M., Appleyard M., Jensen G.B., Nielsen N.V. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study - PubMed [Internet]. [cité 13 janvier 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14711714/>
- [26] Yang YJ, Peng J, Ying D, Peng QH. A Brief Review on the Pathological Role of Decreased Blood Flow Affected in Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol* [Internet]. 25 févr 2018 [cité 12 janv 2021];2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845519/>
- [27] Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nature Reviews Genetics.* avr 2010;11(4):273-84.
- [28] Lai E, Teodoro T, Volchuk A. Endoplasmic reticulum stress: signaling the unfolded protein response. *Physiology (Bethesda).* juin 2007;22:193-201.
- [29] Grunwald JE, Maguire AM, Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* oct 1996;122(4):502-8.
- [30] Bonneau D., Kaplan J., Girard G., Dufier J.L. Autosomal inheritance of “senile” retinitis pigmentosa *Diagnosis of defective color vision* London: Oxford Medical Publications (1993). 156-157
- [31] J. Ryan, « Retinitis pigmentosa and allied disorders », in *Retina*, 5th ed., vol. 2, London: Saunders/Elsevier, 2013.
- [32] Geller AM, Sieving PA. Assessment of foveal cone photoreceptors in Stargard’s macular dystrophy using a small dot detection task. *Vision Res.* juill 1993;33(11):1509-24.
- [33] Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* mai 1995;102(5):805-16.
- [34] Ffytche TJ. Cystoid maculopathy in retinitis pigmentosa. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1972;92:265-83.

- [35] Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* avr 1985;69(4):263-6.
- [36] Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* août 2001;85(8):936-8.
- [37] Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 11 oct 2006;1:40.
- [38] Isashiki Y, Nakagawa M, Ohba N, Kamimura K, Sakoda Y, Higuchi I, et al. Retinal manifestations in mitochondrial diseases associated with mitochondrial DNA mutation. *Acta Ophthalmol Scand.* févr 1998;76(1):6-13.
- [39] Murakami T, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Ikeda H, Kawagoe N, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* avr 2008;145(4):687-94.
- [40] Fakin A, Jarc-Vidmar M, Glavač D, Bonnet C, Petit C, Hawlina M. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography in relation to visual function in Usher syndrome type 1 and 2. *Vision Research.* 15 déc 2012;75:60-70.
- [41] Kurtenbach A, Hahn G, Kernstock C, Hipp S, Zobor D, Stingl K, et al. Usher Syndrome and Color Vision. *Current Eye Research.* 3 oct 2018;43(10):1295-301.
- [42] LeMasurier M, Gillespie PG. Hair-cell mechanotransduction and cochlear amplification. *Neuron.* 3 nov 2005;48(3):403-15.
- [43] Whatley M, Francis A, Ng ZY, Khoh XE, Atlas MD, Dilley RJ, et al. Usher Syndrome: Genetics and Molecular Links of Hearing Loss and Directions for Therapy. *Front Genet [Internet].* 22 oct 2020 [cité 11 févr 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7642844/>
- [44] Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: a review. *NeuroRehabilitation.* 2013;32(3):437-43.
- [45] Smith RJH, Berlin CI, Hejtmancik JF, Keats BJB, Kimberling WJ, Lewis RA, et al. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. *American Journal of Medical Genetics.* 1994;50(1):32-8.
- [46] Boumendil J, Allali J, Giocanti A, Orssaud C, Speeg-Schatz C, Roche O, et al. Syndromes oculo-auditifs. [//www.em-premium.com/data/traites/op/21-45507/](http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-45507/) [Internet]. 5 févr 2014 [cité 20 avr 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/869848/resultatrecherche/1>

- [47] Toms M, Dubis AM, de Vrieze E, Tracey-White D, Mitsios A, Hayes M, et al. Clinical and preclinical therapeutic outcome metrics for USH2A-related disease. *Hum Mol Genet.* 30 janv 2020
- [48] Caldani S, Bucci MP, Tisné M, Audo I, Van Den Abbeele T, Wiener-Vacher S. Postural Instability in Subjects With Usher Syndrome. *Front Neurol [Internet].* 8 août 2019 [cité 11 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694594/>
- [49] Lenassi E, Saihan Z, Cipriani V, Le Quesne Stabej P, Moore AT, Luxon LM, et al. Natural History and Retinal Structure in Patients with Usher Syndrome Type 1 Owing to MYO7A Mutation. *Ophthalmology.* 1 févr 2014;121(2):580-7.
- [50] Iannaccone A, Kritchevsky SB, Ciccarelli ML, Tedesco SA, Macaluso C, Kimberling WJ, et al. Kinetics of Visual Field Loss in Usher Syndrome Type II. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 mars 2004;45(3):784-92.
- [51] Sadeghi M, Cohn ES, Kelly WJ, Kimberling WJ, Tranebjoerg L, Möller C. Audiological findings in Usher syndrome types IIa and II (non-IIa). *Int J Audiol.* mars 2004;43(3):136-43.
- [52] Pierrache LHM, Hartel BP, van Wijk E, Meester-Smoor MA, Cremers FPM, de Baere E, et al. Visual Prognosis in USH2A-Associated Retinitis Pigmentosa Is Worse for Patients with Usher Syndrome Type IIa Than for Those with Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology.* 1 mai 2016;123(5):1151-60
- [53] Sacchetti M, Mantelli F, Rocco ML, Micera A, Brandolini L, Focareta L, et al. Recombinant Human Nerve Growth Factor Treatment Promotes Photoreceptor Survival in the Retinas of Rats with Retinitis Pigmentosa. *Curr Eye Res.* juill 2017;42(7):1064-8.
- [54] Edwards A, Fishman GA, Anderson RJ, Grover S, Derlacki DJ. Visual Acuity and Visual Field Impairment in Usher Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1 févr 1998;116(2):165-8.
- [55] Pennings RJE, Huygen PLM, Orten DJ, Wagenaar M, van Aarem A, Kremer H, et al. Evaluation of visual impairment in Usher syndrome 1b and Usher syndrome 2a. *Acta Ophthalmol Scand.* avr 2004;82(2):131-9.
- [56] Jouret G, Poirsier C, Spodenkiewicz M, Jaquin C, Gouy E, Arndt C, et al. Genetics of Usher Syndrome: New Insights From a Meta-analysis. *Otology & Neurotology.* janv 2019;40(1):121–129.

- [57] Goldmann T, Rebibo-Sabbah A, Overlack N, Nudelman I, Belakhov V, Baasov T, et al. Beneficial read-through of a USH1C nonsense mutation by designed aminoglycoside NB30 in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* déc 2010;51(12):6671-80.
- [58] Ebermann I, Phillips JB, Liebau MC, Koenekoop RK, Schermer B, Lopez I, et al. PDZD7 is a modifier of retinal disease and a contributor to digenic Usher syndrome. *J Clin Invest.* juin 2010;120(6):1812-23.
- [59] Mathur P, Yang J. Usher syndrome: hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta.* mars 2015;1852(3):406-20.
- [60] Dad S, Rendtorff ND, Tranebjærg L, Grønsvov K, Karstensen HG, Brox V, et al. Usher syndrome in Denmark: mutation spectrum and some clinical observations. *Mol Genet Genomic Med.* 28 juin 2016;4(5):527-39.
- [61] Chaïb H, Kaplan J, Gerber S, Vincent C, Ayadi H, Slim R, et al. A newly identified locus for Usher syndrome type I, USH1E, maps to chromosome 21q21. *Hum Mol Genet.* janv 1997;6(1):27-31.
- [62] Ahmed ZM, Riazuddin S, Khan SN, Friedman PL, Riazuddin S, Friedman TB. USH1H, a novel locus for type I Usher syndrome, maps to chromosome 15q22-23. *Clin Genet.* janv 2009;75(1):86-91.
- [63] Jaworek TJ, Bhatti R, Latief N, Khan SN, Riazuddin S, Ahmed ZM. USH1K, a novel locus for type I Usher syndrome, maps to chromosome 10p11.21-q21.1. *J Hum Genet.* oct 2012;57(10):633-7.
- [64] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, 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.* mai 2015;17(5):405-24.
- [65] Bonnet C, Grati M, Marlin S, Levilliers J, Hardelin J-P, Parodi M, et al. Complete exon sequencing of all known Usher syndrome genes greatly improves molecular diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 11 mai 2011;6:21.
- [66] Lenassi E, Vincent A, Li Z, Saihan Z, Coffey AJ, Steele-Stallard HB, et al. A detailed clinical and molecular survey of subjects with nonsyndromic USH2A retinopathy reveals an allelic hierarchy of disease-causing variants. *Eur J Hum Genet.* oct 2015;23(10):1318-27.
- [67] Liu X, Bulgakov OV, Darrow KN, Pawlyk B, Adamian M, Liberman MC, et al. Usherin is required for maintenance of retinal photoreceptors and normal

development of cochlear hair cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 13 mars 2007;104(11):4413-8.

[68] Verpy E, Leibovici M, Zwaenepoel I, Liu X-Z, Gal A, Salem N, et al. A defect in harmonin, a PDZ domain-containing protein expressed in the inner ear sensory hair cells, underlies Usher syndrome type 1C. Nature Genetics. sept 2000;26(1):51.

[69] Weil D, El-Amraoui A, Masmoudi S, Mustapha M, Kikkawa Y, Lainé S, et al. Usher syndrome type I G (USH1G) is caused by mutations in the gene encoding SANS, a protein that associates with the USH1C protein, harmonin. Hum Mol Genet. 1 mars 2003;12(5):463-71.

[70] Jacoszek A, Pollak A, Płoski R, Ołdak M. Advances in genetic hearing loss: CIB2 gene. Eur Arch Otorhinolaryngol. avr 2017;274(4):1791-5.

[71] Liu X, Bulgakov OV, Darrow KN, Pawlyk B, Adamian M, Liberman MC, et al. Usherin is required for maintenance of retinal photoreceptors and normal development of cochlear hair cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 13 mars 2007;104(11):4413-8.

[72] Zou J, Zheng T, Ren C, Askew C, Liu X-P, Pan B, et al. Deletion of PDZD7 disrupts the Usher syndrome type 2 protein complex in cochlear hair cells and causes hearing loss in mice. Hum Mol Genet. 1 mai 2014;23(9):2374-90.

[73] Riazuddin S, Nazli S, Ahmed ZM, Yang Y, Zulfiqar F, Shaikh RS, et al. Mutation spectrum of MYO7A and evaluation of a novel nonsyndromic deafness DFNB2 allele with residual function. Hum Mutat. avr 2008;29(4):502-11.

[74] Liu XZ, Hope C, Walsh J, Newton V, Ke XM, Liang CY, et al. Mutations in the myosin VIIA gene cause a wide phenotypic spectrum, including atypical Usher syndrome. Am J Hum Genet. sept 1998;63(3):909-12.

[75] Astuto LM, Bork JM, Weston MD, Askew JW, Fields RR, Orten DJ, et al. CDH23 mutation and phenotype heterogeneity: a profile of 107 diverse families with Usher syndrome and nonsyndromic deafness. Am J Hum Genet. août 2002;71(2):262-75.

[76] Fokkema IFAC, Taschner PEM, Schaafsma GCP, Celli J, Laros JFJ, den Dunnen JT. LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. Hum Mutat. mai 2011;32(5):557-63.

[77] Blanchet C, Hamel C, Meunier I, Venail F, Roux A, Mondain M. Syndrome de Usher de type 2 : retentissement scolaire, socio-économique et professionnel. [//www.em-premium.com/data/revues/18797261/v131i4sS/S1879726114005932/](http://www.em-premium.com/data/revues/18797261/v131i4sS/S1879726114005932/) [Internet]. 17 sept 2014 [cité 19 janv 2021]; Disponible sur:

- [89] Colella P, Auricchio A. AAV-mediated gene supply for treatment of degenerative and neovascular retinal diseases. *Curr Gene Ther.* oct 2010;10(5):371-80.
- [90] Dyka FM, Boye SL, Chiodo VA, Hauswirth WW, Boye SE. Dual adeno-associated virus vectors result in efficient in vitro and in vivo expression of an oversized gene, MYO7A. *Hum Gene Ther Methods.* avr 2014;25(2):166-77.
- [91] Zou J, Luo L, Shen Z, Chiodo VA, Ambati BK, Hauswirth WW, et al. Whirlin replacement restores the formation of the USH2 protein complex in whirlin knockout photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* avr 2011;52(5):2343-51.
- [92] Dinculescu A, Stupay RM, Deng W-T, Dyka FM, Min S-H, Boye SL, et al. AAV-Mediated Clarin-1 Expression in the Mouse Retina: Implications for USH3A Gene Therapy. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148874.
- [93] Pan B, Askew C, Galvin A, Heman-Ackah S, Asai Y, Indzhykulian AA, et al. Gene therapy restores auditory and vestibular function in a mouse model of Usher syndrome type 1c. *Nat Biotechnol.* mars 2017;35(3):264-72.
- [94] Isgrig K, Shteamer JW, Belyantseva IA, Drummond MC, Fitzgerald TS, Vijayakumar S, et al. Gene Therapy Restores Balance and Auditory Functions in a Mouse Model of Usher Syndrome. *Mol Ther.* 1 mars 2017;25(3):780-91.
- [95] Geng R, Omar A, Gopal SR, Chen DH-C, Stepanyan R, Basch ML, et al. Modeling and Preventing Progressive Hearing Loss in Usher Syndrome III. *Sci Rep.* 18 oct 2017;7(1):13480.
- [96] Sanjurjo-Soriano C, Erkilic N, Baux D, Mamaeva D, Hamel CP, Meunier I, et al. Genome Editing in Patient iPSCs Corrects the Most Prevalent USH2A Mutations and Reveals Intriguing Mutant mRNA Expression Profiles. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 12 juin 2020;17:156-73.
- [97] Overlack N, Goldmann T, Wolfrum U, Nagel-Wolfrum K. Gene repair of an Usher syndrome causing mutation by zinc-finger nuclease mediated homologous recombination. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 26 juin 2012;53(7):4140-6.
- [98] Rebibo-Sabbah A, Nudelman I, Ahmed ZM, Baasov T, Ben-Yosef T. In vitro and ex vivo suppression by aminoglycosides of PCDH15 nonsense mutations underlying type 1 Usher syndrome. *Hum Genet.* nov 2007;122(3-4):373-81.
- [99] Samanta A, Stingl K, Kohl S, Ries J, Linnert J, Nagel-Wolfrum K. Ataluren for the Treatment of Usher Syndrome 2A Caused by Nonsense Mutations. *Int J Mol Sci.* 12 déc 2019;20(24).

- [100] Terrell D, Comander J. Current Stem-Cell Approaches for the Treatment of Inherited Retinal Degenerations. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(4):287-92.
- [101] ISCEV Committee for Pediatric Clinical Electrophysiology Guidelines, Fulton AB, Brecelj J, Lorenz B, Moskowitz A, Thompson D, et al. Pediatric clinical visual electrophysiology: a survey of actual practice. *Doc Ophthalmol.* nov 2006;113(3):193-204.
- [102] Defoort-Dhellemmes S, Meunier I. Du signe clinique au diagnostic. Rapport des Sociétés d'Ophthalmologie de France. L / Groupe ciel; 2012.
- [103] Service de Biologie Pathologie, CHRU de Lille. 187_liste genes surdite V4 2020.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: http://biologiepathologie.chru-lille.fr/fichiers/187_liste%20genes%20surdite%20V4%202020.pdf
- [104] Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 18 mai 2006;354(20):2151-64.
- [105] Mets MB, Young NM, Pass A, Lasky JB. Early diagnosis of Usher syndrome in children. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:237-45.
- [106] Roborel de Climens A, Tugaut B, Piscopo A, Arnould B, Buggage R, Brun-Strang C. Living with type I Usher syndrome: insights from patients and their parents. *Ophthalmic Genet.* juin 2020;41(3):240-51.
- [107] Fakin A, Jarc-Vidmar M, Glavač D, Bonnet C, Petit C, Hawlina M. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography in relation to visual function in Usher syndrome type 1 and 2. *Vision Research.* 15 déc 2012;75:60-70.
- [108] Tsilou ET, Rubin BI, Caruso RC, Reed GF, Pikus A, Hejtmancik JF, et al. Usher syndrome clinical types I and II: Could ocular symptoms and signs differentiate between the two types? *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2002;80(2):196-201.
- [109] Le Quesne Stabej P, Saihan Z, Rangesh N, Steele-Stallard HB, Ambrose J, Coffey A, et al. Comprehensive sequence analysis of nine Usher syndrome genes in the UK National Collaborative Usher Study. *J Med Genet.* janv 2012;49(1):27-36.
- [110] Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C, Nagl S, Blank C, Pfister M, et al. Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* sept 2017;5(5):531-52.

- [111] Liquori A, Vaché C, Baux D, Blanchet C, Hamel C, Malcolm S, et al. Whole USH2A Gene Sequencing Identifies Several New Deep Intronic Mutations. *Human Mutation*. 2016;37(2):184-93.
- [112] Stingl K, Kurtenbach A, Hahn G, Kernstock C, Hipp S, Zobor D, et al. Full-field electroretinography, visual acuity and visual fields in Usher syndrome: a multicentre European study. *Doc Ophthalmol*. 1 oct 2019;139(2):151-60.
- [113] Fishman GA, Anderson RJ, Lam BL, Derlacki DJ. Prevalence of foveal lesions in type 1 and type 2 Usher's syndrome. *Arch Ophthalmol*. juin 1995;113(6):770-3.
- [114] Sliesoraityte I, Peto T, Mohand-Said S, Sahel JA. Novel grading system for quantification of cystic macular lesions in Usher syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 10 déc 2015 [cité 29 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676164/>
- [115] Testa F, Melillo P, Rossi S, Marcelli V, Benedictis A, Colucci R, et al. Prevalence of macular abnormalities assessed by optical coherence tomography in patients with Usher syndrome. *Ophthalmic Genetics*. 13 juill 2017;39:1-5.
- [116] Ambrosio L, Hansen RM, Moskowitz A, Oza A, Barrett D, Manganella J, et al. Dark-adapted threshold and electroretinogram for diagnosis of Usher syndrome. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 28 janv 2021 [cité 1 avr 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10633-021-09818-y>
- [117] Malm E, Ponjavic V, Möller C, Kimberling WJ, Stone ES, Andréasson S. Alteration of Rod and Cone Function in Children with Usher Syndrome. *European Journal of Ophthalmology*. janv 2011;21(1):30-8.
- [118] Galli-Resta L, Placidi G, Campagna F, Ziccardi L, Piccardi M, Minnella A, et al. Central Retina Functional Damage in Usher Syndrome Type 2: 22 Years of Focal Macular ERG Analysis in a Patient Population From Central and Southern Italy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 août 2018;59(10):3827-35.
- [119] Mendieta L, Berezovsky A, Salomão SR, Sacai PY, Pereira JM, Fantini SC. Visual acuity and full-field electroretinography in patients with Usher's syndrome. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. avr 2005;68(2):171-6.
- [120] West SK, Hindocha M, Hogg CR, Holder GE, Moore AT, Reddy MA. Electroretinogram assessment of children with sensorineural hearing loss: implications for screening. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1 oct 2015;19(5):450-4.

[121] Testa F, Melillo P, Bonnet C, Marcelli V, de Benedictis A, Colucci R, et al. Clinical presentation and disease course of Usher syndrome because of mutations in MYO7A or USH2A. *Retina*. août 2017;37(8):1581-90.

[122] Subirà O, Català-Mora J, Díaz-Cascajosa J, Padrón-Pérez N, Claveria MA, Coll-Alsina N, et al. Retinal findings in pediatric patients with Usher syndrome Type 1 due to mutations in MYO7A gene. *Eye*. mars 2020;34(3):499-506.

[123] Walia S, Fishman GA, Hajali M. Prevalence of cystic macular lesions in patients with Usher II syndrome. *Eye*. mai 2009;23(5):1206-9.

[124] Mustafic N, Ristoldo F, Nguyen V, Fraser CL, Invernizzi A, Jamieson RV, et al. Biomarkers in Usher syndrome: ultra-widefield fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings and their correlation with visual acuity and electrophysiology findings. *Doc Ophthalmol*. 1 déc 2020;141(3):205-15.

[125] Rong W, Chen X, Zhao K, Liu Y, Liu X, Ha S, et al. Novel and Recurrent MYO7A Mutations in Usher Syndrome Type 1 and Type 2. *PLoS One* [Internet]. 15 mai 2014 [cité 21 mars 2021];9(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022727/>

[126] Liu XZ, Hope C, Walsh J, Newton V, Ke XM, Liang CY, et al. Mutations in the myosin VIIA gene cause a wide phenotypic spectrum, including atypical Usher syndrome. *Am J Hum Genet*. sept 1998;63(3):909-12.

[127] Khateb S, Mohand-Saïd S, Nassisi M, Bonnet C, Roux A-F, Andrieu C, et al. Phenotypic characteristics of rod-cone dystrophy associated with MYO7A mutations in a large french cohort. *Retina* [Internet]. 15 avr 2020 [cité 20 mars 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/9000/PHENOTYPIC_CHARACTERISTICS_OF_ROD_CONE_DYSTROPHY.96052.aspx

[128] Lopes VS, Williams DS. Gene Therapy for the Retinal Degeneration of Usher Syndrome Caused by Mutations in MYO7A. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. juin 2015 [cité 20 mars 2021];5(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448706/>

[129] Galbis-Martínez L, Blanco-Kelly F, García-García G, Ávila-Fernández A, Jaijo T, Fuster-García C, et al. Genotype–phenotype correlation in patients with Usher syndrome and pathogenic variants in MYO7A: implications for future clinical trials. *Acta Ophthalmologica* [Internet]. [cité 9 avril 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.14795>

AUTEUR : Nom : NHAM **Prénom :** Mélanie

Date de soutenance : 25 juin 2021

Titre de la thèse : Caractérisation clinique et électrophysiologique du syndrome de Usher dans une population pédiatrique et prise en charge diagnostique

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Médecine **DES + spécialité :** DES d'Ophtalmologie

Mots-clés : Syndrome de Usher, génétique, électrophysiologie

Contexte: Le syndrome de Usher est une maladie héréditaire rare, représentant la principale cause de rétinite pigmentaire syndromique. Il est caractérisé par une hétérogénéité génétique et phénotypique, dont les différentes formes cliniques sont bien décrites dans la littérature. Le diagnostic clinique est souvent aisé chez l'adulte, cependant la population pédiatrique et ses problématiques spécifiques ont été moins étudiées. L'objectif de ce travail est de mettre en évidence les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques permettant d'orienter le diagnostic et une conduite à tenir diagnostique dans une population pédiatrique.

Matériel et méthodes: Cette étude rétrospective, monocentrique et observationnelle porte sur 46 patients ayant bénéficié d'un bilan à la recherche d'un syndrome de Usher dans le service des Explorations Fonctionnelles de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie entre janvier 2001 et avril 2021 du fait des caractéristiques liées à une surdité, à leur histoire familiale ou aux résultats de biologie moléculaire. Les caractéristiques fonctionnelles (présence et âge de surdité, héméralopie, troubles vestibulaires, âge de marche), cliniques (acuité visuelle, aspect du fond d'oeil, champ visuel, tomographie en cohérence optique, autofluorescence) et électrophysiologiques ont été étudiés.

Résultats: Parmi les 46 patients retenus, le bilan concluait à un syndrome de Usher de type 1 pour 10 enfants, et un syndrome de Usher pour 13 enfants. Leurs caractéristiques ont été comparées aux 23 enfants non atteints à la recherche de différences significatives. Les enfants Usher présentaient une héméralopie dans 73,9% des cas, un rétrécissement du champ visuel cinétique ou statique dans 82,6% des cas, une altération des couches rétinienne en tomographie en cohérence optique ou en autofluorescence dans 60,9% des cas dans les deux modalités. L'électrorétinogramme était altéré chez 95,6% des enfants Usher. Les données suggéraient également que la distinction entre les deux principales formes cliniques pouvait être orientée par certains signes cliniques: les troubles vestibulaires et âge d'acquisition de la marche, profondeur de la surdité, âge d'apparition de la rétinite pigmentaire, profondeur et âge d'altération de l'ERG.

Conclusion: L'étude des caractéristiques cliniques et électrophysiologiques a permis de mettre en évidence les critères orientant vers un syndrome de Usher, voire de distinguer les deux formes cliniques principales, bien que des cas atypiques puissent être retrouvés. Une conduite à tenir pratique a été proposée en cas d'une suspicion de syndrome de Usher chez l'enfant.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs : Professeur Pierre LABALETTE, Professeur Isabelle AUDO, Docteur Isabelle FAJARDY

Directeur de thèse : Dr Isabelle DRUMARE

