



**HAL**  
open science

## Les dystrophies rétiniennes sévères à début précoce

Édouard Malandain

► **To cite this version:**

Édouard Malandain. Les dystrophies rétiniennes sévères à début précoce. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02294748

**HAL Id: dumas-02294748**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02294748>**

Submitted on 23 Sep 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2018-2019

n°

## **THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

**EDOUARD MALANDAIN**

NE LE 22 JUILLET 1989 A BOIS-GUILLAUME

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 SEPTEMBRE 2019

## **LES DYSTROPHIES RETINIENNES SEVERES A DEBUT PRECOCE**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Marc Muraine

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Matthieu Robert

MEMBRES DU JURY :  
Monsieur le Professeur Stéphane Marret  
Madame le Docteur Brigitte Leducq  
Monsieur le Docteur Alain Retout

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD-ZMUDA**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
M. <b>Jean-François MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique

Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------



## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>II. RAPPELS .....</b>	<b>8</b>
<b>A. Les nystagmus .....</b>	<b>8</b>
1. Les nystagmus de l'enfant.....	8
i. L'Infantile Nystagmus Syndrome .....	8
ii. Le Fusion Maldevelopment Nystagmus Syndrome.....	10
iii. Le Spasmus Nutans Syndrome.....	11
2. Les nystagmus pendulaires de l'enfant.....	11
3. Les enregistrements oculomoteurs .....	13
<b>B. Les dystrophies rétiniennes.....</b>	<b>15</b>
1. Anatomie rétinienne .....	15
2. Technique d'évaluation de l'atteinte rétinienne .....	21
i. Etude anatomique .....	21
a) OCT et imagerie multimodale de la rétine .....	21
b) Optique adaptative .....	24
ii. Etude fonctionnelle .....	26
a) Autofluorescence.....	26
b) L'électrorétinogramme .....	27
c) Les test psychophysiques.....	29
3. Etude génétique.....	32
i. Le séquençage ciblé, de type Sanger .....	32
ii. Multigene Panels utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS) .....	32
iii. Séquençage de l'exome humain.....	33
4. Les dystrophies rétiniennes sévères à début précoce au sein des dystrophies rétiniennes héréditaires .....	34
5. Conséquences sur les fonctions rétiniennes.....	39
6. Place des dysfonctions stationnaires de la rétine .....	42
<b>III. ETUDE : LES DYSTROPHIES RETINIENNES SEVERES A DEBUT PRECOCE.....</b>	<b>45</b>
<b>A. Objectif de l'étude .....</b>	<b>45</b>
<b>B. Méthodes .....</b>	<b>45</b>
<b>C. Résultats .....</b>	<b>48</b>

1. ERG global .....	49
2. Caractéristiques du nystagmus .....	49
3. Caractéristiques cliniques .....	51
4. Bilan paraclinique.....	53
<b>D. Discussion.....</b>	<b>57</b>
1. Place de l'ERG dans le bilan d'un nystagmus pendulaire du nourrisson.....	57
2. Diagnostics différentiels et étiologiques des dystrophies rétiniennes sévères à début précoce.....	58
3. Nystagmus pendulaire du nourrisson et qualité de la fonction visuelle.....	60
4. Concept de dystrophies rétiniennes sévères à début précoce dans le contexte actuel .....	61
<b>E. Conclusion .....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>68</b>

## ABREVIATIONS

ACL : Amaurose Congénitale de Leber

arCSRD : autosomal recessive Childhood onset Severe Retinal Dystrophy

CEMAS : Classification of Eye Movement Abnormalities and Strabismus

CSNB : Congenital Stationary Night Blindness

DRH : Dystrophie Rétinienne Hériditaire

DRSP : Dystrophie Rétinienne Sévère à début Précoce

EOSRD : Early Onset Severe Retinal Dystrophy

EPR : Epithélium Pigmentaire Rétinien

EZ : Ellipsoid Zone

FMNS : Fusion Maldevelopment Nystagmus Syndrome

INS : Infantile Nystagmus Syndrome

OA : Optique Adaptative

OCT : Optical Coherence Tomography (Tomographie par cohérence optique)

OD : Œil droit

OG : Œil gauche

RP : Rétinite Pigmentaire (dystrophie rétinienne héréditaire de type bâtonnets-cônes)

RPE65 : Retinal Pigment Epithelium 65 kDa

SECORD : Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy

SNS : Spasmus Nutans Syndrome

# I. INTRODUCTION

Les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) représentent 10 à 20 % des causes de cécité légale chez l'enfant en Europe.[1–3]

L'amaurose congénitale de Leber (ACL) a été décrite pour la première fois par Theodore Leber en 1869.[4] Ce terme définit un groupe apparemment homogène de dystrophies rétiniennes de début très précoce (« congénitales »), sévères, héréditaires, de transmission récessive. C'est la plus précoce et la plus sévère de toutes les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH).

En 1916,[5] Leber a décrit une forme moins sévère de la même maladie, dans laquelle la baisse d'acuité visuelle existe dès l'âge de 6 ans et atteint la cécité légale avant l'âge de 30 ans. Cette forme, beaucoup moins bien caractérisée et très hétérogène, est souvent dénommée, à tort, encore aujourd'hui, sous ce même terme d'Amaurose congénitale de Leber. Elle se rapproche des concepts récents et encore très débattus d'*early onset severe retinal dystrophy* (EOSRD),[6,7] de *severe early childhood-onset retinal dystrophy* (SECORD),[8] de *juvenile retinitis pigmentosa*, d'*early-onset retinitis pigmentosa* [9] ou d'*autosomal recessive childhood onset severe retinal dystrophy* (arCSRD),[10] termes qui semblent tous désigner une même entité clinique sans que des critères discriminants soient établis.

Le développement de l'électrorétinographie dans les années 1950, a redéfini les critères diagnostics de l'ACL pour inclure un aspect d'électrorétinogramme (ERG) non discernable du bruit de fond.[9] Ainsi, l'ACL apparaissait alors comme une affection cliniquement homogène, caractérisée par un nystagmus congénital à grandes oscillations, un réflexe photomoteur aboli ou très faible, un fond d'œil quasi normal à la naissance et un ERG indiscernable du bruit de fond, dès les premiers mois de vie.[3]

Dans le même temps, plusieurs auteurs ont souligné la grande hétérogénéité clinique de l'ACL, avec des aspects du fond d'œil très variés et des associations syndromiques multiples



(anomalies neurologiques, rénales, osseuses, etc.). Foxman et al.[9] distinguaient alors les ACL non syndromiques (LCA group 1) des ACL syndromiques (LCA group 2) et montraient qu'une hypermétropie supérieur à +4.00 dioptries était en faveur d'une ACL non syndromique.

Avec l'essor de la génétique et la découverte des premiers gènes responsables du tableau d'ACL, cliniciens et généticiens ont classé les patients en fonction du mode de transmission génétique de l'affection, de ses caractéristiques cliniques et de l'âge d'apparition de la pathologie. Ces descriptions ont rendu encore un peu plus floue la définition *stricto sensu* de l'ACL (c'est à dire apparaissant au cours des premiers mois de vie), certains usant par excès du terme d'ACL pour désigner des dystrophies rétiniennes non congénitales mais débutant au cours des 2 premières années de vie, chez des nourrissons ne présentant pas de nystagmus.[11] La présence d'un nystagmus de type INS (Infantile Nystagmus Syndrome) est pourtant indispensable à la définition de l'ACL puisqu'une atteinte cécitante congénitale de la rétine conduit invariablement à la présence de ce type précis de nystagmus.[12,13] Cet élément de l'examen oculomoteur, facilement évaluable lors de l'examen du nourrisson, permet de distinguer l'ACL d'autres formes de DRH. Dans les nombreuses formes frontières de DRH à début précoce ne remplissant pas les critères d'une ACL, un autre type de nystagmus, décrit comme pendulaire et d'apparition souvent plus tardive que l'INS (au cours des deux premières années de vie), est souvent retrouvé à l'examen clinique.[9,14,15]

Depuis 1995 et la découverte du premier gène responsable du tableau d'ACL par une équipe française,[16] les explorations génétiques ont permis de mieux comprendre les mécanismes des dystrophies rétiniennes héréditaires et de mieux appréhender leur grande hétérogénéité génétique. Actuellement, des mutations dans 25 gènes ont été identifiées et expliqueraient 70% à 80% des tableaux d'ACL/DRSP.[17] Ce sont plus de 250 gènes qui ont été identifiés pour le spectre plus large des DRH.

Ces recherches ont entre autres, en 2008, abouti au développement des premiers essais de thérapie génique sur les dystrophies rétiniennes associées au gène RPE65.[6,18] Le LUXTURNA (Voretigene neparvec 5 x 10<sup>12</sup> génome de vecteurs/ml) (Laboratoire Novartis

Pharma) est ainsi devenu le premier traitement de thérapie génique à base d'un vecteur viral adéno-associé ayant obtenu l'AMM le 3 avril 2019, après obtention de l'autorisation de la *Food and Drug Administration* en décembre 2017, pour « le traitement des adultes et des enfants ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65, et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables ».

Dans ce contexte où nous cherchons à définir les profils de patients en mesure de tirer les meilleurs bénéfices de ces nouvelles thérapeutiques, la définition d'une entité clinique précise, portant le nom de dystrophie rétinienne sévère à début précoce (DRSP), distincte du tableau d'ACL, est donc essentielle. En effet, d'une part la majorité de ces thérapies exige un nombre « suffisant » de photorécepteurs viables ; d'autre part le développement d'une expérience visuelle et la stimulation des neurones corticaux chez le nourrisson demeure pour le moment un pré-requis à tout projet thérapeutique, dans la mesure où la fin de la période sensible du développement visuel n'apparaît pas extensible. L'examen de l'oculomotricité du nourrisson pourrait aider à distinguer ces formes, confirmant l'intrication permanente entre le système sensoriel visuel et le système oculomoteur.

## II. RAPPELS

### A. Les nystagmus

#### 1. Les nystagmus de l'enfant

Le nystagmus, du grec νυσταγμός (nustagmos), qui désigne les hochements de tête d'une personne s'endormant, est défini comme un mouvement involontaire, périodique, initié par une phase lente, de va-et-vient, causé par un glissement lent de la fixation oculaire. Certains nystagmus sont physiologiques (nystagmus vestibulo-oculaire et optocinétique) alors que d'autres sont pathologiques. Chez l'enfant, selon la *Classification of eye movement abnormalities and strabismus* (CEMAS),[12] trois grands types de nystagmus pathologiques peuvent être rencontrés : L'*Infantile Nystagmus Syndrome* (INS), le *Fusion Maldevelopment Nystagmus Syndrome* (FMNS) et le *Spasmus Nutans Syndrome* (SNS). Les autres types de nystagmus sont beaucoup plus rares et correspondent aux nystagmus acquis que l'on rencontre aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (Figure 1).

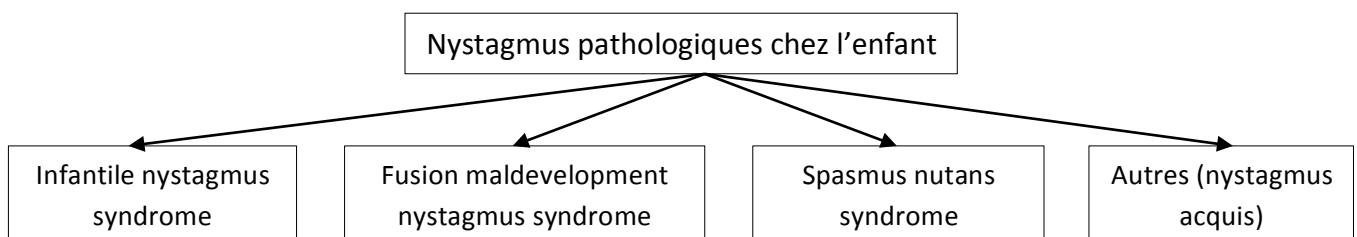


Figure 1 : Les différents types de nystagmus de l'enfant (adapté de la CEMAS).

#### i. L'*Infantile Nystagmus Syndrome*

L'INS, ou syndrome du nystagmus précoce, est le type de nystagmus le plus fréquemment retrouvé lorsqu'un enfant est adressé pour nystagmus d'apparition précoce. Son appellation ancienne : « nystagmus congénital », est progressivement abandonnée du fait qu'il est effectivement absent au cours des premières semaines de vie. Les termes

« nystagmus sensoriel » (quand une pathologie sensorielle comme une atteinte rétinienne ou du nerf optique est associée au tableau clinique de l'INS : « nystagmus-symptôme ») et nystagmus « moteurs », « essentiels », ou « idiopathiques » (quand aucune pathologie sensorielle n'est mise en évidence : « nystagmus-maladie »), sont aussi source de confusion. D'une part, les caractéristiques oculomotrices de ces deux groupes d'INS sont identiques, d'autre part, il est quasi-certain que des anomalies sensorielles sont toujours présentes quelle que soit la forme de l'INS, même si elles ne peuvent pas toujours être mises en évidence.

Le nystagmus est binoculaire, principalement horizontal dans toutes les positions du regard.[19] Il ne présente pas de composante latente. Il est pendulaire au centre et à ressort dans le regard latéral, battant à droite dans le regard à droite et à gauche dans le regard à gauche, son amplitude étant de plus en plus importante à mesure que l'on s'écarte de la position de repos (Figure 2).

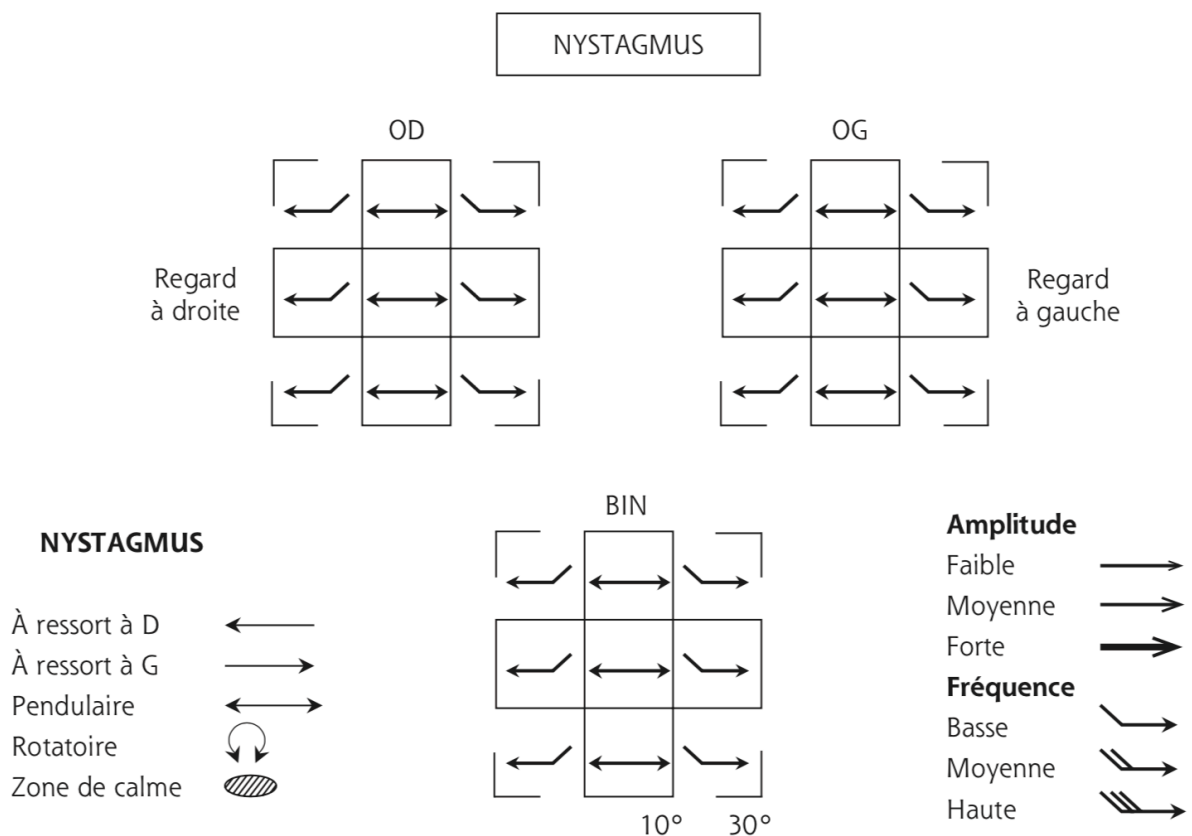


Figure 2 : Caractéristiques cliniques du nystagmus de l'INS (syndrome du nystagmus précoce) chez le nourrisson (OD : œil droit fixateur, OG : œil gauche fixateur, BIN : en vision binoculaire).[19]

## ii. Le Fusion Maldevelopment Nystagmus Syndrome

Le FMNS s'intègre totalement dans le cadre du syndrome du strabisme précoce dont il est un des symptômes. En fonction de son aspect, on peut parler en français de nystagmus latent pur ou bien de nystagmus manifeste-latent. Ces deux appellations font référence à une même entité clinique : un nystagmus qui n'est présent que lorsqu'il existe les anomalies majeures de développement de la vision binoculaire (correspondance rétinienne anormale) comme c'est le cas dans le syndrome du strabisme précoce. Le terme de *fusion maldevelopment nystagmus* trouve alors tout son sens.

Ses caractéristiques oculomotrices permettent de le distinguer aisément de l'INS : c'est un nystagmus binoculaire, à ressort, horizontal, battant à l'opposé de l'œil occlus. Il change en effet de sens en fonction de l'œil fixateur. Son amplitude diminue lorsque l'œil fixateur est en adduction (Figure 3).

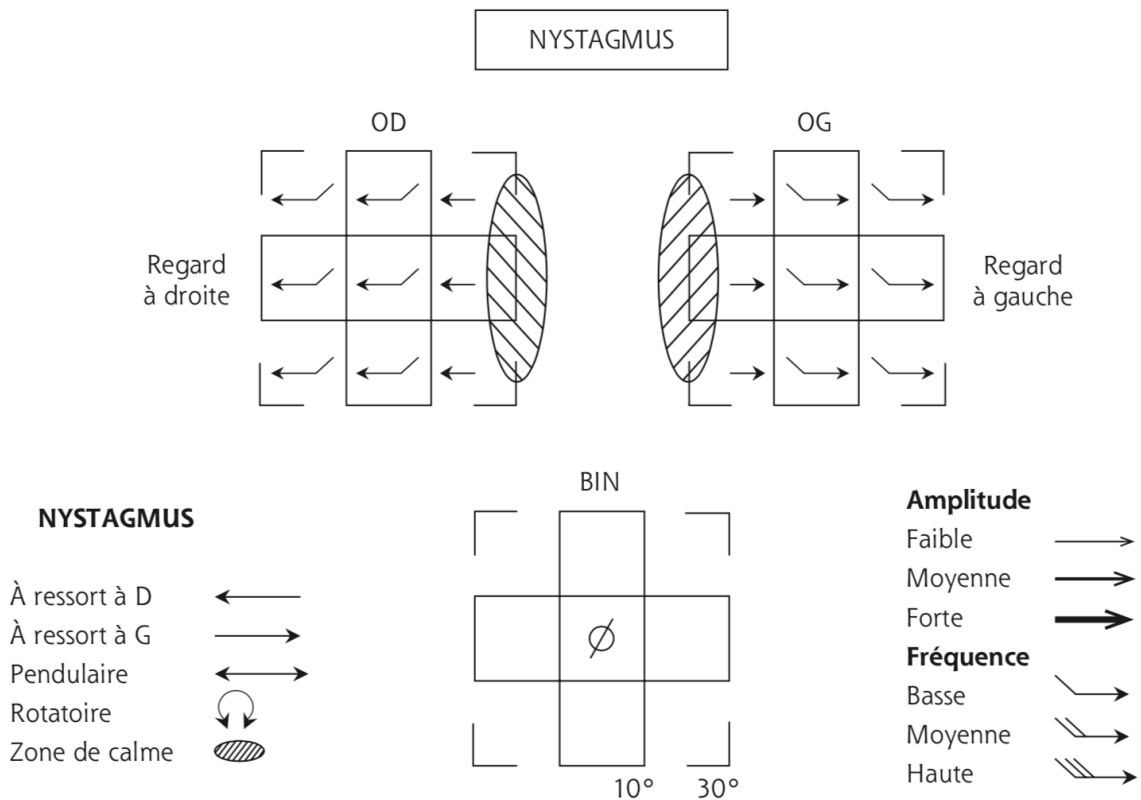


Figure 3 : Caractéristiques cliniques du nystagmus de type FMNS, dans sa forme latente pure (OD : œil droit fixateur, OG : œil gauche fixateur, BIN : en vision binoculaire).[19]

### **iii. Le Spasmus Nutans Syndrome**

Le *Spasmus Nutans Syndrome* est un type de nystagmus dont la physiopathologie est beaucoup moins bien comprise. En 1897, Raudnitz utilise pour la première fois le terme « *Spasmus nutans* » pour désigner une triade clinique bénigne associant un nystagmus purement pendulaire, un torticolis et un dodelinement de la tête, de résolution spontanée, survenant chez le petit enfant.[20] Le manque de spécificité des deux derniers signes de cette triade a amené de nombreux auteurs,[21,22] à partir de 1953, à utiliser le terme de «*Spasmus nutans*» ou de «*Spasmus nutans-type nystagmus*» pour désigner le nystagmus seul.

La médiane d'apparition est entre 5 et 12 mois de vie selon les études, mais d'authentiques *Spasmus nutans* apparaissent dès le deuxième mois de vie, donc avant l'âge de 12 semaines qui constitue la « limite » entre les variétés précoces et acquises de nystagmus.[13] Il est purement pendulaire, multidirectionnel, de faible amplitude, de fréquence élevée, souvent dissocié (les deux yeux battent avec une amplitude différente), dysconjugué (les deux yeux ne sont pas en phase) et multidirectionnel ; il n'a aucune composante à ressort.

A côté des formes dites bénignes "idiopathiques", de nombreux cas ont été rapportés associés aux gliomes des voies optiques ou à des pathologies rétiniennes.[23–26] . Ainsi, le terme de *Spasmus nutans* est source de confusion : il insinue, selon sa description initiale, obligatoirement une cause bénigne alors que la majorité de ces nystagmus semble associée à une pathologie neurologique ou rétinienne sous jacente.[27]

## **2. Les nystagmus pendulaires de l'enfant**

Le terme «*Spasmus Nutans*» ne devrait donc servir qu'à décrire la forme cryptogénique des nystagmus pendulaires de l'enfant, comme décrit dans la forme princeps en 1897.[20]

Une nouvelle classe de nystagmus, appelée « nystagmus pendulaire de l'enfant », différente du « *Spasmus Nutans Syndrome* » de la CEMAS qui a le double inconvénient d'utiliser le terme *Spasmus Nutans* d'une part, et d'être trop exclusive d'autre part (elle impose une fréquence du nystagmus supérieure à 10 Hz, ce qui est exceptionnel en pratique clinique, et qui de plus nécessite la réalisation systématique d'un enregistrement oculomoteur afin de l'authentifier) est donc nécessaire pour regrouper des patients présentant un même symptôme : un nystagmus purement pendulaire, multidirectionnel, de faible amplitude, de haute fréquence, dissocié, qu'il soit dysconjugué ou non.

Ce terme ne nécessite pas la réalisation d'un enregistrement oculomoteur si l'on s'assure par l'examen clinique, de l'absence de phase rapide au nystagmus en faisant regarder l'enfant latéralement. Ses étiologies sont multiples : nystagmus pendulaire de l'enfant cryptogénique (« *Spasmus Nutans* »), gliome du chiasma optique, pathologie rétinienne, syndrome dysmyélinique (syndrome de Pelizaeus-Merzbacher notamment).[15,25,28] Un bilan neuropédiatrique avec IRM cérébrale, et un ERG sont donc indispensables dans le bilan du nystagmus pendulaire de l'enfant (Figure 4).

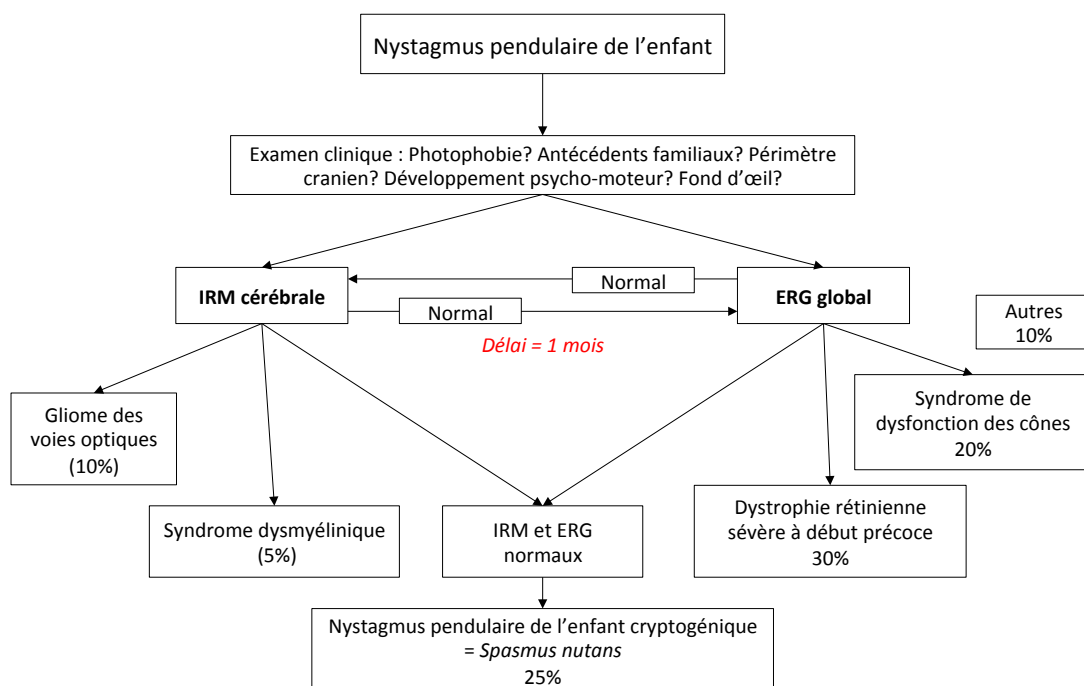


Figure 4 : Conduite à tenir proposée devant un nystagmus pendulaire de l'enfant. (Source : adapté de la thèse de science du Dr M. Robert intitulée « Etiopathogénie des nystagmus verticaux du nourrisson »).

### 3. Les enregistrements oculomoteurs

Les enregistrements oculomoteurs peuvent être d'une aide importante au diagnostic et à la prise en charge des nystagmus. Il est en effet parfois difficile, même sur des enregistrements vidéo, de déterminer les ondes de forme d'un nystagmus : certains nystagmus à ressort très rapides, de faible amplitude, peuvent sembler cliniquement pendulaires. Un nystagmus pseudo-pendulaire peut prendre l'aspect d'une succession de phases lentes. Sans enregistrement oculomoteur, il n'est par ailleurs pas possible de déterminer précisément les caractéristiques de la phase lente d'un nystagmus. Pourtant, certaines ondes de formes sont pathognomoniques de types de nystagmus et orientent ainsi le diagnostic, et donc la prise en charge la plus adaptée.[29]

L'électro-oculographie, la photo-oculographie ou la vidéo-oculographie peuvent être utilisées en fonction des centres, mais leur réalisation chez de jeunes enfants peut être complexe. Elle est désormais réalisable grâce à des technologies portables avec transmission sans fil, d'un poids raisonnable et ne nécessitant pas d'immobilisation ou de contention de la tête. L'impossibilité pour le bébé ou le jeune enfant, d'exécuter les instructions que l'on attend habituellement d'un adulte afin de régler et d'ajuster les instruments, est également prise en compte.

Les enregistrements oculomoteurs à l'hôpital Necker-enfants malades sont actuellement réalisés avec l'EyeFant v2 (Ober consulting, Pologne) permettant l'enregistrement simultané des deux yeux dans les plans 'vertical' et 'horizontal' à une fréquence d'enregistrement de 1000 Hz et une résolution spatiale d'une minute d'arc. Cet appareil utilise les principes de la photo-oculographie infrarouge. La diode d'émission infrarouge ainsi que le capteur sont déplacés au niveau du relief du nez afin de s'adapter au mieux à la morphologie de l'enfant. La fixation sur la tête permet à l'appareil, de moins de 35 grammes, d'être le plus indépendant possible des mouvements de l'enfant.[30] Les données sont enregistrées et analysées par les logiciels *JazzRecorder* et *JazzManager*. Un enregistrement vidéo simultané est réalisé permettant de contextualiser l'enregistrement (Figure 5).



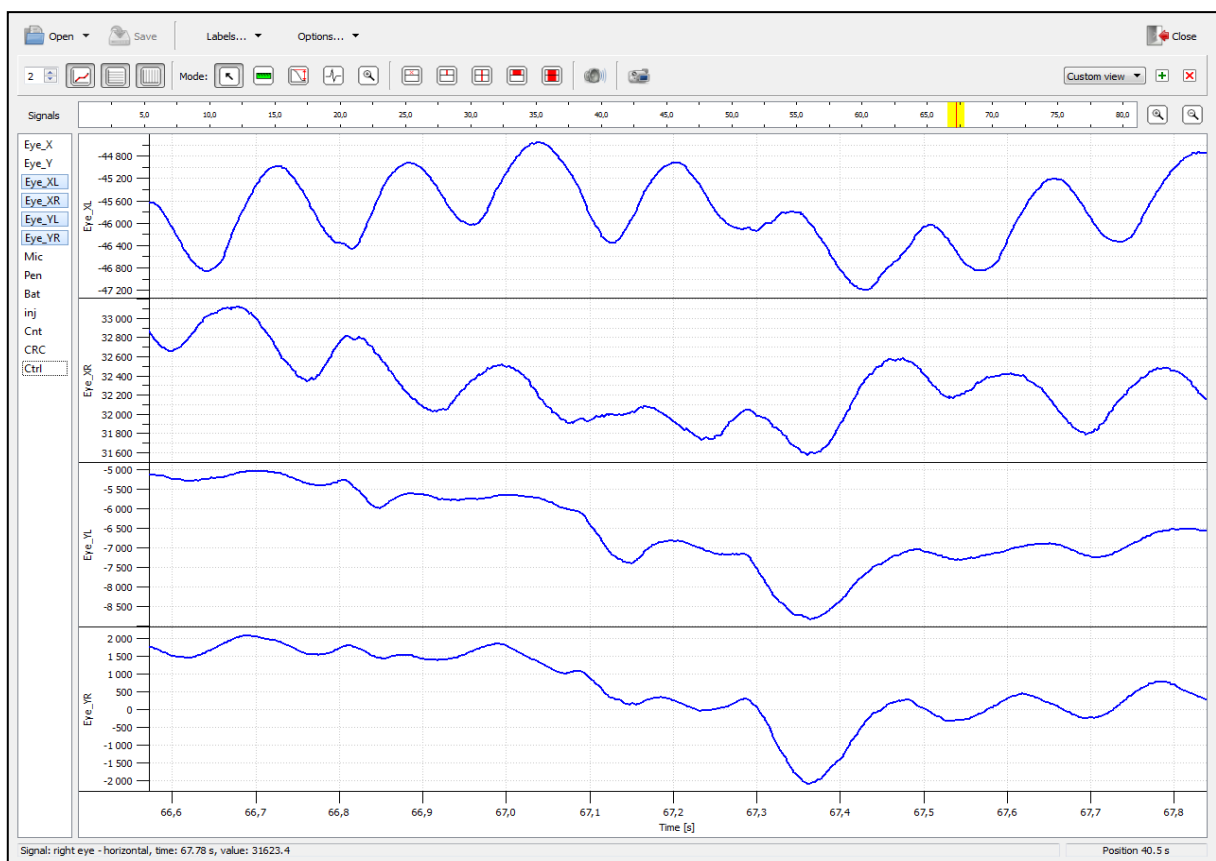


Figure 5 : Réalisation d'un enregistrement oculomoteur avec l'Eyefant. En haut, installation sur un nourrisson et un jeune enfant. En bas, interface du logiciel *JazzManager* au cours de l'enregistrement d'un nystagmus pendulaire multidirectionnel : Eye\_XL et Eye\_XR correspondent respectivement aux mouvements oculaires horizontaux de l'œil gauche et de l'œil droit. Eye\_YL et Eye\_YR correspondent respectivement aux mouvements oculaires verticaux de l'œil gauche et de l'œil droit. Une déflexion vers le haut correspond à un mouvement vers la droite ; une déflexion vers le bas correspond à un mouvement vers la gauche. (Source : bibliothèque personnelle).

## B. Les dystrophies rétiniennes

### 1. Anatomie rétinienne

La rétine est un feuillet nerveux ayant une origine embryologique commune avec le système nerveux central (bien que située en périphérie). Au cours du développement embryonnaire, la vésicule optique, excroissance du diencéphale, s'invagine pour constituer la cupule optique. La paroi interne de la cupule optique donne naissance à la rétine (neurorétine), tandis que sa paroi externe se transforme en épithélium pigmentaire rétinien (EPR) (Figure 6).

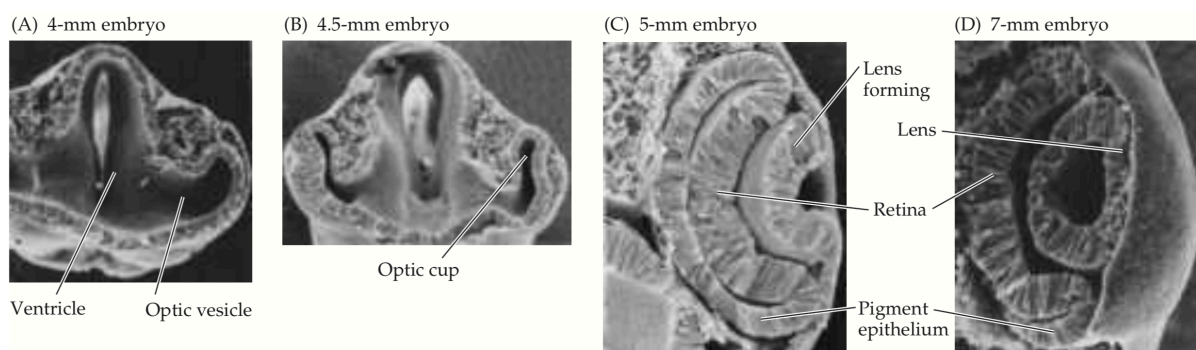


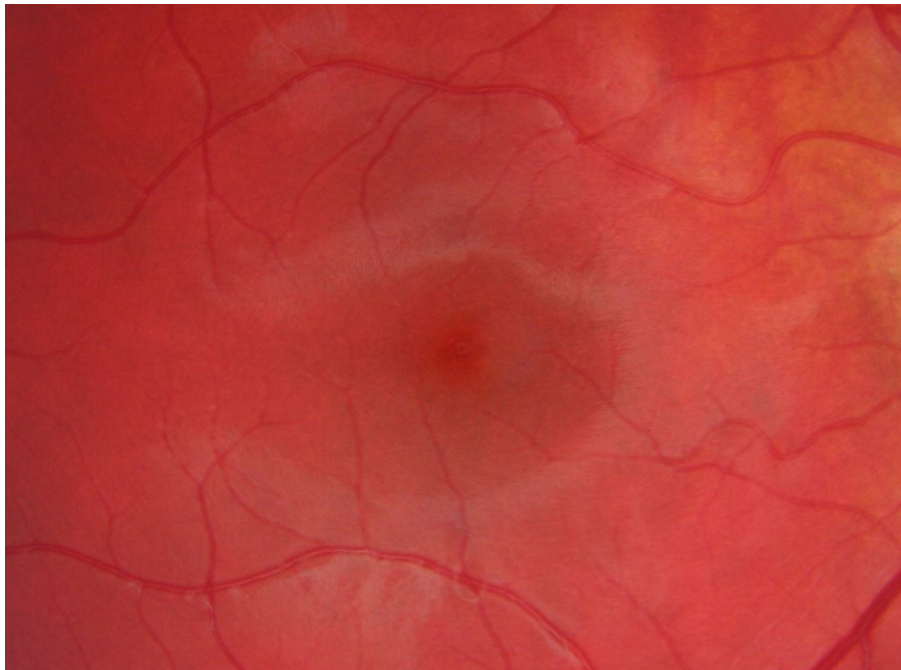
Figure 6 : Développement de l'œil humain : A. La rétine provient d'une boursouffure du tube nerveux appelée vésicule optique. B. La vésicule optique s'invagine pour donner la cupule optique. C, D. La paroi interne de la cupule optique devient la rétine nerveuse tandis que la paroi externe se transforme en épithélium pigmentaire.[31]

L'épithélium pigmentaire rétinien joue un rôle indispensable dans l'entretien des mécanismes de phototransduction des photorécepteurs (métabolisme rétinien). L'EPR est directement en contact avec la couche la plus externe de la rétine. C'est une couche monocellulaire de cellules hexagonales pigmentées. Il est composé de 4 à 6 millions de cellules, chaque cellule interagissant avec 30 à 40 photorécepteurs.[32] Les cellules qui forment l'épithélium pigmentaire ont de longs prolongements qui s'insinuent dans la couche des photorécepteurs, entourant chaque segment externe des photorécepteurs. Une interruption de ces relations aurait un retentissement majeur sur la vision.

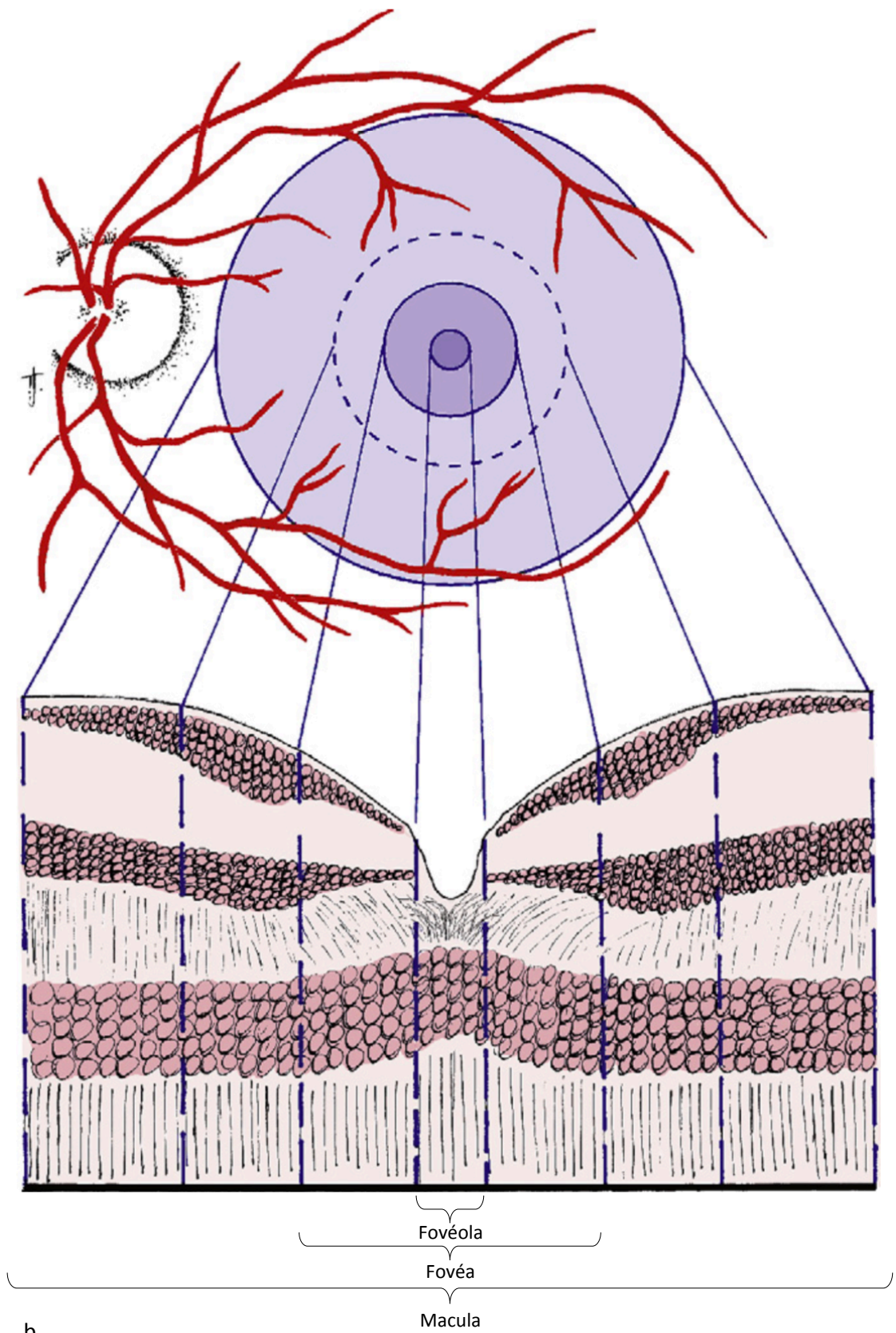
La macula est une zone ronde au pôle postérieur, située à l'intérieur des arcades vasculaires temporales. Elle mesure entre 5 et 6 mm de diamètre et correspond à la vision des 15 à 20° centraux du champ visuel (Figure 7a).

Histologiquement, cette zone se distingue par le nombre de couches de cellules ganglionnaires. Les cellules ganglionnaires y forment plusieurs couches contrairement à la couche unique de cellules ganglionnaires de la rétine périphérique. Les couches internes de la macula contiennent de la lutéine et de la zéaxanthine (pigments xanthophyles) en concentrations beaucoup plus élevées que dans la rétine périphérique, concentrations responsables de son aspect caractéristique (Figure 7b).[31]

La fovéa est une dépression de la surface rétinienne au centre de la macula, d'un diamètre de 1,5 mm. La fovéola, de 0,35 mm de diamètre, forme le plancher central de la dépression fovéale. Il s'agit de la partie la plus mince de la rétine. Elle est dépourvue de cellules ganglionnaires. Elle est constituée exclusivement d'une haute densité de cônes, associés à leurs cellules de Müller (Figure 8).



a.



b.

Figure 7 : a. Rétinophotographie couleur de la macula d'un jeune adulte sain. (bibliothèque personnelle) b. Situation anatomique de la macula et coupes transversales correspondantes.[32]

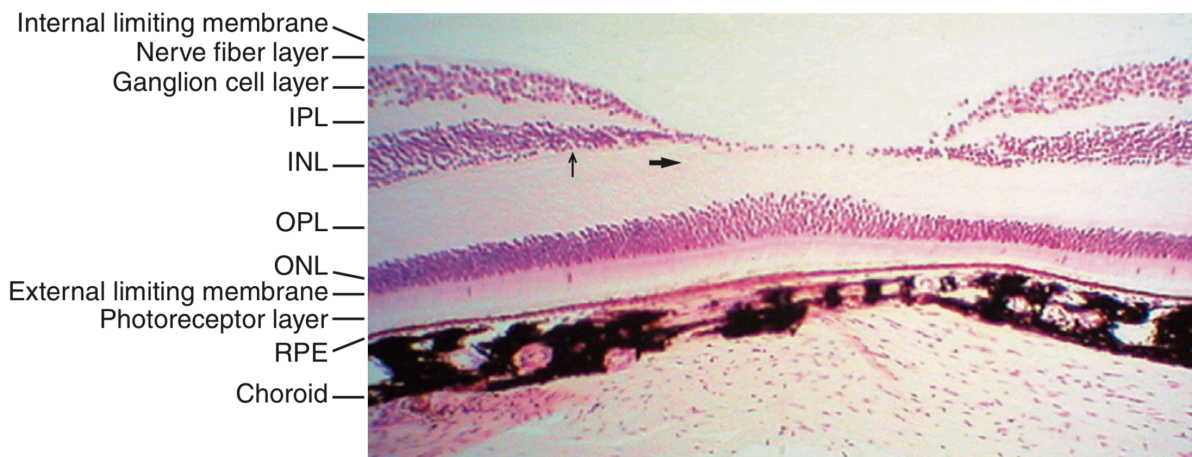


Figure 8 : Coupe histologique de la macula.[32] Au niveau fovéolaire, l'épaisseur de la couche nucléaire externe augmente. Les cellules ganglionnaires disparaissent. IPL : Inner plexiform Layer, INL : Inner Nuclear Layer, OPL : Outer Plexiform Layer, ONL : Outer Nuclear Layer.

La neurorétine comporte des circuits nerveux complexes. Ceux-ci convertissent l'activité électrique graduée de neurones photosensibles – les photorécepteurs – en potentiels d'action qui gagnent leurs cibles centrales en empruntant le nerf optique. La rétine comporte cinq types de neurones : les photorécepteurs, les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires, les cellules horizontales et les cellules amacrines.

La rétine comprend deux types de photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets. Les photorécepteurs correspondent à la couche la plus externe de la rétine, en contact avec l'épithélium pigmentaire. Chacun possède un segment externe et un segment interne : Le segment externe, adjacent à l'épithélium pigmentaire, est composé de disques membranaires chargés de pigments photosensibles ; le segment interne contient le noyau cellulaire et les prolongements synaptiques vers les autres catégories de neurones. Une chaîne à trois neurones : photorécepteur – cellule bipolaire – cellule ganglionnaire constitue le chemin le plus direct pour le transit de l'information lumineuse (Figure 9).[31]

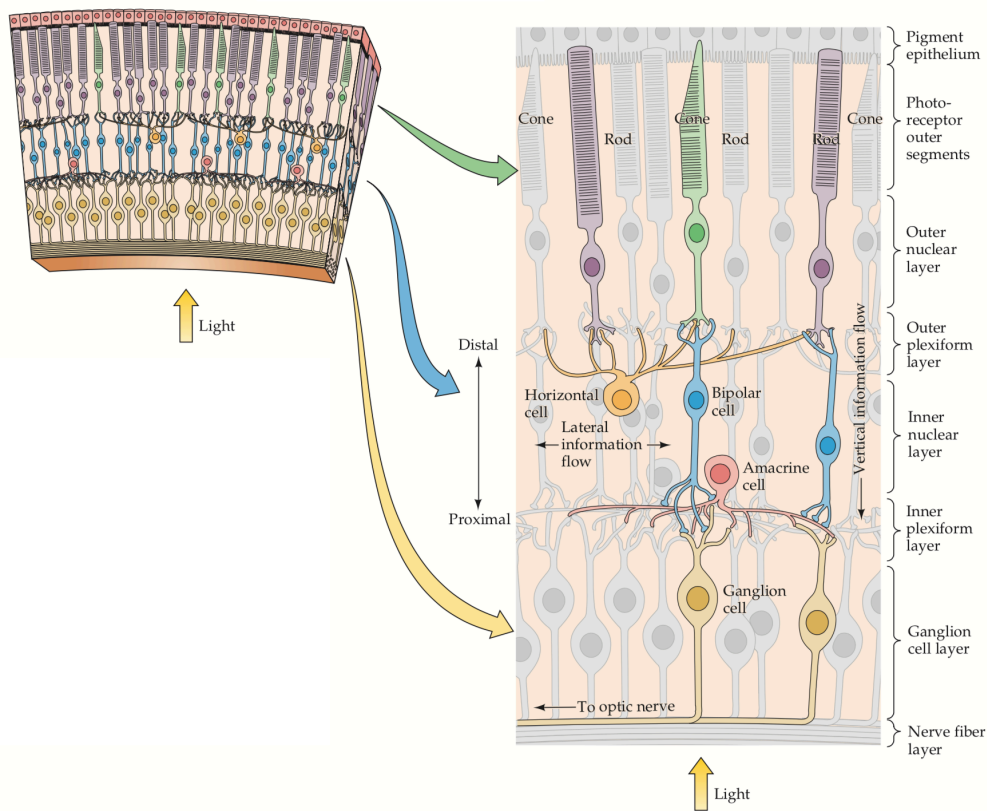


Figure 9 : Représentation d’une coupe transversale de la rétine schématisant l’organisation entre les différents groupes cellulaires.[31]

Les deux types de photorécepteurs, cônes et bâtonnets, se distinguent par leur forme, dont ils tirent leur nom, par le type de pigments photosensibles qu’ils contiennent, par leur distribution dans la rétine et par leurs connexions synaptiques. Ces propriétés reflètent le fait que cônes et bâtonnets sont spécialisés chacun pour des aspects différents de la vision. Le nombre de bâtonnets (environ 90 millions) est de loin supérieur à celui des cônes (4,5 millions). Dans la majeure partie de la rétine, la densité des bâtonnets est donc beaucoup plus grande que celle des cônes. Cette proportion change du tout au tout au niveau de la fovéa (Figure 10).[31]

Le système des bâtonnets a une résolution spatiale très faible, mais est extrêmement sensible à la lumière, il est donc spécialisé pour la sensibilité aux dépens de la résolution spatiale. Aux niveaux d’éclairement les plus bas, seuls les bâtonnets sont activés : c’est la vision scotopique.

Par contre, le système des cônes a une résolution très élevée mais est peu sensible à la lumière. C'est de lui que dépend l'acuité visuelle. Le système des cônes permet la vision des couleurs puisqu'il existe trois types de cônes qui diffèrent par le pigment qu'ils contiennent. En condition de vision photopique, la contribution des bâtonnets cesse presque totalement (saturation des bâtonnets). Ainsi, la plus grande part de ce que nous appelons la vision est due au système des cônes. La perte de l'usage des bâtonnets est responsable de difficultés de vision à des niveaux d'éclairciment faibles appelées héméralopie.

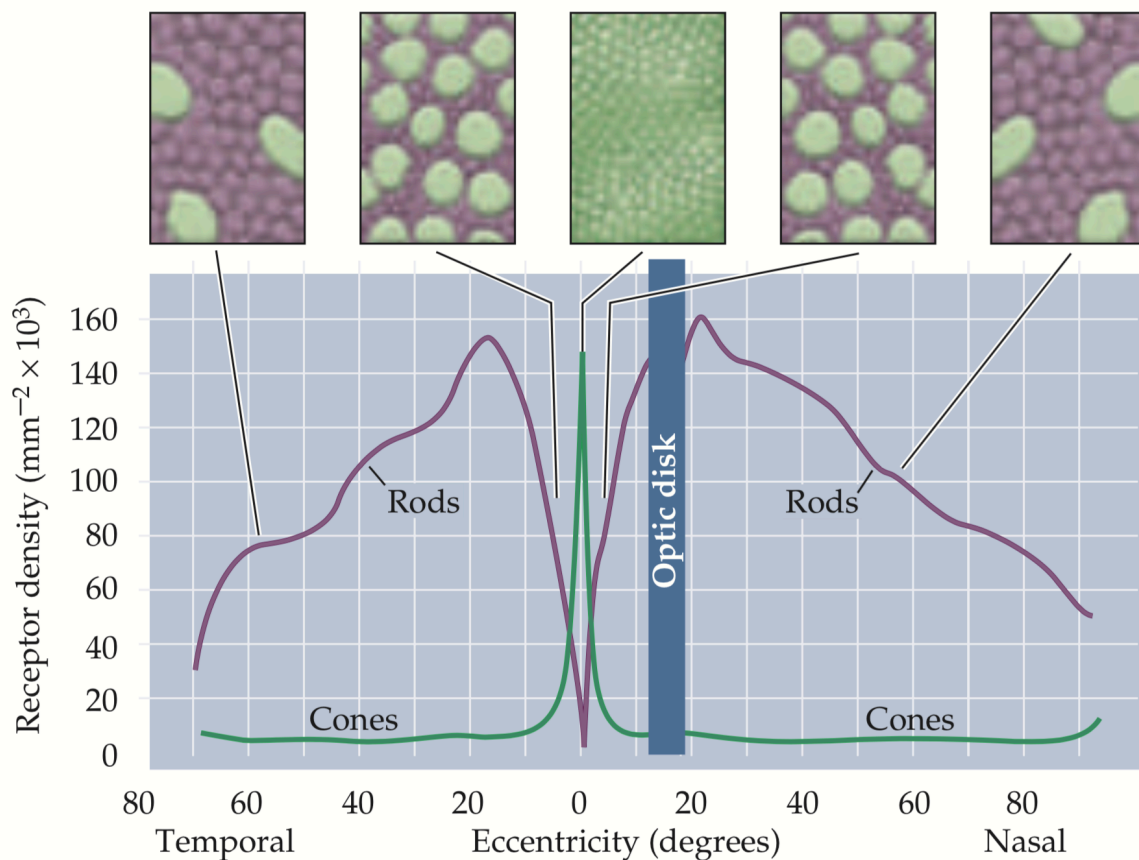


Figure 10 : Distribution des cônes et des bâtonnets dans la rétine humaine : les cônes sont présents dans toute la rétine avec une densité faible, qui augmente brusquement au niveau de la fovéola.[31]

## 2. Technique d'évaluation de l'atteinte rétinienne

### i. Etude anatomique

#### a) OCT et imagerie multimodale de la rétine

La tomographie en cohérence optique, ou « Optical coherence tomography » (OCT) est une technique d'imagerie du fond d'œil, non invasive, qui permet d'obtenir *in vivo* des images en coupe optique de la rétine avec une résolution de 3 à 5 microns.

Les technologies actuelles utilisent le *Spectral Domain* (les premières méthodes utilisaient des modèles d'analyse *Time Domain*) à partir d'une source lumineuse en proche infrarouge (840 microns). Il permet d'analyser avec précision la structure du tissu rétinien.[33]

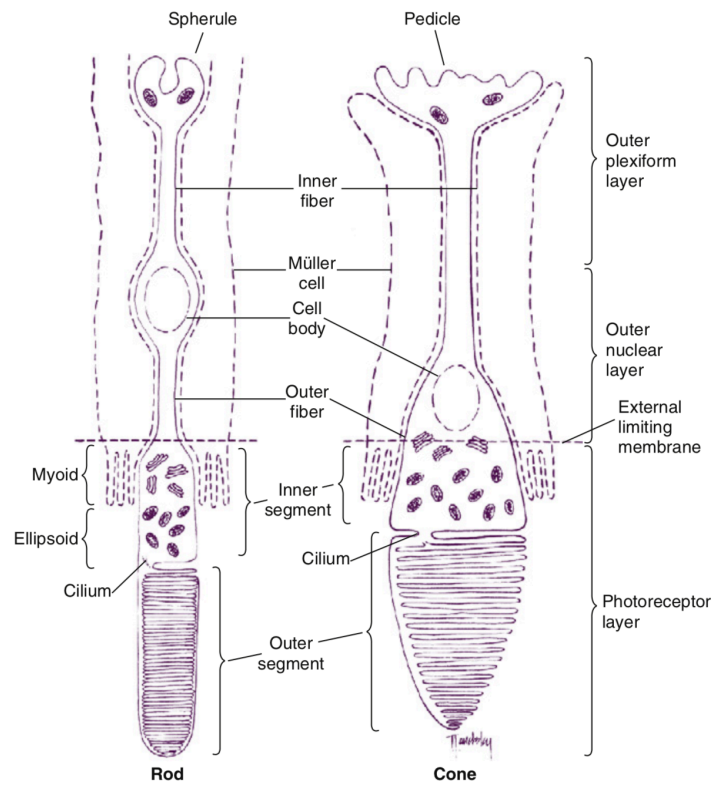
Dans les dystrophies rétiniennes, une coupe type Line HD passant par la macula permet d'évaluer le profil fovéolaire (présence d'une hypoplasie fovéale ou non) et d'étudier les photorécepteurs qui apparaissent sous la forme de plusieurs niveaux discernables sur les coupes OCT (Figure 11) :[32,34]

- la couche nucléaire externe et la couche des fibres de Henlé. Les fibres de Henlé correspondent aux axones des photorécepteurs et se confondent sur les coupes OCT avec la zone hypo réfléchive correspondant à la couche nucléaire externe.
- la « membrane » limitante externe représente la jonction de l'extrémité des cellules de Müller et des segments internes des photorécepteurs.
- la *myoid zone*, couche hypo réfléchive, doit correspondre à la portion myoïde des segments internes des photorécepteurs. Elle est la plus proche du noyau cellulaire, et concentre les activités de synthèse protéique (appareil de Golgi, réticulum endoplasmique). Le terme " myoïde " est dérivé d'une zone similaire chez les amphibiens qui contient une structure contractile produisant des mouvements d'orientation des segments externes des cônes. Chez l'humain, cette partie n'a pas de propriétés contractiles mais on remarque tout de même que l'axe des segments internes et externes est orienté vers la pupille de l'œil, optimisant la capacité du photorécepteur à capter la lumière.

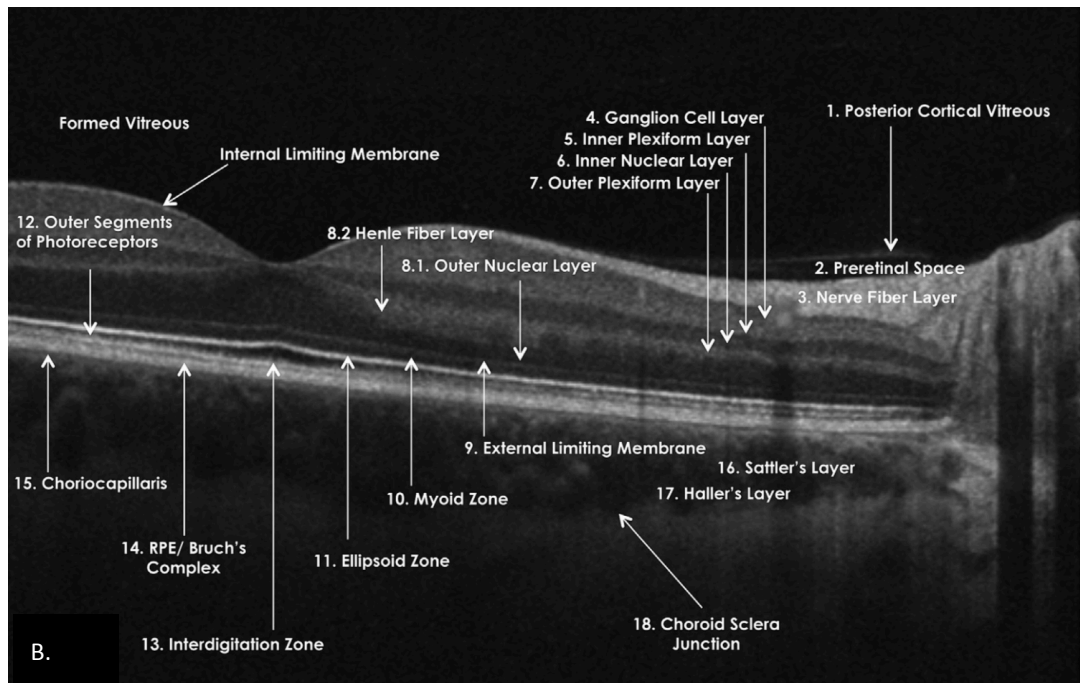


- *l'ellipsoid zone*, deuxième couche hyper réfléchive, a parfois été décrite comme l'interface entre les segments internes et externes des photorécepteurs. Les données anatomiques les plus récentes montrent une corrélation de cette zone avec l'ellipsoïde des photorécepteurs. L'ellipsoïde est la partie du segment interne du photorécepteur, la plus près du segment externe et contient les nombreuses mitochondries. Elle apporte l'énergie nécessaire à tous les processus du photorécepteur.
- La ligne d'interdigitation (*Interdigitation zone*) est hyper réfléchive mais rarement visible car elle se confond avec l'épithélium pigmentaire (*RPE/Bruch's complex*). Elle doit correspondre à la ligne d'extrémité des segments externes des cônes.
- Les photorécepteurs reposent sur l'épithélium pigmentaire, bien visible en OCT sous la forme du *RPE/Bruch's complex*. Ceci correspond à une ou deux bandes hyper réfléchives correspondant à l'épithélium pigmentaire rétinien, couche monocellulaire de cellules pigmentées, et à la membrane de Bruch.

L'OCT, avec les rétino-photographies, l'imagerie grand champ, l'imagerie infrarouge, l'examen en autofluorescence, l'angiographie rétinienne, permet une imagerie multimodale, indispensable au diagnostic et à la description phénotypique des dystrophies rétinienne. La réalisation de ces examens dès le plus jeune âge représente un challenge et peut nécessiter, dans certains cas particuliers, un examen sous anesthésie générale avec réalisation concomitante d'un ERG.



A.



B.

Figure 11 : A. Photorécepteurs type « bâtonnet » (à gauche) et « cône » (à droite). Les expansions des cellules de Müller (*en pointillés*) sont schématisées, en contact avec les photorécepteurs. La légende de droite indique les coupes OCT correspondantes.[32] B. Nomenclature proposée par l'International Nomenclature for Optical Coherence Tomography Panel en OCT spectral domain.[34]

## b) Optique adaptative

L'optique adaptative (OA) est une technique permettant une imagerie à très haute résolution de la rétine humaine. Contrairement à l'ERG ou à l'OCT qui ne peuvent étudier que des groupes de cellules, l'objectif de l'optique adaptative est l'étude *in vivo*, à l'échelle unicellulaire, de la rétine (plus particulièrement des segments externes des photorécepteurs à cônes). Elle repose sur la correction « en temps réel » des aberrations optiques de l'œil, afin de redresser le front d'onde déformé. La résolution spatiale de l'image s'en trouve augmentée.

Cette technique permet tout particulièrement l'observation des photorécepteurs, type cônes. La réflexion rétinienne générant l'image observée provient très probablement de l'interface IS/OS (segment interne / segment externe). Toute anomalie de cette réflectance se traduit par une perte de la visibilité de la mosaïque des cônes.

L'OA peut être couplée à différentes techniques d'imagerie, l'OCT, une imagerie en-face, un ophtalmoscope laser à balayage (SLO), une caméra standard du fond d'œil infrarouge. Une perte localisée des segments externes des photorécepteurs peut alors être bien individualisable.[33] Dans l'étude de Nakatake et al.[35], un système SLO couplé à l'optique adaptative est utilisé pour comparer des rétines saines et des rétines de patients présentant une rétinite pigmentaire. Les photorécepteurs sont repérés automatiquement à l'aide d'un algorithme. Ils trouvent une densité cellulaire de cônes significativement plus basse chez les patients porteurs d'une rétinite pigmentaire en région parafovéolaire par rapport au groupe contrôle (Figure 12).

L'interprétation de l'imagerie rétinienne par optique adaptative ne fait pas encore l'objet d'un consensus et, par conséquent, son intérêt clinique est encore mal défini ; elle permet de mieux cartographier les anomalies des segments externes. Elle pourrait permettre un diagnostic précoce de la perte cellulaire, avant la détérioration fonctionnelle, et une mesure du capital cellulaire individuel. Les systèmes d'acquisition non portables et, nécessitant une attention prolongée du sujet, font que ces techniques ne sont pas encore utilisables chez le petit enfant.

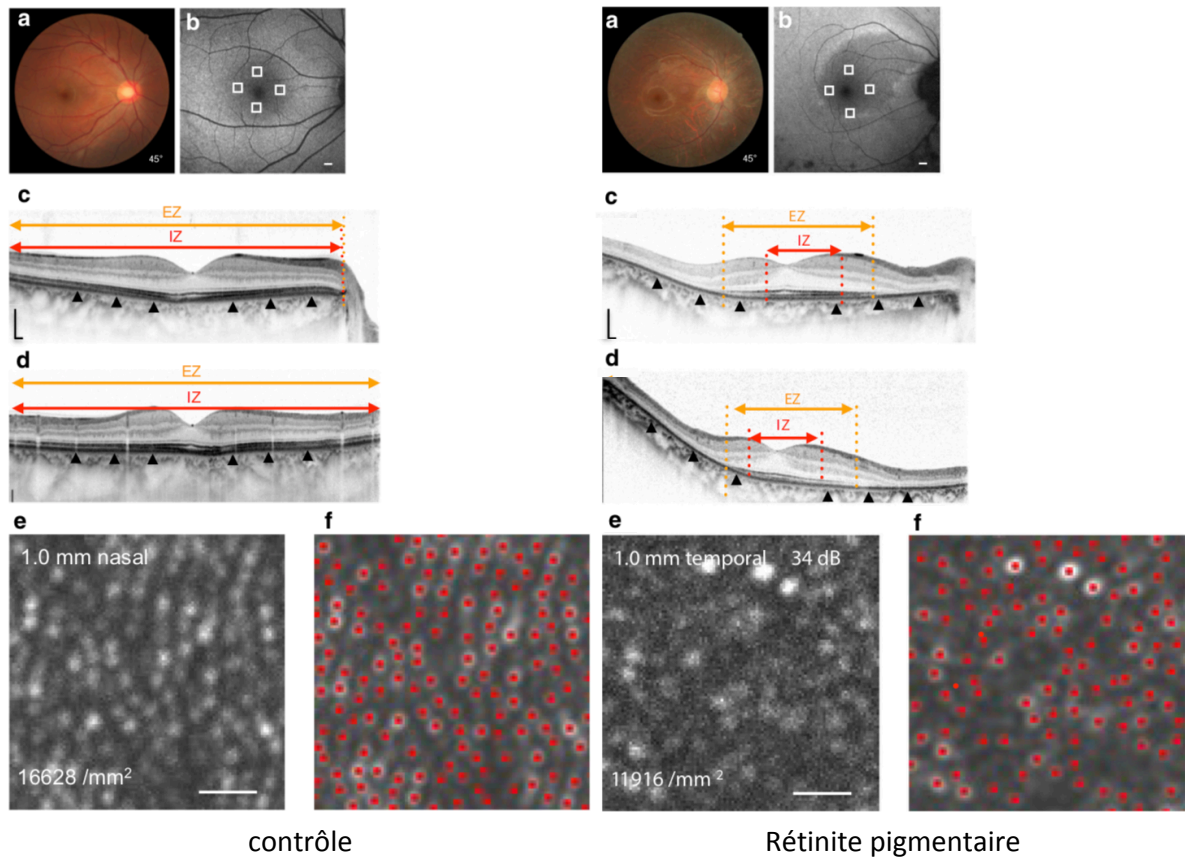


Figure 12 : Résultats cliniques d'un sujet contrôle (gauche) et d'un sujet porteur d'une rétinite pigmentaire (droite). La coupe OCT montre l'absence ou la présence d'une *ellipsoid zone* (EZ) et d'une interdigitation zone (IZ). L'image AO-SLO non traitée montre les points brillants correspondant aux photorécepteurs. Les points rouges correspondent à la détection automatique des cônes par l'algorithme. La densité des cônes était significativement plus basse dans le groupe rétinite pigmentaire que dans le groupe contrôle.[35]

## **ii. Etude fonctionnelle**

### **a) Autofluorescence**

L'autofluorescence est une technique d'imagerie qui permet de réaliser une véritable carte topographique de la distribution de la lipofuscine au sein de l'épithélium pigmentaire.

Les cellules de l'EPR ont pour rôle principal de phagocyter en permanence les articles externes des photorécepteurs. De nombreux lysosomes dans chaque cellule de l'EPR lui permettent d'ingérer jusqu'à 2000 disques par jour. Le matériel non digéré s'accumule sous forme de dépôts de lipofuscine. Physiologiquement, il y a un équilibre entre l'accumulation et l'élimination (vers la chorio-capillaire) de la lipofuscine. Avec l'âge, on observe une accumulation de lipofuscine au sein de l'épithélium pigmentaire résultant d'une dégradation incomplète des segments externes des photorécepteurs. Au-delà du processus de vieillissement, l'accumulation de lipofuscine est un facteur commun retrouvé dans différentes maladies rétiniennees comme la DMLA ou les maladies rétiniennees héréditaires.

La capacité d'autofluorescence de la rétine est principalement liée à la présence de lipofuscine. Elle permet de visualiser *in vivo* l'activité métabolique de la rétine externe, et plus précisément de l'épithélium pigmentaire. Elle est augmentée avec le dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire et est diminuée avec la perte des photorécepteurs (baisse de la demande métabolique). Son absence peut signifier une atrophie de l'épithélium pigmentaire.

Détectant le dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire traduit par une accumulation excessive de lipofuscine, l'autofluorescence est une aide précieuse au diagnostic des pathologies rétiniennees, par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques. Elle permet d'identifier des marqueurs prédictifs de progression des maladies et devient un outil de surveillance des nouvelles thérapeutiques. La facilité d'acquisition des images, couplée à son caractère non invasif font de l'autofluorescence une technique d'exploration rétiniennee de plus en plus appréciée et développée.

Son principe est le suivant : la lipofuscine peut être excitée par un éventail de longueurs d'ondes comprises entre 300 et 600 nm, alors que son spectre d'émission se trouve entre 480 et 800 nm avec un maximum situé entre 600 et 640 nm (principe de fluorescence). Un filtre barrière laisse passer les longueurs d'ondes supérieures à 500 nm ; les nouveaux ophtalmoscopes à balayage laser confocal (SLO) émettant à une longueur d'onde d'excitation de 488 nm permettent donc d'obtenir ces clichés.[33]

## **b) L'électrorétinogramme**

L'exploration visuelle par électrophysiologie est complémentaire de l'imagerie rétinienne et des examens subjectifs. Elle permet d'identifier, ou de préciser, non seulement l'atteinte rétinienne mais aussi de quantifier le capital rétinien résiduel d'un sujet atteint.

Associés à l'ensemble du bilan, les résultats électrophysiologiques permettent une orientation diagnostique, voire pronostique, de l'affection rétinienne. La rétine se compose de la neurorétine et de l'épithélium pigmentaire. Les examens fonctionnels de prédilection de la neurorétine sont les ERG : ERG global (*full-field* ERG ou ffERG), ERG multifocal et Pattern ERG. L'électro-oculogramme permet d'étudier l'épithélium pigmentaire rétinien. En combinant ces examens, il est possible de préciser l'étendue de la surface rétinienne atteinte, le niveau de l'atteinte (épithélium pigmentaire, photorécepteurs, couches internes de la neurorétine), les systèmes atteints (système scotopique et/ou photopique), les voies de conduction intrarétiniennes atteintes (voie ON et/ou voie OFF, ou les corps des cellules ganglionnaires dont les axones forment les nerfs optiques).

L'ERG global est utilisé pour évaluer les changements de l'activité électrique de la rétine en réponse à la lumière. Il s'agit des réponses de l'ensemble des cellules d'une catégorie donnée de la neurorétine à une stimulation lumineuse donnée, recueillies en dehors de l'œil. C'est à cette réponse que l'on s'attache essentiellement dans les études sur les dystrophies rétiniennes.

L'ERG global résulte de stimulations flashes délivrées dans une coupole (ou par un stimulateur portable pour les nourrissons) à différentes fréquences temporelles à la rétine adaptée, soit à l'obscurité, soit à la lumière. L'ERG recueilli reflète alors le fonctionnement des systèmes photopiques et scotopiques répartis sur toute la surface de la neurorétine. Schématiquement, en fonction de l'importance de l'atteinte, différents résultats peuvent être obtenus (Figure 13).[36]

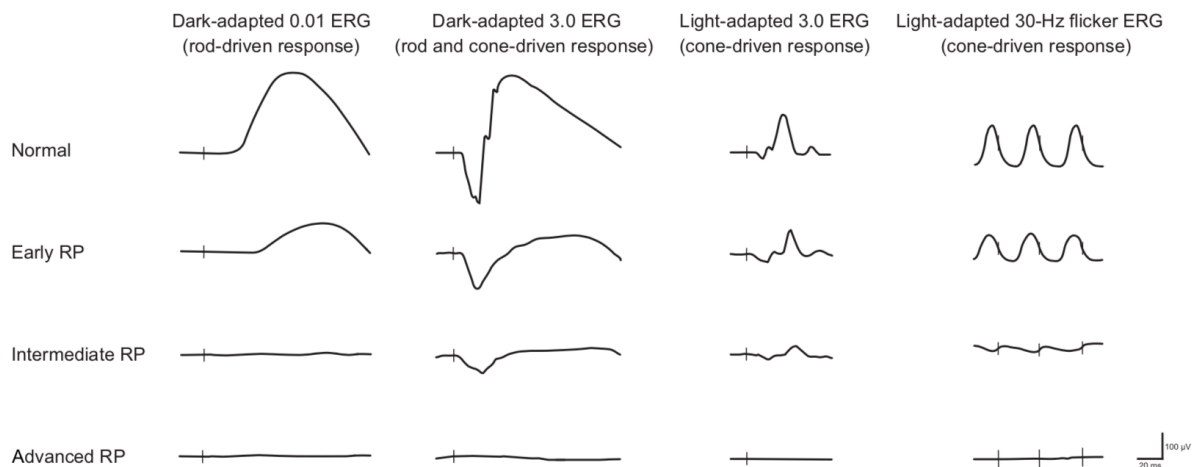


Figure 13 : Aspect schématique simplifié de l'ERG global en fonction de l'importance de l'atteinte dans les dystrophies rétinienne héréditaires de type bâtonnets-cônes. La ligne verticale correspond au moment du stimulus par flash. Plus la DRH évolue, plus l'amplitude des réponses diminuent.[36]

L'électrophysiologie clinique ne permet pas d'accéder directement aux réponses cellulaires mais à celles de groupes de cellules tels que les cônes, les bâtonnets, et les cellules sous leurs dépendances. L'*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV) préconise la réalisation d'un ERG global selon le protocole ISCEV standard afin d'appuyer étroitement son interprétation sur la physiologie rétinienne pour en débusquer les atteintes.[37] L'ERG permet de séparer le plus complètement possible la réponse des deux systèmes rétiens, celui sous la dépendance des cônes ou système photopique de celui sous la dépendance des bâtonnets ou système scotopique. Ceci est lié à l'indication majeure de l'électrophysiologie qui est d'établir des phénotypes les plus complets possibles, associés à des génotypes de maladies héréditaires dégénératives. L'exploration visuelle par électrophysiologie apporte des renseignements fonctionnels complémentaires aux autres

examens paracliniques, c'est donc une aide privilégiée au diagnostic des pathologies rétiniennes.[33]

### **c) Les test psychophysiques**

#### ***L'acuité visuelle***

L'acuité visuelle maximale se situe au niveau de la fovéola (correspondant aux 2 degrés centraux de la rétine). Toute atteinte de la rétine fovéolaire aura pour conséquence une diminution de la discrimination des détails avec comme signe une baisse de l'acuité visuelle et de la lecture. La mesure de l'acuité visuelle est donc un test de la fonction maculaire.

C'est le pouvoir de discrimination le plus fin, au contraste maximal, entre deux points (entre un test et son fond). La valeur de plus petite discrimination choisie comme normale est de 1 minute d'arc, correspondant à une acuité visuelle de 10/10. En effet,  $V = C / \alpha$  où  $C =$  constante = 1,  $V =$  acuité visuelle en dixième et  $\alpha =$  angle de résolution minimum en minute d'arc.

L'échelle la plus couramment employée en France est l'échelle de type Monoyer. C'est une échelle décimale, dont l'inconvénient principal est son caractère non logarithmique, la différence d'angle entre 1 et 2/10<sup>e</sup> est beaucoup plus importante qu'entre 8 et 9/10<sup>e</sup>. Dans les études scientifiques, on préférera utiliser la notation Log MAR correspondant au logarithme de l'angle de résolution minimum  $\alpha$ . Cette notation permet la réalisation de moyennes et d'écart-types d'acuité visuelle. Des tables de conversion existent.

#### ***La périmétrie cinétique de Goldmann***

L'examen du champ visuel établit la corrélation entre l'altération de la structure rétinienne et la fonction visuelle, il permet également le suivi de la fonction visuelle. La périmétrie cinétique de Goldmann est surtout utilisée pour quantifier les rétrécissements du champ visuel périphérique lorsqu'il existe un large scotome central ou une mauvaise

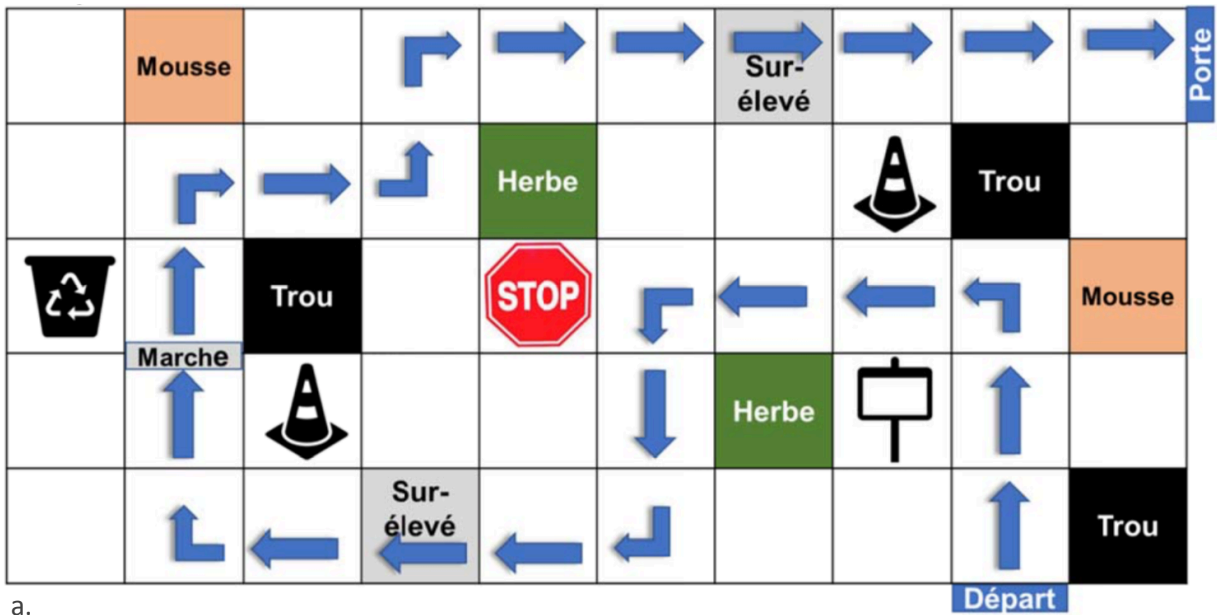


coopération du patient (jeune âge du patient par exemple). Hormis ces situations, les déficits centraux seront mieux quantifiés par une périmétrie statique automatisée.

### ***Le test de mobilité MLMT (« Multi-Luminance Mobility Test »)***

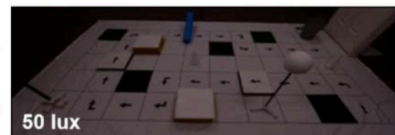
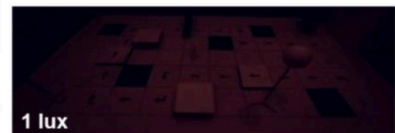
Il sert de critère d'évaluation principal de l'étude de phase III ayant étudié le LUXTURNA,[38] en comparant le score à 1 an par rapport à l'inclusion. Il a été développé en coopération avec la FDA spécifiquement pour évaluer l'efficacité du Voretigene neparvovec ; les mesures de mobilité traditionnelle ne traitant pas les effets de l'éclairage sur la vitesse et la précision de la navigation de manière standardisée et quantitative. Le MLMT a ainsi été conçu pour mesurer les variations de la vision fonctionnelle, et plus spécifiquement la capacité d'un sujet à s'orienter précisément dans l'espace et à un rythme raisonnable à différents niveaux d'ambiance lumineuse. Cette capacité dépend de l'acuité visuelle du sujet, de son champ visuel et de sa sensibilité à la lumière, toutes étant des composantes de la fonction visuelle affectées par la maladie rétinienne associée aux mutations bi-alléliques du gène RPE65.

Ce test a été décrit dans l'étude de Chung et al.[39] Il peut être réalisé en vision monoculaire, ou en vision binoculaire (le plus utilisé). L'objectif est de suivre un parcours fléché parsemé d'obstacles dans différentes conditions lumineuses (de lux 1 à lux 400). Le MLMT change score permet d'évaluer la réussite. Un exemple de parcours est montré ci-dessous (Figure 14).



a.

Light Levels	Examples
1 lux	Moonless summer night; Indoor nightlight
4 lux	Cloudless night with half moon; Parking lot at night
10 lux	1 hour after sunset in city; Bus stop at night
50 lux	Outdoor train station at night; Inside of lighted stairwell
125 lux	30 minutes before sunrise; Interior of train / bus at night
250 lux	Interior of elevator or office hallway
400 lux	Office environment or food court



b.

Score code	Lux							
	1	4	10	50	(100 and 150)	(200 and 250)	400	>400 <sup>†</sup>
	6	5	4	3	2	1	0	-1

<sup>†</sup> Échec à 400 lux

c.

Figure 14 : a. Exemple de parcours parmi les 12 proposés par le MLMT. b. Différents niveaux de lumière disponibles. c. MLMT change score correspondant. (Source : commission de la transparence du voretigene neparvovec, avril 2019).

### **3. Etude génétique**

Les DRH sont génétiquement hétérogènes, c'est-à-dire que des variants pathogènes de différents gènes peuvent aboutir à un même phénotype ou une même pathologie génétique. Les tests génétiques recommandés peuvent soit cibler les gènes connus pour donner des dystrophies rétiniennes (*Multigene Panel*) soit porter sur l'ensemble de l'exome ou du génome.[17]

#### ***i. Le séquençage ciblé, de type Sanger***

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné.

Le séquençage de première génération de type SANGER n'était capable de lire que des fragments de 800 paires de bases en une heure environ. En ciblant un gène en particulier, orienté à partir des données cliniques ou à partir des mutations connues au sein d'une famille, des résultats génétiques peuvent être obtenus pour le sujet étudié.

#### ***ii. Multigene Panels utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS)***

Il requiert l'existence d'une base de données caractérisant des gènes comme responsables de dystrophies rétiniennes.

Avant le développement du séquençage de nouvelle génération, le moyen le plus rentable pour trouver la mutation causale dans ce type de pathologie consistait à tester les gènes un par un, les uns après les autres (un gène qui pourrait expliquer le phénotype était testé complètement, avant de passer au gène suivant pour les mêmes tests). Cette approche, longue et coûteuse, a l'inconvénient d'un rendement potentiellement faible.

Au cours des dix dernières années, l'amélioration des techniques de séquençage à haut débit, a conduit au développement et à l'utilisation clinique en pratique courante de panels multigènes, qui permettent de tester simultanément de deux à plus de 150 gènes.[40]

L'analyse dure environ un an. Le panel « dystrophies rétiniennes » du laboratoire de génétique moléculaire de l'hôpital Necker – Enfants malades compte 212 gènes (version Août 2017). Les variations de gènes sont classées en : pathogène, probablement pathogène, de signification inconnue, probablement bénin, bénin, ou allèle de prédisposition. Cette classification tient compte des données de la revue de la littérature, de bases de données de mutations (HGMD, RetNet, LSDB) rapportées connues comme causales, des effets sur la transcription ou la traduction, de l'analyse structurale de la protéine, etc.

La sensibilité clinique d'un *Multigene Panel* peut être supérieure à celle du séquençage de l'exome humain : il s'agit d'un test ciblé alors que le séquençage de l'exome n'est pas un test spécifique.[40] Dans le cadre des dystrophies rétiniennes, en première intention, le panel multigène des DRH, utilisant le séquençage haut débit, est désormais le plus à même de retrouver une cause génétique au tableau de dystrophie rétinienne sévère à début précoce, au coût le plus raisonnable. Il s'affranchit de l'identification de nombreux variants de signification incertaine dans des gènes n'expliquant pas l'aspect phénotypique.[17]

### ***iii. Séquençage de l'exome humain***

Il permet au clinicien d'explorer des gènes pour lesquels aucune association avec les dystrophies rétiniennes n'a été décrite.

L'exome humain comprend toutes les séquences d'ADN nucléaire codantes, environ 180 000 exons qui sont transcrits en ARN mature. Il identifie et analyse la séquence de tous les gènes nucléaires codant pour les protéines dans le génome. Il n'inclut pas les introns et correspond donc seulement à 1 à 2 % du génome humain. On considère néanmoins qu'il contient la majorité des variants pathogènes actuellement disponibles. Environ 95% de l'exome peut être séquençé avec les techniques actuellement disponibles. L'utilité diagnostique du

séquençage de l'exome est de 20 à 30 %, comparé aux techniques sus-décrites, permettant un diagnostic moléculaire chez 60 à 80% des patients porteurs d'une dystrophie rétinienne. Il permet ainsi potentiellement l'identification de nouveaux gènes liés aux DRSP.[36,40]

#### **4. Les dystrophies rétinienne sévères à début précoce au sein des dystrophies rétinienne héréditaire**

Les dystrophies rétinienne héréditaire (DRH) représentent un groupe de maladie rare dégénérative de la rétine touchant des enfant et des jeune adulte. La prévalence de l'ACL a été estimée à 1,8/100 000 personne et celle des « rétinite pigmentaire » entre 1/5000 et 1/3000 personne.[41,42]

Elle résultent de mutation de gène crucial pour le développement et la fonction rétinienne. Depuis la découverte de la première mutation d'un gène responsable d'un tableau de DRH – le gène de la rhodopsine – en 1990,[43] ce sont aujourd'hui plus de 250 gène différent qui ont été identifiés dans les DRH. La plupart de ces dystrophie sont le résultat de mutation monogénique qui suivent les loi mendélienne. Ces mutation se traduit par un spectre de dysfonctionnement visuel qui se chevauchent, avec différents phénotype d'apparition, de gravité, de présentation et d'évolution. Elle représentent un groupe très hétérogène au plan clinique, génétique et moléculaire, mais qui conduit toujours au dysfonctionnement puis à la mort des photorécepteur.[36]

Cliniquement, dans la plupart des DRH, des dépôt pigmenté apparaissent progressivement, secondaire aux modification de l'EPR, eux-mêmes secondaire à la mort des photorécepteur. La localisation des anomalies permet de distinguer les « rétinite pigmentaire », mieux dénommée dystrophie rétinienne bâtonnets-cônes, où l'atteinte débute par les bâtonnets, avec typiquement au début des anomalies pigmentaire périphérique, des dystrophie cônes-bâtonnets, où les première lésion sont situées au niveau de la macula. Cette dichotomie bâtonnets-cônes / cônes-bâtonnets est essentielle, car elle rend compte de la présentation clinique et du pronostic. Il faut ici citer l'existence de

« dystrophies des cônes », qui ne semblent pas évoluer vers une atteinte des bâtonnets ; tandis qu'il n'existe pas de dystrophies rétiniennes connues qui resteraient cantonnées à une atteinte des bâtonnets sans finalement affecter les cônes.

Etablir une classification exhaustive des DRH est difficile. Hamel et al.[44] proposent de distinguer plusieurs groupes au sein des DRH qui peuvent être définis selon l'âge d'apparition de la dystrophie ainsi que du type de cellules rétiniennes préférentiellement atteintes (Figure 15), et du caractère syndromique ou non.

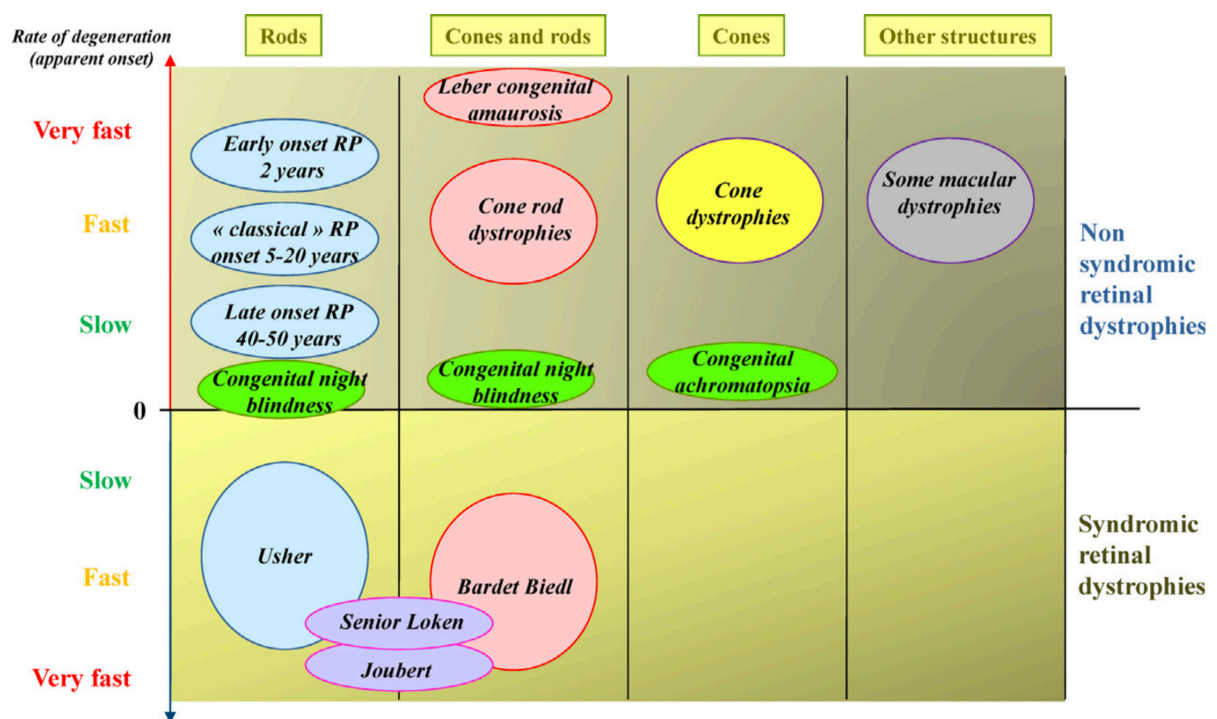


Figure 15 : Classification des DRH en fonction du type de photorécepteurs touchés, de l'âge d'apparition et du caractère syndromique ou non de la maladie.[44]

Chez le petit enfant, la classification est encore plus difficile, car les DRH restent un groupe très hétérogène, alors que l'examen clinique est souvent plus difficile. L'amaurose congénitale de Leber répond à une définition précise. L'ACL est la dystrophie rétinienne la plus précoce et la plus sévère puisqu'elle est responsable d'une malvoyance néonatale. Elle se caractérise par une déficience visuelle apparue dès la naissance, un nystagmus de type

INS et un ERG non discernable du bruit de fond. Une grande hétérogénéité clinique et génétique existe cependant au sein de ce sous-groupe.[3]

Certains continuent d'utiliser ce terme pour désigner dans leur globalité l'ensemble des DRH à début précoce, même lorsque celles-ci ne remplissent pas tous les critères pourtant bien définis, de l'ACL.[7,11] Des enfants sans nystagmus, ou avec des réponses enregistrables à l'ERG sont souvent qualifiés comme présentant une ACL dans la littérature scientifique. C'est pourquoi depuis 1985, certains auteurs cherchent à distinguer ces formes atténuées, en pensant qu'elles représentent peut-être un spectre au pronostic moins mauvais que les ACL. En l'absence de consensus, ce concept assez récent et débattu s'est développé sous différents termes :

- Foxman et al.[9] utilisent le terme de *Juvenile RP* en 1985 pour désigner ces DRH avec des symptômes visuels apparaissant entre 6 mois et 2 ans et un ERG sévèrement altéré majoritairement sur les bâtonnets.
- Hamel et al.[44] semblent décrire la même chose avec la dénomination « *Early onset RP* » (Figure 15).
- Kumaran et al. appellent *Early Onset Severe Retinal Dystrophies* (EOSRD) les dystrophies rétiniennes dont la déficience visuelle n'est pas congénitale mais apparaît au cours des 5 premières années de vie, avec un ERG enregistrable mais sévèrement altéré.
- Weleber et al.[45] utilisent le terme *Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy* (SECORD) pour désigner une atteinte rétinienne du jeune enfant, avec héméralopie et atteinte variable de la vision centrale, associée à un ERG très altéré mais enregistrable.
- Gu et al.[10] désignent par *autosomal recessive Childhood Onset Severe Retinal dystrophy* (arCRSD) un groupe hétérogène regroupant les termes de *Juvenile RP* et d'ACL.

Comme l'ont souligné Lorenz et al.[46], la multiplication de ces termes ne permet cependant pas de classer toutes les variétés de DRH à début précoce, chaque terme s'attachant à définir un phénotype précis non transposable à des patients ayant par exemple des variants

généétiques différents. Ils échouent par exemple à distinguer les DRH de type cônes-bâtonnets, ou celles dont les symptômes apparaissent au cours des 6 premiers mois. La plupart de ces formes frontières présentent un nystagmus pendulaire du nourrisson à l'examen clinique, bien discernable cliniquement du nystagmus type INS des ACL. Nous dénommerons dans ce travail par le terme « dystrophie rétinienne sévère à début précoce » (DRSP), les formes frontières de DRH à début précoce. Elles se distinguent de l'ACL par :

- des premiers signes cliniques moins sévères et/ou plus tardifs,
- un nystagmus purement pendulaire du nourrisson et non pas un nystagmus de type INS,
- une altération sévère de l'ERG global, avec toutefois des réponses discernables du bruit de fond.

A ce jour, l'ACL et les DRSP se transmettent dans 95% des cas comme un caractère autosomique récessif.[3] Une classification basée sur les gènes responsables est difficile, un gène pouvant être impliqué dans différentes formes de dystrophies rétiniennes. Par exemple, une mutation dans le gène RPE65 peut être responsable d'une amaurose congénitale de Leber, d'une dystrophie rétinienne sévère à début précoce ou bien d'une rétinite pigmentaire ; il y a un chevauchement important entre les causes génétiques des tableaux d'ACL et de DRSP.[47]

En 1995 était découvert le premier gène responsable de l'ACL.[16] En 2005 7 gènes étaient identifiés comme responsables de la maladie,[3] et ce sont à présent des mutations dans 25 gènes qui ont été repérées comme étant responsables du phénotype LCA/EOSRD. Cette pathologie, initialement réputée comme une affection très homogène, fait montre d'une hétérogénéité génétique extrême.[48] Cependant, certains gènes sont responsables de dystrophies de type « cônes-bâtonnets » : GUCY2D, AILP1 et RPGRIP1, alors que d'autres sont responsables d'un phénotype « bâtonnets-cônes » : RPE65 , CRB1 , TULP1 et les très rares cas de mutants CRX.[3] Aussi, certains gènes sont plus fréquemment associés à l'ACL, par exemple GUCY2D, NMNAT1, CEP290 et AIPL1, alors que des mutations dans d'autres gènes, dont RPE65, LRAT et RDH12, entraînent plus fréquemment un phénotype de DRSP.[6] Le tableau 1 présente les 25 gènes impliqués dans les ACL et DRSP.[17]



Gène	fréquence	ACL	DRSP	Mode de transmission
ALMS1	?	✗	✓ [49]	Récessif
AIPL1	<5%	✓ [50]	✗	Récessif
CABP4	?	✓ [51]	✗	Récessif
CEP290	15-20%	✓	✗	Récessif
CLUAP1	? (souris)	✗	✗	Récessif
CRB1	10%	✓	✓	Récessif
CRX	1%	✓ [52]	✓ [3]	Dominant
DTHD1	?	✓ [53]	✗	Récessif
GDF6	?	✓ [54]	✗	Récessif
GUCY2D	10-20%	✓ [3]	✗	Récessif
1FT140	?	✓ [55]	✗	Récessif
IMPDH1	5%	✓ [56]	✗	Dominant
IQCB1	?	✓ [57]	✗	Récessif
KCNJ13	?	✓ [58]	✗	Récessif
LCA5	1-2%	✓ [59]	✗	Récessif
LRAT	<1%	✗	✓ [60]	Récessif
NMNAT1	?	✓ [61]	✓	Récessif
OTX2	?	✗	✓ [62]	Dominant
RD3	<1%	✓ [63]	✗	Récessif
RDH12	10%	✓ [17]	✓	Récessif
RPE65	(-10%	✓ [3]	✓ [17]	Récessif
RPGRIP1	5%	✓ [64]	✗	Récessif
PRPH2	?	✓ [65]	✓	Récessif
SPATA7	3%	✓ [66]	✓	Récessif
TULP1	<1%	✓ [67]	✓	Récessif

Tableau 1 : Gènes connus impliqués dans les ACL et les DRSP. Adapté de [17]

## 5. Conséquences sur les fonctions rétiniennes

Les gènes impliqués dans les DRSP ont démontré qu'ils codent pour des protéines ayant diverses fonctions rétiniennes indispensables à la vision (Figure 16):[68]

- Le transport ciliaire. Les cils sont des prolongements minces, longitudinaux, à base de microtubules qui s'étendent à partir de la surface de la plupart des cellules de mammifères et varient en forme et en taille selon le type de cellule. Étant donné que les cils sont ubiquitaires dans l'organisme, les mutations dans les gènes codant les protéines ciliaires peuvent entraîner des maladies appelées ciliopathies, qui impliquent le plus souvent une association syndromique avec de multiples organes et processus cellulaires affectés. Dans les photorécepteurs, le cil fait le lien entre les segments internes et externes. Le segment externe est la structure dans laquelle se produit la phototransduction, alors que tous les composants nécessaires à ces processus sont synthétisés et pré-assemblés dans les segments internes. Le transport ciliaire est donc essentiel au bon fonctionnement du photorécepteur. De nombreux gènes impliqués dans le transport, la fonction et la structure ciliaire ont été décrits comme responsables de DRSP : TULP1, CEP290 (=NPHP6 =BBS14), RPGRIP1, LCA5, SPATA7, CLUAP1, IQB1, IFT140, ALMS1.
- La phototransduction. La voie de phototransduction est une cascade de réactions successives déclenchées par l'excitation d'une opsine (famille de protéines capables de réagir à une stimulation lumineuse) par un photon, résultant en un signal électrique qui est transmis par le nerf optique au cortex visuel et conduisant à la perception d'une image. Cette cascade est largement similaire entre les cônes et les bâtonnets, avec de légères différences dues à leurs fonctions différentes en conditions scotopiques ou photopiques. Dans les bâtonnets, la rhodopsine (constituée d'une opsine et du 11-cis-rétinal) se transforme en tout-trans rétinal après avoir capturé un photon. Le processus de phototransduction aboutit à une hyperpolarisation de la membrane plasmique en raison d'une forte diminution de la concentration intracellulaire en calcium ; celle-ci est responsable d'une diminution de la libération du glutamate au niveau de la synapse du photorécepteur. Plusieurs

gènes impliqués dans les DRSP sont impliqués dans cette cascade ou dans son processus de réinitialisation : GUCY2D, AIPL1, RD3.[36]

- Le cycle visuel des rétinoïdes. Le dérivé de vitamine A 11-cis-retinal est un composant essentiel de la cascade de phototransduction. La vitamine A (tout-trans-rétinol) est absorbée par le sang, pénètre dans l'EPR et est convertie en 11-cis-retinal. Le cycle visuel est un processus complexe dont le but est la régénération du 11 cis-rétinal à partir du tout-trans-rétinal, produit final de la cascade de phototransduction. Les gènes responsables de DRSP impliqués dans ce cycle sont RDH12, LRAT, RPE65.[36]
- La morphogénèse du photorécepteur. Par exemple, la protéine CRB1 participe à la formation de la membrane limitante externe et pourrait avoir un rôle dans le développement de la rétine.[6] Les autres gènes impliqués responsables de DRSP sont CRX et GFD6.

La dégénérescence du couple photorécepteurs/cellules de l'EPR est à l'origine de dépôts pigmentaires et de signes cliniques ophtalmologiques tels qu'une diminution de la vision en condition de lumière de faible intensité (« héméralopie ») et une diminution du champ visuel périphérique qui entrave les activités quotidiennes (par exemple, la perception des mouvements) lorsque le système des bâtonnets souffre. Lors d'une atteinte des cônes, une altération de la vision centrale avec diminution de l'acuité visuelle (difficultés de lecture) peut survenir plus ou moins rapidement et être associée à un trouble de la vision des couleurs et une photophobie.[6]

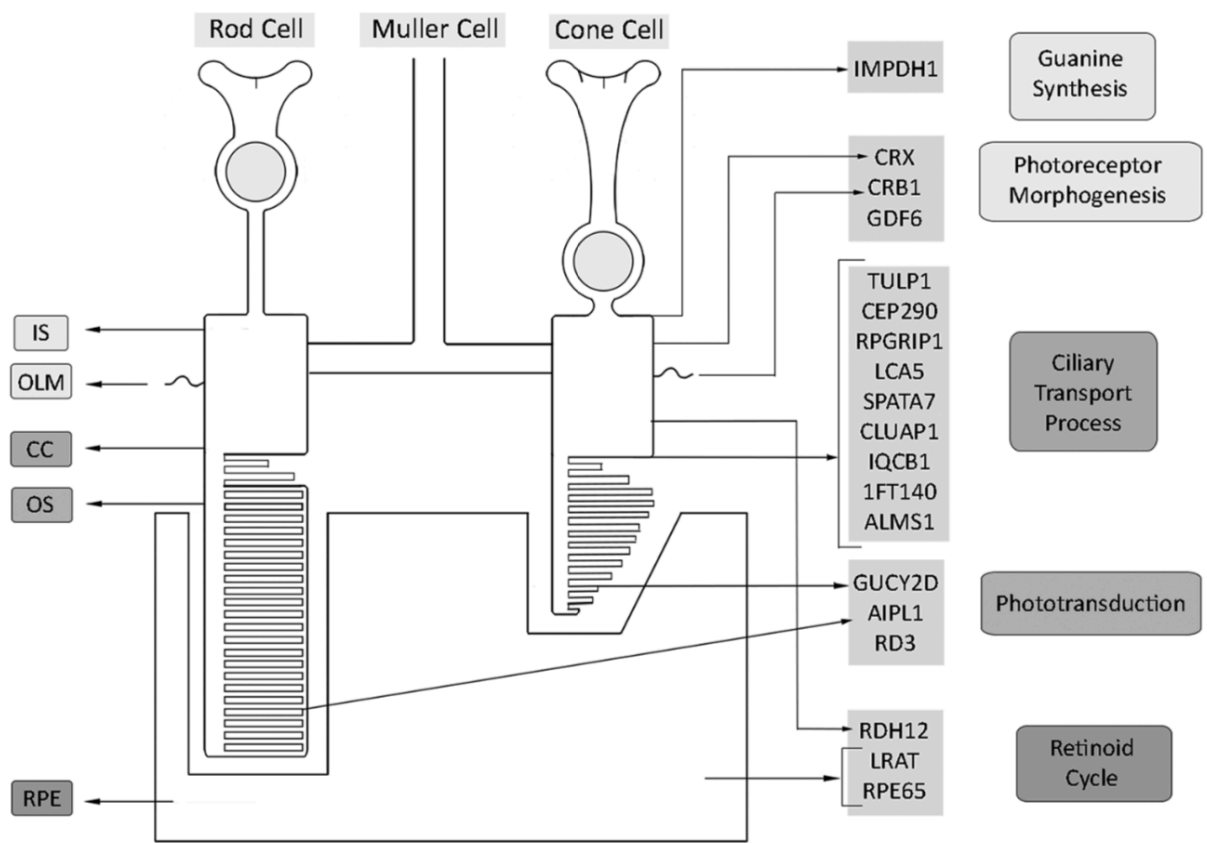


Figure 16 : Représentation spatiale des gènes impliqués dans les EOSRD/LCA, en rapport avec leurs différentes fonctions supposées.[6]

## 6. Place des dysfonctions stationnaires de la rétine

En dehors des DRH, une malvoyance congénitale peut orienter vers des dysfonctions stationnaires de la rétine, groupe hétérogène de pathologies non évolutives, regroupant les syndromes de dysfonction des cônes et les héméralopies congénitales essentielles « *congenital stationary night blindness* » (CSNB). Ces deux diagnostics sont régulièrement cités comme diagnostic différentiel des dystrophies rétiniennes à début précoce.[17]

Les syndromes de dysfonction des cônes regroupent l'achromatopsie congénitale complète, incomplète, le monochromatisme à cônes S, la maladie de Bornholm. La plus classiquement décrite est l'achromatopsie complète.

### ***L'achromatopsie congénitale:***

L'achromatopsie est une maladie rare dont la prévalence est estimée à moins de 1/30 000. La consanguinité parentale est courante dans certaines régions géographiques : sur l'île de Pingelap dans l'est des îles Caroline en Micronésie, la prévalence de l'achromatopsie est de 4 à 10%, secondaire à une mutation dans CNGB3.

L'achromatopsie congénitale se caractérise par une acuité visuelle réduite, un nystagmus pendulaire, une photophobie, un petit scotome central, une fixation excentrique et une difficulté plus ou moins complète à discriminer des couleurs. Ces individus présentent une altération de la discrimination des couleurs le long des trois axes de vision des couleurs correspondant aux trois classes de cônes. La plupart des individus souffrent d'achromatopsie complète (*rod monochromatism*), avec une absence totale de fonctionnement des trois types de cônes. Rarement, les individus présentent une achromatopsie incomplète, dans laquelle un ou plusieurs types de cônes peuvent fonctionner partiellement. Les manifestations sont semblables à celles des personnes atteintes d'achromatopsie complète, mais généralement moins graves.

L'hypermétropie est fréquente dans l'achromatopsie. Le nystagmus se développe au cours des premières semaines après la naissance, et est accompagné d'une photophobie importante dans la grande majorité des cas. La meilleure acuité visuelle varie selon la gravité

de la maladie entre 20/200 ou moins dans l'achromatopsie complète et 20/80 dans l'achromatopsie partielle. L'acuité visuelle est habituellement stable avec le temps. Bien que le fond d'œil soit habituellement normal, des changements maculaires et un rétrécissement des vaisseaux peuvent être présents chez certaines personnes atteintes. L'OCT maculaire met en évidence les remaniements des segments externes fovéolaires.[69] Elle peut montrer des changements maculaires évolutifs.[70]

Le mode de transmission est autosomique récessif. L'identification des variants pathogènes bi-alléliques dans CNGB3 (60% des patients européens), CNGA3 (80% des patients israéliens, palestiniens, chinois), ATF6, GNAT2, PDE6C ou PDE6H confirment le diagnostic clinique. Le gène en cause n'est pas retrouvé dans 10 à 25% des cas.

### ***Les héméralopies congénitales essentielles (CSNB) :***

Les héméralopies congénitales essentielles se caractérisent par une acuité visuelle basse stable dans le temps, entre 20/30 à 20/200, une héméralopie (cécité nocturne) plus ou moins marquée, parfois absente, une erreur réfractive, le plus souvent située entre -0,25 dioptries à  $\geq -10,00$  D, une photophobie variable. Un nystagmus est présent, associé à un strabisme dans 50 à 70% des cas. La vision des couleurs et le fond d'œil sont normaux. L'ERG permet de différencier une CSNB de type 1 (dite « complète ») ou de type 2 (« incomplète »).[71]

Les modes de transmission principaux sont liés à l'X ou autosomiques récessifs. Parmi les formes liées à l'X, l'identification d'une variante pathogène hémizygote dans CACNA1F ou NYX par des tests de génétique moléculaire peut confirmer le diagnostic si les caractéristiques cliniques ne sont pas concluantes. Les résultats de l'ERG orientent la réalisation des tests génétiques puisque une mutation dans le gène NYX (45%) va être responsable d'une forme complète de CSNB, alors qu'une mutation dans CACNA1F (55%) est responsable des formes incomplètes de CSNB liées à l'X. Le diagnostic de CSNB lié au chromosome X peut être établi chez une fille, avec des résultats ERG suggérant une CSNB liée au chromosome X et l'identification d'un variant pathogène hétérozygote ou bi-allélique dans CACNA1F ou NYX par test de génétique moléculaire.[71] Parmi les formes récessives

autosomiques, les principaux gènes impliqués sont GRM6, TRPM1, GPR179, LRIT3 pour les formes de type 1; les types 2 sont plus rarement secondaires à des mutations récessives (rarement, CABP4, voire CACNA2D4).[72]

### **III. ÉTUDE : LES DYSTROPHIES RETINIENNES SEVERES A DEBUT PRECOCE**

#### **A. Objectif de l'étude**

L'objectif de l'étude était de définir les caractéristiques d'une série homogène de patients regroupés sous le terme de « Dystrophie rétinienne sévère à début précoce » (DRSP). Ce groupe se distingue de l'ACL car

- le début de la pathologie est non congénital,
- le nystagmus est strictement pendulaire,
- l'altération de l'ERG est sévère mais avec des réponses présentes.

Leurs caractéristiques étaient comparées aux autres patients présentant l'association d'un nystagmus pendulaire de l'enfant et d'une pathologie rétinienne.

#### **B. Méthodes**

Nous avons rétrospectivement étudié tous les dossiers de nourrissons porteurs d'un nystagmus strictement pendulaire, examinés entre septembre 2017 et janvier 2019 dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital Necker-Enfants Malades, et qui présentaient une anomalie de l'ERG global.

Pour être inclus, les enfants devaient avoir bénéficié à la fois d'un enregistrement oculomoteur et d'un ERG interprétable. L'enregistrement oculomoteur permettait d'authentifier les données de l'examen clinique : le nystagmus est purement pendulaire et répond à la définition d'un nystagmus pendulaire du nourrisson. L'ERG global réalisé selon le protocole ISCEV étudiait la fonction rétinienne et recherchait une dysfonction rétinienne, c'est-à-dire une altération des réponses du système scotopique et/ou photopique, qui



orienterait sur l'étiologie rétinienne au nystagmus pendulaire du nourrisson. Il permettait de séparer les patients en trois groupes : les enfants porteurs d'une dystrophie rétinienne, les enfants porteurs d'une héméralopie congénitale essentielle (*Congenital Stationary night Blindness* (CSNB)) et les enfants porteurs d'un syndrome de dysfonction des cônes (SDC).

Étaient exclus : les patients présentant un syndrome du nystagmus précoce (INS), un nystagmus purement vertical ou une autre pathologie pouvant expliquer la présence d'un nystagmus pendulaire du nourrisson. Dans le cadre d'un protocole de service, une IRM était systématiquement réalisée devant tout nystagmus pendulaire de l'enfant afin d'éliminer une cause neurologique sous-jacente. Si le nystagmus pouvait être imputable à une anomalie cérébrale, l'enfant était exclu de l'étude.

Les données collectées comprenaient le sexe, l'âge à la découverte du nystagmus, son association à un nystagmus du chef, la présence d'un torticolis, la présence d'un strabisme associé. Les caractéristiques du nystagmus étaient étudiées : son caractère intermittent ou permanent, son caractère dissocié, conjugué, son amplitude et sa fréquence.

Les mesures d'acuité visuelle corrigée monoculaire droite et monoculaire gauche et les mesures d'erreur réfractive les plus récentes (après cycloplégie) étaient collectées. La présence d'une photophobie ou d'une héméralopie (se manifestant le plus souvent comme une peur du noir chez le petit enfant) étaient recherchés. L'aspect du fond d'œil au cours des différents examens, et les résultats des examens complémentaires disponibles (OCT maculaire, autofluorescence, imagerie ultra grand champ) étaient récupérés.

Une association syndromique était recherchée. Les résultats des recherches génétiques ayant abouti étaient collectés.

### **Réalisation des enregistrements oculomoteurs :**

Les enregistrements oculomoteurs étaient réalisés avec l'EyeFant\* (Ober consulting, Pologne). Cet appareil ultra-portable a été conçu pour enregistrer les mouvements oculomoteurs des nourrissons et jeunes enfants. L'appareil enregistre les deux yeux simultanément dans les plans horizontaux et verticaux de l'espace, sur une amplitude

horizontale maximale de  $\pm 35^\circ$  et de  $\pm 20^\circ$  verticalement. La fréquence d'échantillonnage est de 1000Hz, la résolution spatiale de 1 minute d'arc. Au moins 3 minutes effectives d'enregistrement pour chaque enfant ont été analysées. L'enfant était en position assise, si besoin aidé par ses parents, et son attention était attirée par une mire colorée pour maintenir son regard en position primaire ou dans une position élicitant le nystagmus. L'enregistrement oculographique était couplé à un enregistrement vidéo. Tous les enregistrements oculomoteurs réalisés pour chaque enfant ont été analysés.

Les signaux du mouvement du nystagmus ont ensuite été analysés à l'aide des outils traditionnels de traitement du signal. La fréquence du nystagmus a été estimée en utilisant le maximum du corrélogramme pour les signaux enregistrés. Le retard de phase mesuré entre les deux yeux renseignait sur la conjugaison du nystagmus : le nystagmus a été classé comme conjugué (mouvement des deux yeux toujours en phase, défini par une différence de phase inférieure à  $20^\circ$  entre les deux yeux), dysconjugué avec une opposition de phase de  $180^\circ (\pm 20^\circ)$  ou comme étant variablement dysconjugué si la phase était variable entre les deux yeux. Plusieurs échantillons ( $>5$ ) étaient nécessaires pour conclure à l'absence de variation de phase. L'âge à la réalisation de l'enregistrement était renseigné. Étant donné que la plupart de la population incluse avait moins de trois ans, aucune procédure d'étalonnage dans l'espace n'était le plus souvent possible avec cet appareil, et les mesures d'amplitude étaient donc effectuées à partir des enregistrements vidéo.

Le représentant légal de chaque enfant inclus avait signé un consentement de droit à l'image.

### ***Analyse statistique :***

Les variables catégorielles étaient exprimées en  $n$  (%) et les variables continues comme moyenne  $\pm$  écart-type ou médiane (écart inter-quartile) quand approprié. Les données des enfants étaient comparées par un test exact de Fisher pour les variables catégorielles et par un test ANOVA ou de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables continues. Pour toutes les analyses, les tests étaient bilatéraux, et les résultats étaient

considérés comme significatifs lorsque les valeurs du test étaient inférieures à  $p < 0,05$ . Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4 ; SAS institute, Inc., Cary, NC, USA).

## C. Résultats

Sur la période d'inclusion, 79 enfants présentaient un nystagmus dont les caractéristiques correspondaient à un nystagmus pendulaire du nourrisson. Parmi eux, 32 enfants (40,5%) avaient une dysfonction rétinienne confirmée par l'ERG (Figure 17). Il y avait 13 filles (41%) et 19 garçons. L'âge moyen à la dernière visite était de 5,3 +/- 2,7 ans (Tableau 2).

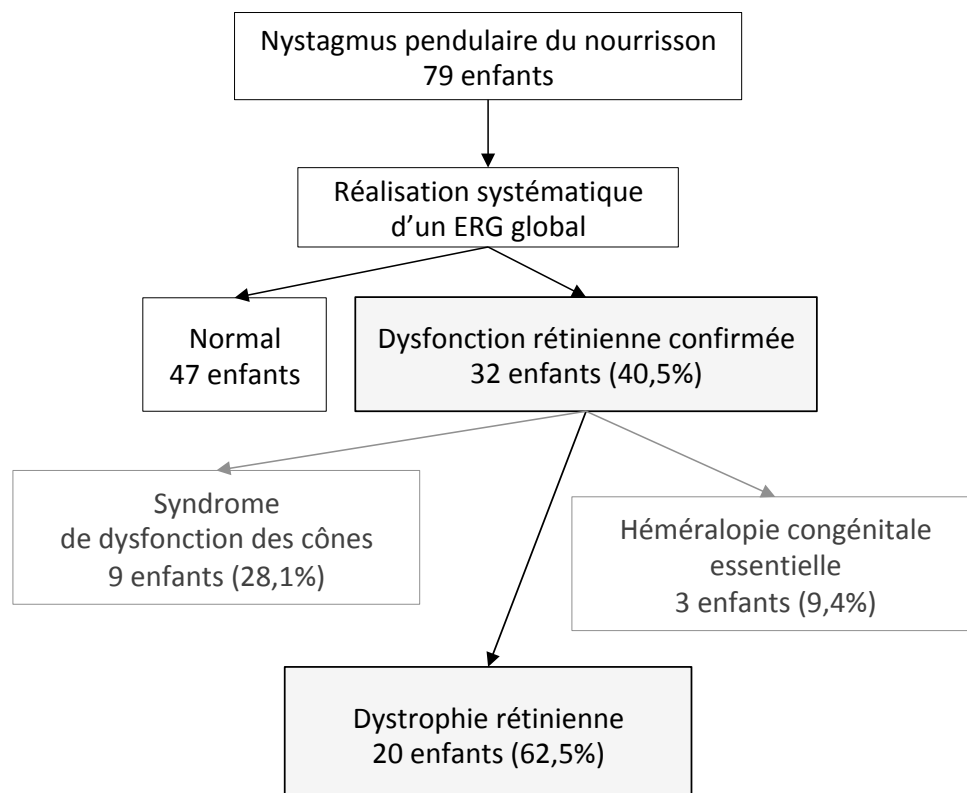


Figure 17 : Diagramme de flux.

## 1. ERG global

Sur les bases de l'interprétation de l'ERG global, 20 enfants (62,5%) étaient diagnostiqués comme porteurs d'une dystrophie rétinienne, tandis que 12 enfants (37,5%) présentaient une dysfonction stationnaire de la rétine. Parmi ces 12 enfants, 9 présentaient un syndrome de dysfonction des cônes tandis que 3 enfants présentaient une héméralopie congénitale essentielle. Le syndrome de dysfonction des cônes était lié à une achromatopsie complète dans 7 cas, à une oligocône trichromatie dans 1 cas, à un monochromatisme à cône S dans 1 cas. Les caractéristiques détaillées des patients sont visibles en annexe (Tableaux 4, 5, 6).

Parmi les 20 enfants présentant une dystrophie rétinienne, les résultats de l'ERG global associés à l'étude des caractéristiques cliniques des patients,[73] concluaient que la dystrophie était de type dystrophie cônes-bâtonnets dans 9 cas (45% des dystrophies rétiniennes), et de type bâtonnets-cônes dans 9 cas (45%). Pour 2 patients, l'ERG était en faveur d'une *Cone dystrophy with supernormal rod responses*. Aucun des patients ne présentait d'ERG avec des réponses indiscernables du bruit de fond. Pour six patients sur les 20 qui présentaient une dystrophie rétinienne, il s'agissait *a posteriori* d'une forme syndromique.

## 2. Caractéristiques du nystagmus

L'âge moyen à l'apparition du nystagmus pendulaire était de 5,5 +/- 5,6 mois (min = 1 mois, max = 24 mois). Il paraissait plus élevé dans le groupe dystrophie rétinienne (7,8 mois +/- 7,5 mois) que dans les autres groupes (groupe CSNB = 5,0 +/- 2,0 mois ( $p = 1,00$ ), groupe SDC = 2,9 +/- 1,2 mois ( $p = 0,06$ )), sans différence significative. Pour les patients du groupe SDC, le nystagmus ne débutait jamais après 4 mois (Tableaux 2 & 6) (Figure 18a).

L'étude des enregistrements oculomoteurs permettait d'étudier les caractéristiques du nystagmus : la fréquence moyenne du nystagmus était de 6,2 +/- 1,6 Hz (groupe dystrophie rétinienne = 6,6 +/- 1,6 Hz ; groupe CSNB = 4,3 +/- 0,7 Hz ; groupe SDC = 5,7 +/- 1,6 Hz,

p=0,19). Au cours de l'enregistrement, la fréquence du nystagmus pouvait varier et la mesure était alors effectuée sur la moyenne de la fréquence de chaque patient. Le nystagmus paraissait dissocié chez 18/32 patients (56,3%), au point d'être strictement monoculaire chez un patient (patient #23) (donnée confirmée par l'enregistrement oculomoteur). Les données sur la conjugaison des deux yeux montraient : une phase variable entre les 2 yeux pour 25 cas, une stricte opposition de phase dans 3 cas, une conjugaison stricte des deux yeux dans 4 cas, sans différence significative entre les groupes (Figure 19). L'amplitude du nystagmus était toujours très faible < 13°. Dans 8 cas, il existait un nystagmus du chef associé (25%), sans différence significative entre les différents groupes (p=0,47). Un strabisme était noté chez 17 des 32 patients (50%), majoritairement dans le groupe dystrophie rétinienne (p=0,28). Un torticolis était présent pour 7 patients (22%) (Tableau 2).

	Série complète 32 enfants	Dystrophie rétinienne 20 enfants (62,5%)	CSNB 3 enfants (9,4%)	Syndromes de dysfonction des cônes 9 enfants (28,1%)	P value		
					P value Dystrophie rétinienne - CSNB	P value Dystrophie rétinienne - SDC	P value CSNB - SDC
Sexe ratio H/F (% H)	19/13 (59,4%)	11/9 (55,0%)	3/0 (100%)	5/4 (55,6%)	0,48		
Age à l'examen	5,3 + 2,7 ans	5,2 +/- 2,9	4,4+/-3,8	5,7 +/- 2,2	0,77		
Fréquence du nystagmus	6,2 +/- 1,6	6,6+/-1,6	4,3+/-0,7	5,7+/- 1,6	0,12	0,19 0,10	1,00
Age à l'apparition du nystagmus	5,5+/- 5,6 mois	7,8 +/- 7,5	5,0+/-2,0	2,9 +/- 1,2	1,00	0,14 0,06	0,10
Nystagmus dissocié	18/32 (56,3%)	11/20 (55,0%)	2/3 (66,7%)	5/9 (55,6%)	1,00		
Conjugaison stricte	4/32 (12,5%)	3/20 (15,0%)	0/3 (0,0%)	1/9 (11,1%)	0,64		
Dodelinement de la tête	8/32 (25,0%)	6/20 (30,0%)	1/3 (33,3%)	1/9 (11,1%)	0,47		
Torticolis (nb)	7/32 (21,9%)	5/20 (25,0%)	0/3	2/9 (22,2%)	1,00		
Strabisme (nb)	17/32	13/20 (65,0%)	1/3 (33,3%)	3/9 (33,3%)	0,28		
AV (LogMAR)	0,81 +/- 0,30	0,71 +/- 0,24	0,43 +/- 0,14	1,02 + 0,24	0,04	< 0,01 < 0,01	< 0,01
Présence d'une photophobie (nb)	13/32 (40,6%)	5/20 (25,0%)	0/3 (0,0%)	8/9 (88,9%)	0,33	< 0,01 < 0,01	< 0,01
Présence d'une héméralopie (nb)	2/32 (6,25%)	2/20 (10,0%)	0/3 (0,0%)	0/9 (0,0%)	1,00		

SDC = syndrome de dysfonction des cônes ; CSNB = Congenital Stationary Night Blindness

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la série des patients porteurs d'un nystagmus pendulaire du nourrisson et d'une dysfonction rétinienne à l'ERG global.

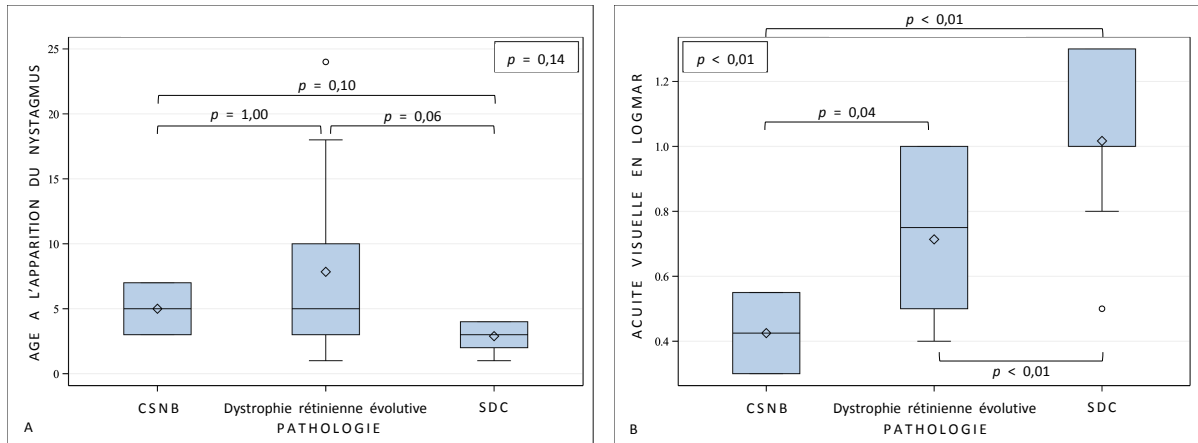


Figure 18 : Boxplots représentant la dispersion des données dans chaque série. A. Age à l'apparition du nystagmus en mois. B. Acuité visuelle en LogMAR.

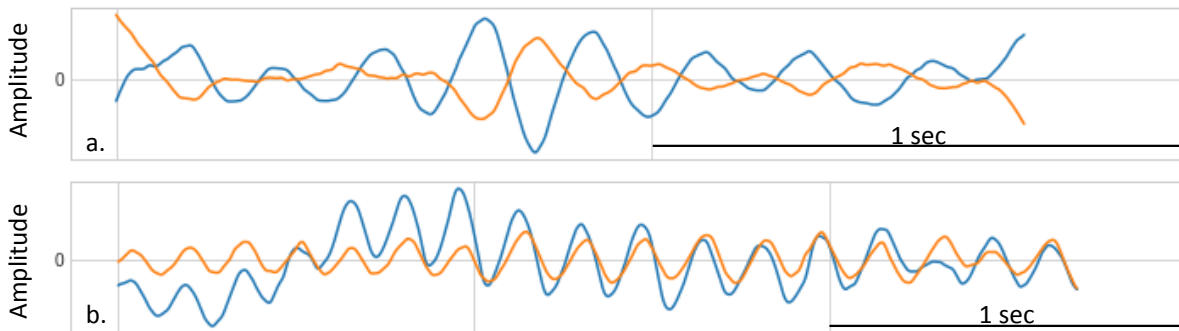


Figure 19 : Tracés oculomoteurs horizontaux a. d'un nystagmus pendulaire dissocié, en opposition de phase (patient #7), et b. dissocié, strictement conjugué (patient #6). Le tracé orange correspond à l'œil droit, le tracé bleu à l'œil gauche. Une déflexion vers le haut indique un mouvement vers la droite, une déflexion vers le bas un mouvement vers la gauche.

### 3. Caractéristiques cliniques

Sur le plan sensoriel, les mesures d'acuité visuelle étaient issues du dernier examen du patient et étaient disponibles pour 22 patients : 11 enfants du groupe dystrophie rétinienne, 2 du groupe CSNB et 9 du groupe SDC. Dans le groupe DRSP, l'acuité visuelle moyenne était de  $0,71 \pm 0,24$  LogMAR (min = 0,4, max = 1,0 LogMAR), correspondant à une acuité visuelle moyenne de 2/10e. Elle était significativement différente de l'acuité visuelle moyenne du groupe CSNB qui bénéficiait des meilleures acuités visuelles ( $0,43 \pm 0,14$  LogMAR, équivalent 4/10e) (min = 0,3, max = 0,55 LogMAR) tandis que les moins bonnes

acuités visuelles étaient obtenues chez les sujets du groupe SDC (LogMAR = 1,02 +/- 0,24, équivalent 1/10e) (min = 0,5, max = 1,3 LogMAR) (Figure 18b). Aucun des patients de la série ne présentait de signe de Franceschetti. A propos de l'erreur réfractive, elle variait de -7,00D à +9,00D dans le groupe EOSRD, de -8,00D à -5,00D dans le groupe CSNB, de -8,00D à +5,50D dans le groupe SDC (Figure 20). Une photophobie existait pour 13/32 enfants (40,6%) : le groupe SDC présentait significativement plus de photophobie (8/9 enfants, 88,9%) que le groupe CSNB (0/3 patients,  $p < 0,01$ ) et que le groupe dystrophie rétinienne (5/20 enfants (25,0%),  $p < 0,01$ ). La photophobie pouvait parfois n'apparaître que secondairement, à partir de l'âge d'un an. Une héméralopie n'était retrouvée que dans le groupe dystrophie rétinienne évolutive (2/20 enfants (10,0%)), et toujours associée au phénotype dystrophie bâtonnets-cônes (Tableau 2).

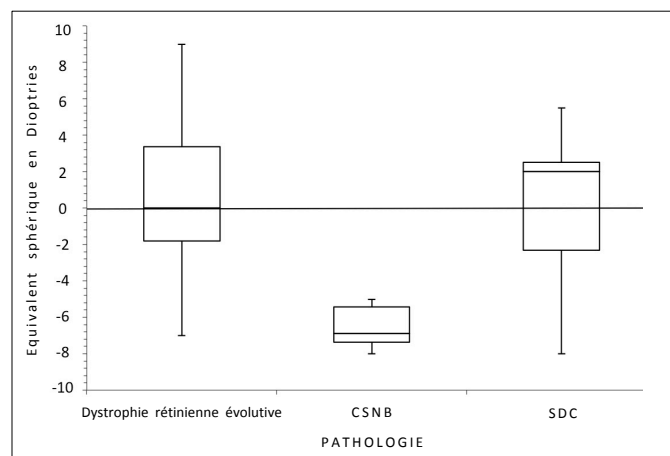


Figure 20 : Boxplots représentant la dispersion des équivalents sphériques sous cycloplégie au sein de chaque série.

Au sein du groupe dystrophie rétinienne évolutive, l'aspect du fond d'œil restait normal pour 12 enfants tout au long du suivi (60%), avec un âge moyen au dernier examen de 5,2 +/- 2,9 ans (min = 6 mois, max = 11 ans). Pour 2 enfants (10%), le fond d'œil apparaissant initialement normal est devenu anormal au cours du suivi – dans un cas à 2 ans ½ et dans l'autre cas à 9 ans. Enfin, pour les 6 autres enfants (30%), le fond d'œil a été vu pathologique dès le premier examen survenant à 2,3 +/- 1,4 ans (min = 1 an, max = 4 ans). Les anomalies du fond d'œil pouvaient retrouver une papille pâle, un réseau artériel grêle, plus rarement des mottes pigmentées périphériques, une pigmentation périphérique

anormale, un pseudo colobome maculaire. L'aspect du fond d'œil dans le groupe SDC et CSNB était toujours normal au dernier examen (Tableaux 4, 5, 6).

#### 4. Bilan paraclinique

Une imagerie OCT interprétable était disponible pour 15 patients atteints de DRSP : l'OCT avait en moyenne été réalisé à l'âge de 4,9 +/- 1,7 ans (min = 3 ans, max = 9 ans). Dans 2 cas (13,3%), l'architecture fovéolaire sur l'OCT paraissait totalement conservée (OCT réalisés à l'âge de 4 et 5 ans). Dans un de ces deux cas, l'ellipsoïde apparaissait pathologique en dehors de l'aire fovéolaire. Dans 4 autres cas (26,7%), l'architecture rétinienne était globalement conservée sans interruption de la ligne des photorécepteurs, mais un subtil épaissement de l'*ellipsoid zone* (EZ), apparaissant plus floue et hyper-réfléctive, était visible (âge moyen à la réalisation de l'OCT = 5,2 ans, min = 3 ans, max = 7 ans). Enfin, dans les 9 cas restants (60,0%), une interruption de la ligne ellipsoïde visible sur l'OCT, même si elle pouvait apparaître discrète, semblait déjà révéler des modifications de l'architecture rétinienne (âge moyen à la réalisation de l'OCT = 4,6 +/- 2,2 ans, min = 3 ans, max = 9 ans) (Figure 21). Dans le groupe SDC, un OCT maculaire interprétable était disponible pour 7 patients, réalisé à un âge moyen de 6,0 +/- 1,1 ans. Il retrouvait dans 3 cas, un aspect caractéristique d'émiettement brutal de la ligne ellipsoïde au niveau fovéal.[70] Dans 3 cas, un épaissement avec hyper-réfléctivité de l'EZ. Dans 1 cas, l'OCT maculaire paraissait normal. L'OCT maculaire dans le groupe CSNB apparaissait toujours normal.



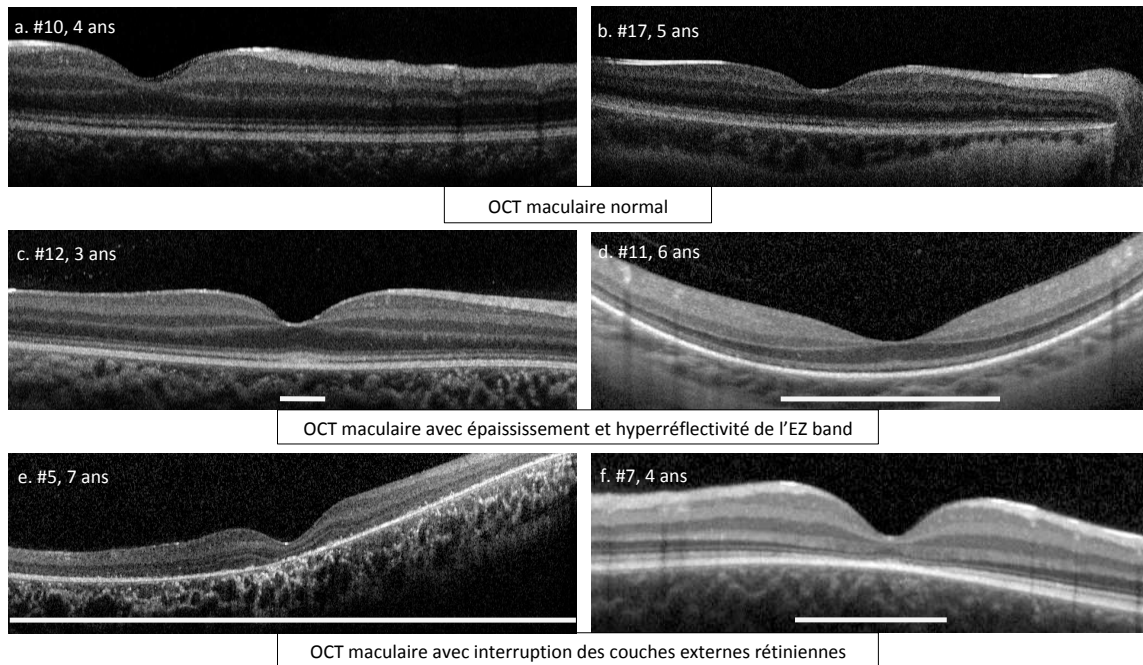


Figure 21 : Les différents aspects retrouvés à l'OCT dans le groupe des dystrophies rétiniennes de notre série. a. et b. Aspect normal du profil fovéolaire et des couches rétiniennes externes fovéolaires. Pour b. l'EZ extrafovéolaire apparaît émiétée en extrafovéolaire, concordant avec le tableau de dystrophie bâtonnets-cônes du patient. c. et d. Epaissement et hyper-réflexivité de l'EZ. La ligne blanche définit la largeur de l'atteinte. e. et f. modification de l'architecture rétinienne avec interruption plus ou moins étendue de l'EZ et des couches rétiniennes externes. Pour e. l'EZ est absente sur toute la coupe, avec une atteinte des couches externes plus importante au niveau fovéolaire. La ligne blanche définit la largeur de l'atteinte.

Des clichés en couleur et en autofluorescence de la rétine étaient disponibles pour 24 patients. Dans le groupe dystrophie rétinienne, l'imagerie en autofluorescence de la périphérie rétinienne retrouvait des altérations caractéristiques et l'imagerie ultra grand champ couleur retrouvait un aspect poivre et sel de la périphérie rétinienne (Figure 22, enfant #11). L'aspect dans le groupe SDC retrouvait typiquement une petite altération maculaire de l'autofluorescence rétinienne (Figure 23, enfant #24).

Les résultats du bilan génétique retrouvait une mutation causale pour 14/32 enfants (43,8%) : 8 enfants du groupe dystrophie rétinienne évolutive, 2 enfants du groupe CSNB, et 4 enfants du groupe SDC. Les résultats sont détaillés dans les annexes (Tableaux 4, 5, 6).

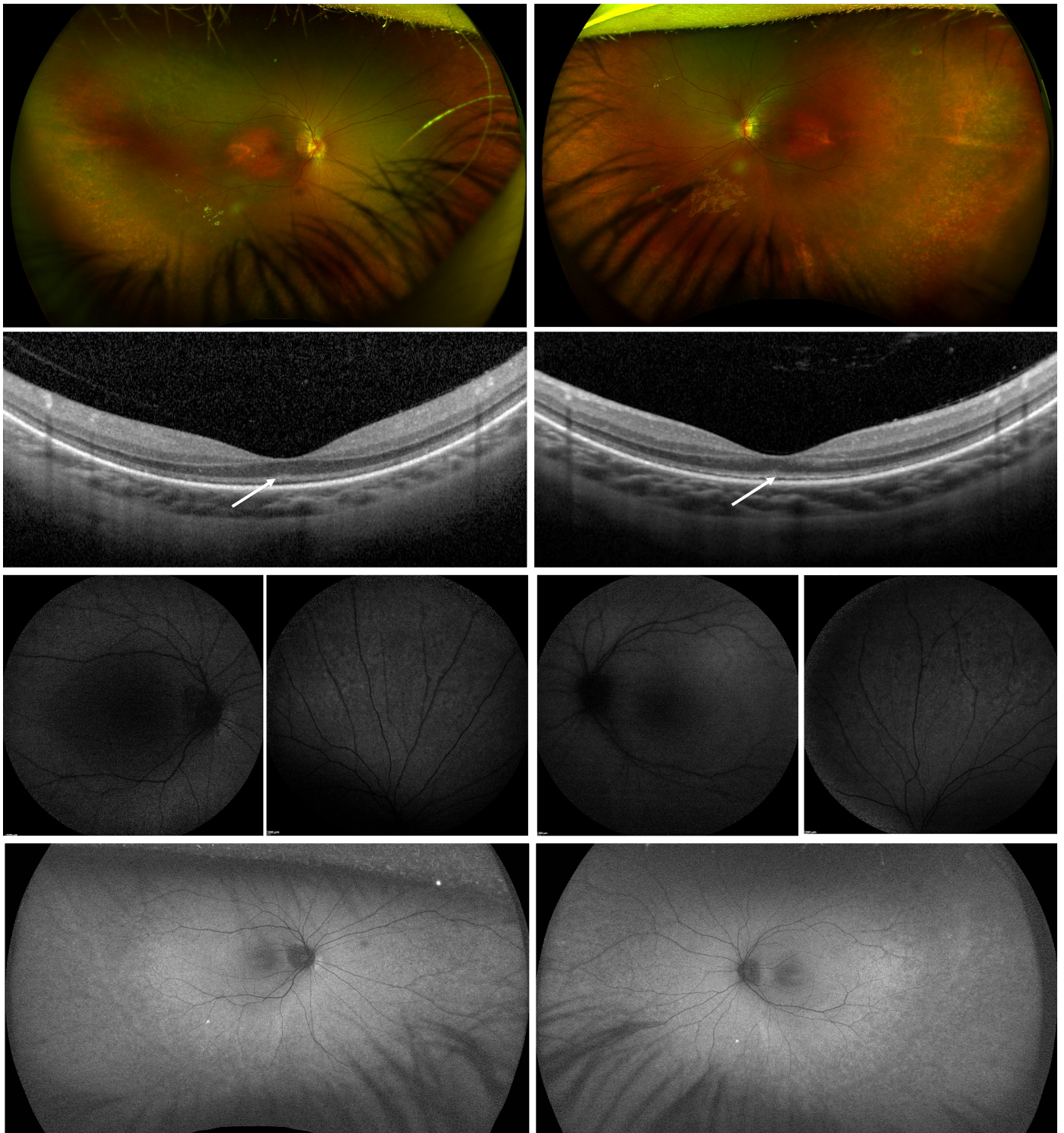


Figure 22 : Imagerie multimodale de l'enfant #11 présentant une dystrophie rétinienne évolutive, de début précoce de type bâtonnets-cônes. L'imagerie ultra grand champ met en évidence des altérations pigmentaires en périphérie rétinienne et un staphylome maculaire. L'OCT maculaire retrouve un épaissement, sans émiettement de l'EZ. L'autofluorescence en périphérie et sur les clichés ultra grand champ montre des altérations périphériques caractéristiques.

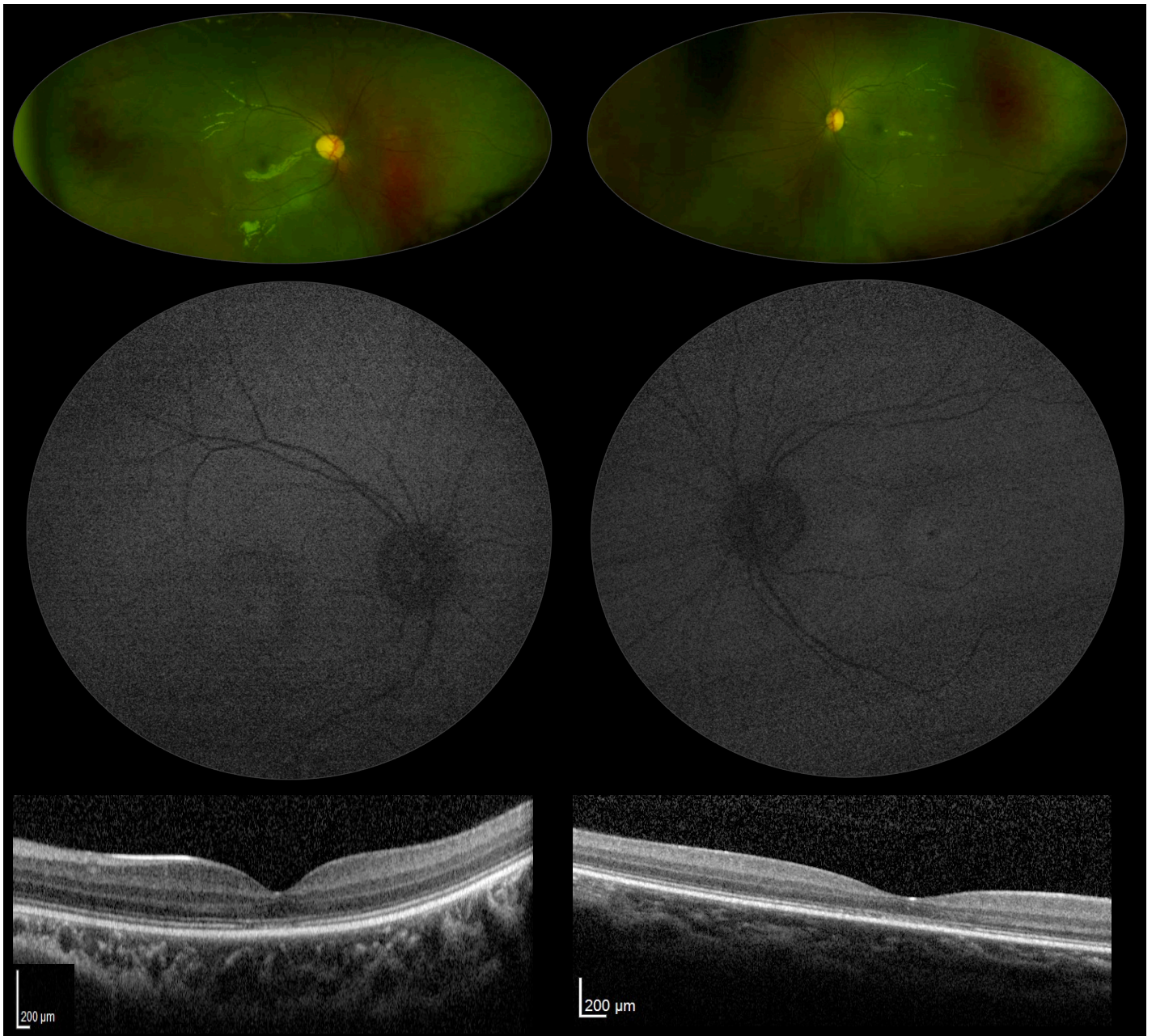


Figure 23 : Imagerie multimodale de l'enfant #24 qui présente une achromatopsie complète. L'imagerie ultra grand champ est normale. Il n'y a pas d'anomalie pigmentaire au pôle postérieur ou en périphérie, le calibre vasculaire est normal, la papille optique est colorée. L'autofluorescence met en évidence une hyper-autofluorescence péri-fovéolaire. En OCT, on retrouve un aspect d'émission brutal de l'*ellipsoid zone* au niveau fovéal.

## D. Discussion

Nous rapportons une série de 32 enfants adressés pour un nystagmus apparu au cours des deux premières années de vie, dont l'analyse a montré le caractère purement pendulaire et dont le bilan a permis de mettre en évidence une dysfonction rétinienne. Vingt d'entre eux formaient un groupe homogène de patients présentant une dystrophie rétinienne confirmée par l'ERG. Compte tenu de leurs caractéristiques, nous proposons d'utiliser le terme « Dystrophie rétinienne sévère à début précoce » (DRSP) pour désigner ce groupe de nourrissons et le distinguer des autres formes de dystrophies rétiniennes de l'enfant – l'amaurose congénitale de Leber et les dystrophies rétiniennes du grand enfant. L'âge moyen à l'apparition du nystagmus était de 7,8 +/- 7,5 mois, ce qui confirme le caractère précoce mais non congénital des troubles. L'ERG était sévèrement altéré mais enregistrable. Pour certains patients l'OCT maculaire était normal, ou bien pouvait soit retrouver des remaniements subtils des couches externes rétiniennes, soit montrer une désorganisation plus importante de l'architecture rétinienne.

### 1. Place de l'ERG dans le bilan d'un nystagmus pendulaire du nourrisson

Le *spasmus nutans* a longtemps été considéré comme une entité bénigne [74] et les dernières séries sur ce sujet entretiennent l'idée d'un symptôme isolé ne nécessitant pas de bilan complémentaire : Bowen et al.[75] ne retrouvent pas d'association entre le *spasmus nutans* et l'existence d'un gliome des voies optiques, tandis que Parikh et al.[76] ne mentionnent pas l'ERG global comme faisant partie du bilan, alors que certains enfants de leur série présentent une cécité légale. Alors que l'intérêt de l'IRM dans le cadre du bilan d'un nystagmus pendulaire de l'enfant est largement démontré dans la littérature,[77] notre série confirme les conclusions de plusieurs cas rapportés dans la littérature : l'ERG est un examen indispensable dans le bilan du nystagmus pendulaire du nourrisson.[15,27] D'un point de vue pratique, la réalisation de cet ERG peut être problématique du fait de l'âge auquel nombre de ces patients sont explorés. En effet, l'âge idéal de réalisation d'un

électrorétinogramme dans ces contextes est entre 6 mois et un an, ce que l'âge d'apparition de ce type de nystagmus ne permet souvent pas ; l'âge le plus problématique est entre 1 et 3 ans, ce qui oblige en fonction du contexte soit à le refaire ultérieurement, soit à le programmer sous anesthésie générale. Dans notre série, 40,5% des patients avec un nystagmus pendulaire du nourrisson présentent une dysfonction rétinienne. Soixante deux pour cent de ces dysfonctions sont des dystrophies rétiniennes appelées DRSP, qui sont des maladies évolutives conduisant invariablement vers la cécité, contrairement aux dystrophies plus tardives, pour lesquelles une acuité visuelle peut être maintenue plus ou moins longtemps.

## **2. Diagnostics différentiels et étiologiques des dystrophies rétiniennes sévères à début précoce**

Les DRSP regroupent une grande variété de tableaux cliniques différents. Dans notre série, les caractéristiques oculomotrices (fréquence, conjugaison, dissociation) du nystagmus ne permettent pas de les distinguer des dysfonctions stationnaires de la rétine. Cependant, on peut noter que les syndromes de dysfonction des cônes se démarquent des autres diagnostics sur plusieurs points : ils sont significativement plus photophobes et présentent une acuité visuelle initiale significativement moins bonne autour de  $1/10^e$ , alors que les DRSP ont une acuité visuelle moyenne de  $2/10^e$ . Ceci s'inversera avec la croissance. L'apparition du nystagmus au cours des tous premiers mois de vie semble associée à un syndrome de dysfonction des cônes ( $p = 0,06$ ). Face à un enfant photophobe, lorsque le clinicien hésite entre le diagnostic de syndrome de dysfonction des cônes ou de dystrophie rétinienne évolutive, l'âge d'apparition du nystagmus au-delà de 4 mois peut donc l'orienter fortement vers le diagnostic de DRSP.

Malgré l'apparente homogénéité des DRSP, l'utilisation de différents termes pour catégoriser ces patients : EOSRD,[6] *early onset severe rod-cone dystrophy*,[46] arCSRDR,[10] *Juvenile RP*,[9] SECORR,[8] pourrait sembler définir différents sous-groupes. En fait, ces termes reflètent avant tout les préférences d'usage des ophtalmologistes et généticiens

plutôt que de véritables différences phénotypiques entre ces sous-groupes. Dans notre série, les DRSP sont de type cônes-bâtonnets (45%), bâtonnets-cônes (45%) ou de type *Cone dystrophy with supernormal rod responses* (10%). Les caractéristiques du nystagmus, l'enregistrement oculomoteur, les examens d'imageries ne permettent pas de distinguer ces formes. Seule une héméralopie oriente vers une dystrophie de type bâtonnets-cônes dans notre série. L'ERG est donc indispensable et a un rôle diagnostique et pronostic majeur. Il distingue les dysfonctions stationnaires de rétine des DRSP. Au sein des DRSP, il permet de séparer leurs différentes formes au profil évolutif bien différent. Ces données orienteront le généticien dans les recherches génétiques.

La variabilité phénotypique des tableaux de DRSP est en partie liée à une grande hétérogénéité génétique. Comme le reste des DRH, les variants pathogènes de différents gènes peuvent aboutir au phénotype de DRSP. La littérature actuelle ne recense que 8 gènes différents responsables de tableaux de DRSP.[17] En comparaison aux 25 gènes impliqués dans les ACL et aux 250 gènes décrits dans les DRH (et qui n'expliquent que 80% des tableaux),[44] ce chiffre semble faible. Cependant, cela peut s'expliquer par une littérature décrivant préférentiellement le phénotype de DRSP dans le cadre exclusif de mutations bi-alléliques du gène RPE65.[47,78] Cela s'explique aussi par une définition non consensuelle de la DRSP ne permettant pas d'inclure certains résultats de publications faisant l'amalgame entre DRSP et ACL, qui ont pourtant des pronostics différents.[79,80] Notre étude met en évidence trois nouveaux variants pathogènes responsables d'un tableau de DRSP : dans le gène KCNV2 responsable d'une forme frontière (*cone dystrophy with supernormal rod responses*)[81] entre DRSP et SDC, dans le gène BBS10 responsable d'un phénotype syndromique bâtonnets-cônes, et dans le gène GUCY2D responsable d'un phénotype cônes-bâtonnets. Le nombre de gènes impliqués dans ces formes de DRH devrait augmenter dans les années à venir.

En l'absence d'arguments phénotypiques orientant spécifiquement vers un variant pathogène de gène, l'analyse génétique de tout patient présentant une DRSP est indispensable. Elle a plusieurs rôles, en premier lieu elle permet au patient de connaître la cause de sa maladie en mettant en évidence le gène responsable. Elle permet aussi d'assurer le conseil génétique, qui constitue pour les familles une information indispensable sur les

risques de transmettre la maladie (risque pour la descendance, porteurs asymptomatiques dans la fratrie, etc.). Enfin, l'essor de la thérapie génique comme celle rendue récemment disponible pour les mutations bi-alléliques du gène RPE65 ouvre la voie à des traitements curatifs de ces pathologies.

### **3. Nystagmus pendulaire du nourrisson et qualité de la fonction visuelle**

La meilleure démonstration de l'intrication permanente des mécanismes sensoriels et moteurs dans le domaine du développement visuel est le syndrome du strabisme précoce. L'examen oculomoteur caractéristique dans ce syndrome : strabisme, nystagmus de type FMNS, déviation verticale dissociée et asymétrie du réflexe optocinétique, est pathognomonique de l'absence de développement des liens binoculaires normaux au niveau du cortex cérébral (bilan sensoriel).

De même, le nystagmus de type INS correspond dans certains cas à l'état sensoriel sous-jacent du nourrisson. Il est un des éléments nécessaires au diagnostic d'ACL. Des études animales sur des singes rhésus et cynomolgus ont confirmé qu'une déprivation visuelle congénitale bilatérale était responsable d'un nystagmus de type INS.[82] Chez l'homme, une pathologie sensorielle congénitale (hypoplasie papillaire, cataracte congénitale obturante bilatérale, dystrophie rétinienne) est responsable de cette variété de nystagmus.[83] L'absence de ce type de nystagmus dans notre série, signifie donc un degré de maturation des voies visuelles et oculomotrices supérieur à celui rencontré dans ces pathologies congénitales : ces nourrissons ont développé une expérience visuelle suffisante supérieure à celle rencontrée dans ces pathologies congénitales.

La présence d'un nystagmus pendulaire du nourrisson dans les DRSP, dont les caractéristiques sont bien distinctes de l'INS, semble confirmer l'existence d'une expérience visuelle acquise au cours des premiers mois de vie. Lorsqu'il est associé à une pathologie affectant la vision, c'est toujours dans le cadre d'une atteinte modérée ou acquise : les

*spasmus nutans* cryptogéniques développent une bonne acuité visuelle.[84] Le gliome des voies optiques, pathologie dans laquelle un nystagmus pendulaire du nourrisson peut être présent, est sans doute un des rares modèles de déprivation visuelle, mono- ou binoculaire, acquise au cours des premiers mois de vie.[85,86] Dans les DRSP, il pourrait donc être le garant d'une fonction rétinienne modérément ou secondairement affectée, puisque l'atteinte de l'ERG dans notre série est moins sévère que dans les ACL (ERG non discernable du bruit de fond). Sa présence est ainsi d'un intérêt majeur dans le choix des candidats à un traitement par thérapie génique, car il pourrait sélectionner ceux au meilleur potentiel de récupération.

#### **4. Concept de dystrophies réiniennes sévères à début précoce dans le contexte actuel**

##### ***L'essor de la thérapie génique***

La véritable « révolution » de pensée est survenue au printemps 2001 avec la publication par l'équipe de Bennett et al.[87] de l'expérience réussie de thérapie génique chez le chien Briard RPE65<sup>-/-</sup>. Celle-ci consiste à apporter une copie normale du gène RPE65 qui doit pénétrer dans les cellules de l'EPR, s'intégrer à leur génome et permettre la production d'une protéine RPE65 normale durant toute la vie de la cellule, donc de l'individu lui-même. Ces premiers essais réussis chez l'animal ont abouti au développement du LUXTURNA\* (Voretigene neparvovec, Laboratoire Novartis Pharma), premier traitement de thérapie génique à base d'un vecteur viral adéno-associé ayant l'AMM en France depuis le 3 Avril 2019 « pour le traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules réiniennes viables ». Cette AMM suit l'ATU de cohorte d'octobre 2018 qui avait permis les premiers essais thérapeutiques sur des patients ≤ 20 ans porteurs d'une ACL.

Cette thérapie génique cible le gène RPE65 codant pour la protéine RPE65 («Retinal Pigment Epithelium 65 kDa»), spécifique de l'épithélium pigmentaire rétinien qui joue un rôle majeur dans le cycle visuel des rétinoïdes. L'injection de 0,3ml du produit (dosage 5 x 10<sup>12</sup> génome



de vecteurs/ml) doit être sous-rétinienne (Figure 24). L'évaluation de son efficacité repose principalement sur une étude de phase III ayant comparé LUXTURNA\*  $1,5 \times 10^{12}$  vg à l'absence de traitement, randomisée, ouverte, multicentrique chez des enfants d'au moins 3 ans et des adultes avec un suivi d'au moins 1 an.[38] A au moins un an de suivi, le score au test de mobilité MLMT était significativement amélioré dans le groupe intervention ( $p = 0,001$ ). Cette augmentation du score du test de mobilité MLMT observée dès le jour 30 était maintenue jusqu'à 3 ans de suivi post-traitement (Figure 25), et même jusqu'à 5 ans.[88] Les données d'efficacité à plus long terme seront nécessaires, notamment pour évaluer le besoin et la possibilité d'un retraitement.

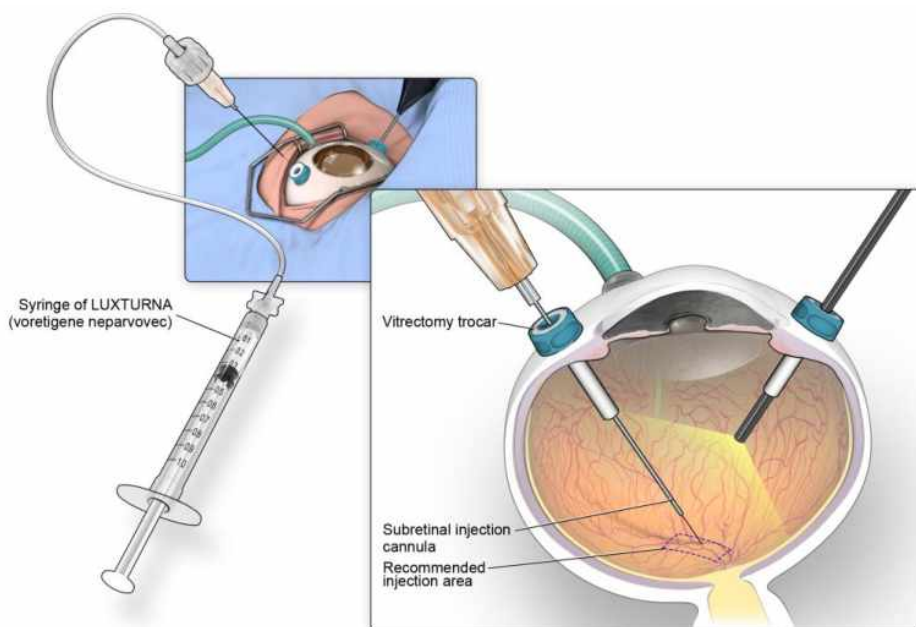


Figure 24 : Modalités d'injection du LUXTURNA\* en sous-rétinien. (Source :<https://docplayer.fr/119540157-Le-traitement-doit-etre-initie-et-administre-par-un-chirurgien-specialiste-de-la-retine-experimente-en-chirurgie-retino-vitreenne.html>)

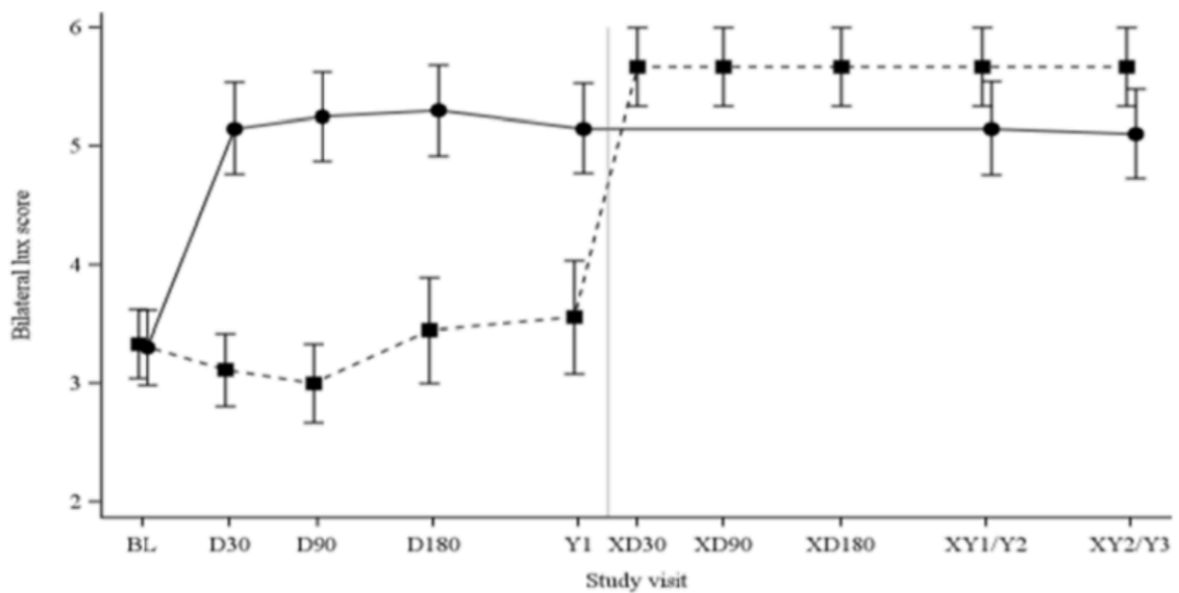


Figure 25 : Variation du score MLMT au cours des 3 années de suivi dans l'étude de phase III qui évaluait le LUXTURNA\*.[38] Les patients étaient randomisés en 2 groupes : un groupe contrôle (■) et un groupe traité (●). A un an, le groupe contrôle recevait également le traitement (ligne verticale grise). BL = injection du produit dans le groupe traité. (Source : commission de la transparence du voretigene neparvec, avril 2019).

Ces résultats ont suscité un espoir considérable dans les familles de patients avec ACL, véhiculé par les médias et les associations de malades. Ces traitements représentent actuellement les seuls traitements à visée curative de la pathologie, en dehors des prothèses rétiniennes en cours de développement. Ils ont aussi donné un énorme coup de pouce au domaine et ont conduit à des essais cliniques de phase I/II destinés à tester des approches fondées sur la thérapie génique pour le traitement de plusieurs autres dysfonctions rétiniennes héréditaires causées par d'autres gènes.[89,90]

Malgré ces premiers progrès, il reste d'importants défis à relever avant que la thérapie génique puisse être mise en œuvre à grande échelle. Le gène RPE65 n'est responsable que de 5 à 10% des tableaux d'ACL et de DRSP. On ne sait par exemple pas encore, si les effets de la thérapie génique sont durables à long terme ou bien s'ils nécessiteront un second traitement. Les techniques actuelles sont limitées par la capacité de charge des vecteurs viraux les plus couramment utilisés qui ne conviennent pas à l'administration de grandes quantités d'ADN, comme les gènes EYS et USH2A. Enfin, le nombre relativement faible de patients pour les sous-types génétiques (on compte 250 DRH différentes) ainsi que les coûts financiers sont d'autres limites,[36] quand on sait qu'il faut habituellement 20 ans pour aboutir à la mise sur le marché d'une thérapie ciblant un gène spécifique.

### ***Pertinence du concept DRSP***

Actuellement, la décision d'un traitement par thérapie génique ciblant RPE65 doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et repose sur un faisceau d'exams, notamment pour déterminer le nombre de cellules viables suffisant, comportant un test génétique, des exams d'imagerie (tomographie en cohérence optique, optique adaptative), un électrorétinogramme et des exams psychophysiques tels que la pupillométrie, l'acuité visuelle, le champ visuel et le test de mobilité MLMT.

Les résultats de la thérapie génique sont encore peu connus chez l'homme. Un des principaux critères pour le succès d'une thérapie génique de DRH est le degré de préservation cellulaire de la rétine malade, pour permettre un potentiel de restauration fonctionnelle. Comme l'a montré l'étude de Aboshiha et al.[50], l'architecture rétinienne

apparemment conservée en OCT chez les plus jeunes enfants  $\leq 1$  an d'une cohorte d'ACL bien particulière liée à AIPL1, laisse penser qu'un traitement par thérapie génique, au plus tôt, permettrait la récupération fonctionnelle dans une configuration anatomique conservée, donc le meilleur résultat visuel.

Avec un phénotype moins sévère que l'ACL, les DRSP représentent les meilleurs candidats à la thérapie génique. La distinction de ces deux formes grâce à des critères cliniques simples, permet de sélectionner les DRSP qui ont tous les critères pour avoir un pronostic meilleur. Dans notre série, les enfants porteurs de DRSP présentent en moyenne une acuité visuelle résiduelle de  $0,71 \pm 0,24$  LogMAR (1,5 à  $2/10^e$ ). Aucun ne présente le signe de Franceschetti, associé à une malvoyance profonde. Nous montrons également que l'architecture rétinienne des DRSP semble conservée pendant plusieurs années. Le fond d'œil garde un aspect clinique normal pour 60% des patients à l'âge de 5 ans. Ceci est en concordance avec les données de la littérature, qui retrouvent un aspect du fond d'œil souvent normal au cours des dix premières années de vie, chez les patients présentant une DRH.[7,9,47] Actuellement, c'est l'OCT qui permet *in vivo* d'établir au mieux le respect d'une configuration anatomique. Dans notre étude, il ne montre pas d'interruption de l'*ellipsoid zone* dans 6/15 cas (40%) à un âge de réalisation moyen de  $5,0 \pm 1,4$  ans ; seul un épaissement de l'EZ pouvait être visible dans 4 de ces cas. Ces données suggèrent donc une préservation anatomique de la rétine, notamment de ses couches externes composées des photorécepteurs, au moment du diagnostic de la maladie dans les DRSP. Par ailleurs, c'est la découverte d'un nystagmus pendulaire du nourrisson (et non pas d'un nystagmus de type INS) qui marque le début de la DRSP chez le nourrisson. Dans un cas, le nystagmus a même précédé l'atteinte anatomique (OCT) et fonctionnelle (ERG) rétinienne ; un premier ERG réalisé au cours des premières années de vie s'étant révélé normal (enfant #9). La physiopathologie de cette classe de nystagmus, qui suggère un certain degré de maturation des voies visuelles et oculomotrices, associée aux caractéristiques anatomiques confirmées par l'OCT de ces patients, font donc du groupe des DRSP de bons candidats à la thérapie génique.

Il existe une fenêtre thérapeutique au cours de laquelle le traitement de thérapie génique peut être délivré et ainsi avoir un effet positif sur le fonctionnement des photorécepteurs et du cortex cérébral. La préservation anatomique des photorécepteurs au cours des premières années chez les enfants atteints de DRSP, qui semblent aussi avoir développé une expérience visuelle et stimulé leurs neurones corticaux pendant les premiers mois de vie, permettrait d'administrer pendant ce court délai la thérapie génique, comme cela avait été initialement rapporté chez le chien.[87] Au niveau du photorécepteur, une possible restitution fonctionnelle est possible : chez des souris knock-out RPE65, alors que la fonction de leurs bâtonnets mesurée par ERG était abolie dès le début,[91] une supplémentation orale en 9-cis retinal était capable de rendre aux souris adaptées en scotopique leur sensibilité en contournant une restauration du 11-cis retinal, de sorte qu'une iso-rhodopsine faite de 9-cis retinal était utilisée comme photorécepteur.[92–94] Au niveau du cortex cérébral, Ashtari et al.[95] suggèrent que la thérapie génique rétinienne chez des patients présentant une LCA2 (amaurose congénitale de Leber liée à RPE65) pourrait favoriser la re-myélinisation des fibres géniculostriées, ainsi que des changements locaux des neurones corticaux V1. Ces observations suggèrent que la plasticité fonctionnelle des patients LCA2 qui améliorent leur vision en recevant une thérapie génique rétinienne pourrait être liée à des changements structurels à différents niveaux : au niveau rétinien par l'apport de la fonction du gène causal, au niveau de la myélinisation des fibres géniculostriées et au niveau du remodelage structurel des fibres V1 corticales, participant au rétablissement à long terme de la fonction visuelle.

La définition de groupes de patients homogènes permettra de mieux étudier les réponses aux traitements par thérapie génique et ainsi de proposer ces traitements aux patients pouvant en tirer le meilleur bénéfice.

## E. Conclusion

Les dystrophies rétiniennes sévères à début précoce sont des dystrophies rétiniennes héréditaires de l'enfant qui se caractérisent par la présence à l'examen clinique d'un nystagmus pendulaire du nourrisson, celui-ci apparaissant comme un marqueur de préservation relative de la fonction des photorécepteurs. Il est ainsi possible de distinguer cliniquement ce groupe de dystrophies de l'amaurose congénitale de Leber d'une part et des dystrophies rétiniennes du grand enfant d'autre part (Tableau 3). Cette distinction permet de sélectionner un groupe de patients qui possèdent le substrat anatomique et fonctionnel nécessaire pour obtenir les meilleurs résultats des thérapeutiques à visées curatives représentées actuellement par la thérapie génique.

	<b>Amaurose congénitale de Leber</b>	<b>Dystrophie rétinienne sévère à début précoce</b>	<b>Dystrophie rétinienne du grand enfant</b>
Début des symptômes	Congénital	Entre 2 mois et 3 ans	A partir de 3 ans
Nystagmus	Oui Type INS	Oui Type Nystagmus pendulaire du nourrisson	Non
Première acuité visuelle chiffrable	$\leq 1/20^e$	$\geq 1/20^e$	Normale
Réponses ERG au diagnostic	Non discernables du bruit de fond	Sévèrement altérées mais enregistrables	Altérées
Aspect du fond d'œil au diagnostic	Normal OU Modifications du calibre vasculaire, anomalies pigmentaires, pâleur papillaire	Normal OU Modifications du calibre vasculaire, anomalies pigmentaires, pâleur papillaire	Altérations pigmentaires en périphérie
		Normal OU Epaississement et hyper-réflexivité de l'Ellipsoïd Zone OU Interruption de l'Ellipsoïd Zone et atrophie maculaire	
Aspect OCT		Normal OU Epaississement et hyper-réflexivité de l'Ellipsoïd Zone OU Interruption de l'Ellipsoïd Zone	Interruption de l'Ellipsoïd Zone et atrophie maculaire

Tableau 3 : Les dystrophies rétiniennes de l'enfant.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] de Verdier K, Ulla E, Löfgren S, Fernell E. Children with blindness – major causes, developmental outcomes and implications for habilitation and educational support: a two-decade, Swedish population-based study. *Acta Ophthalmol* 2018;96:295–300. doi:10.1111/aos.13631.
- [2] Ozturk T, Er D, Yaman A, Berk AT. Changing trends over the last decade in the aetiology of childhood blindness: A study from a tertiary referral centre. *Br J Ophthalmol* 2016;100:166–71. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306737.
- [3] Hanein S, Perrault I, Gerber S, Tanguy G, Hamel C, Dufier J-L, et al. Amaurose congénitale de Leber : le point sur l’hétérogénéité génétique, actualisation de la définition clinique. *J Fr Ophtalmol* 2005;28:98–105. doi:10.1016/s0181-5512(05)81031-9.
- [4] Leber T. Uber retinitis pigmentosa und angeborene amaurose. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1869;15:13–20.
- [5] Leber T. Die Krankheiten der Netzhaut. In: Saemish T, ed. *Graefe Handbuch der gesamten Augenheilkunde*, 2nd ed. Leipzig, Germany: W. Engelmann. 1916.
- [6] Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: Clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1147–54. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309975.
- [7] Paunescu K, Wabbels B, Preising MN, Lorenz B. Longitudinal and cross-sectional study of patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with RPE65 mutations. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:417–26. doi:10.1007/s00417-004-1020-x.
- [8] Weleber RG, Michaelides M, Trzuppek KM, Stover NB, Stone EM. The phenotype of severe early childhood onset retinal dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:292–302. doi:10.1167/iovs.10-6106.
- [9] Foxman SG, Heckenlively JR, Bateman JB, Wirtschafter JD. Classification of Congenital and Early Onset Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1502–6. doi:10.1001/archopht.1985.01050100078023.
- [10] Gu SM, Thompson DA, Srikumari CR, Lorenz B, Finckh U, Nicoletti A, Murthy KR, Rathmann M, Kumaramanickavel G, Denton MJ GA. Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet* 1997;17:194–7. doi:10.1038/ng1097-194.
- [11] Foxman SG. Diagnostic Criteria for Leber’s Congenital Amaurosis. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1319–20. doi:10.1001/archopht.1987.01060100021007.
- [12] Hertle RW. A classification of eye movement abnormalities and strabismus (CEMAS). 2001.
- [13] Brodsky MC. *Pediatric Neuro-Ophthalmology*. 2nd ed. Springer; 2010.
- [14] Gottlob I, Helbling A. Nystagmus mimicking spasmus nutans as the presenting sign of Bardet- Biedl syndrome. *Am J Ophthalmol* 1999;128:770–2. doi:10.1016/S0002-9394(99)00293-7.
- [15] Smith DE, Fitzgerald K, Stass-Isern M, Cibis GW. Electroretinography is necessary for

- spasmus nutans diagnosis. *Pediatr Neurol* 2000;23:33–6. doi:10.1016/S0887-8994(00)00134-X.
- [16] Camuzat A, Dollfus H, Rozet JM, Gerber S, Bonneau D, Bonnemaïson M, et al. A gene for leber’s congenital amaurosis maps to chromosome 17p. *Hum Mol Genet* 1995;4:1447–52. doi:10.1093/hmg/4.8.1447.
- [17] Kumaran N, Pennesi ME, Yang P, Trzuppek KM, Schlechter C, Moore AT, et al. *Leber Congenital Amaurosis / Early-Onset Severe Retinal Dystrophy Overview*. Seattle: GeneReviews®; 2018.
- [18] Bainbridge JWB, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Henderson R, Balaggan K, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber’s congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008;358:2231–9. doi:10.1056/NEJMoa0802268.
- [19] Malandain E, Robert M. Les nystagmus chez l’enfant : comment les examiner ? Comment les classer ? *Rev Francoph d’Orthoptie* 2019;12:21–6. doi:10.1016/j.rfo.2019.02.009.
- [20] Raudnitz R. Zur Lehre von Spasmus Nutans. *Jb Kinderheilkd* 1897;45:145.
- [21] Antony JH, Ouvrier RA, Wise G. Spasmus Nutans A Mistaken Identity. *Arch Neurol* 1980;37:373–5. doi:10.1001/archneur.1980.00500550075011.
- [22] Norton EWD, Cogan DG. Spasmus nutans: A Clinical Study of Twenty Cases Followed Two Years or More Since Onset. *Arch Ophthalmol* 1954;52:442–6. doi:10.1001/archopht.1954.00920050444012.
- [23] Lavery MA, O’Neill JF, Chu FC, Martyn LJ. Acquired Nystagmus in Early Childhood: A Presenting Sign of Intracranial Tumor. *Ophthalmology* 1984;91:425–35. doi:10.1016/S0161-6420(84)34269-5.
- [24] Gottlob I, Reinecke RD. Eye and head movements in patients with achromatopsia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:392–401. doi:10.1007/BF00186579.
- [25] Trobe JD, Sharpe JA, Hirsh DK, Gebarski SS. Nystagmus of Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Magnetic Search-Coil Study. *Arch Neurol* 1991;48:87–91. doi:10.1001/archneur.1991.00530130099026.
- [26] Wagner RS, Caputo AR, Reynolds RD. Nystagmus in Down Syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:1439–44. doi:10.1016/S0161-6420(90)32399-0.
- [27] Kiblinger GD, Wallace BS, Hines M, Siatkowski RM. Spasmus nutans-like nystagmus is often associated with underlying ocular, intracranial, or systemic abnormalities. *J Neuro-Ophthalmology* 2007;27:118–22. doi:10.1097/WNO.0b013e318067b59f.
- [28] King RA, Leonard B. Spasmus Nutans : A Benign Clinical Entity ? *Arch Ophtalmol* 1986;104:1501–4. doi:10.1001/archopht.1986.01050220095035.
- [29] Hertle RW, Dell’Osso LF. *Nystagmus in infancy and childhood : current concepts in mechanisms, diagnoses, and management*. Oxford University Press; 2013.
- [30] Gryniewicz W, Czarnecki P, Perdziak M, Balcer<sup>2</sup> M, Dylak J, Ober J. *Eyefant – eye movement for infants, design consideration and decisions*. 17th Eur. Conf. Eye Movements, Lund: 2013.
- [31] Purves D. *Neuroscience*. 5th ed. Sinauer Associates; 2017.
- [32] Remington LA. *Clinical Anatomy of the Visual System*. 2nd ed. Butterworth-Heinemann; 2012.
- [33] Cohen S-Y, Gaudric A. *Rétine : 8 volumes*. Médecine Sciences Publications; 2012.
- [34] Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN•OCT consensus. *Ophthalmology* 2014;121:1572–8.



- doi:10.1016/j.opthta.2014.02.023.
- [35] Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, et al. Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:1169–81. doi:10.1007/s00417-019-04307-0.
- [36] Sanne K. Verbakel, Ramon A.C. van Huet, Camiel J.F. Boon, Anneke I. den Hollander, Rob W.J. Collind, Caroline C.W. Klavera, Carel B. Hoyng, Ronald Roepmang BJK. Retinitis pigmentosa (Non-syndromic). *Adv Exp Med Biol* 2018;1085:125–30. doi:10.1007/978-3-319-95046-4\_25.
- [37] McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015;130:1–12. doi:10.1007/s10633-014-9473-7.
- [38] Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:849–60. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8.
- [39] Chung DC, McCague S, Yu ZF, Thill S, DiStefano-Pappas J, Bennett J, et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46:247–59. doi:10.1111/ceo.13022.
- [40] Wallace SE, Bean LJ. Educational Materials-Genetic Testing: Current Approaches. Seattle: GeneReviews®; 2017.
- [41] Stone EM. Leber Congenital Amaurosis—A Model for Efficient Genetic Testing of Heterogeneous Disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2007;144:791-811.e6. doi:10.1016/j.ajo.2007.08.022.
- [42] Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of Generalized Retinal Dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol* 2014;21:217–23. doi:10.3109/09286586.2014.929710.
- [43] Dryja TP, McGee TL, Reichel E, Hahn LB, Cowley GS, Yandell DW, et al. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 1990;343:364–6. doi:10.1038/343364a0.
- [44] Hamel CP. Gene discovery and prevalence in inherited retinal dystrophies. *Comptes Rendus - Biol* 2014;337:160–6. doi:10.1016/j.crv.2013.12.001.
- [45] Weleber RG, Francis PJ, Trzuppek KM, Beattie C. Leber Congenital Amaurosis. Seattle: GeneReviews®; 2013.
- [46] Lorenz B, Gyürüs P, Preising M, Bremser D, Gu S, Andrassi M, et al. Early-Onset Severe Rod–Cone Dystrophy in Young Children with RPE65 Mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2735–42.
- [47] Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol* 2019;199:58–70. doi:10.1016/j.ajo.2018.09.024.
- [48] Camuzat A, Rozet JM, Dollfus H, Gerber S, Perrault I, Weissenbach J, et al. Evidence of genetic heterogeneity of Leber’s congenital amaurosis (LCA) and mapping of LCA1 to chromosome 17p13. *Hum Genet* 1996;97:798–801. doi:10.1007/BF02346192.
- [49] Nasser F, Weisschuh N, Maffei P, Milan G, Heller C, Zrenner E, et al. Ophthalmic features of cone-rod dystrophy caused by pathogenic variants in the ALMS1 gene. *Acta Ophthalmol* 2017;96:e445–54. doi:10.1111/aos.13612.
- [50] Aboshiha J, Dubis AM, Van Der Spuy J, Nishiguchi KM, Cheeseman EW, Ayuso C, et al.

- Preserved outer retina in AIPL1 Leber's congenital amaurosis: Implications for gene therapy. *Ophthalmology* 2015;122:862–4. doi:10.1016/j.ophtha.2014.11.019.
- [51] Aldahmesh MA, Al-Owain M, Alqahtani F, Hazzaa S, Alkuraya FS. A null mutation in CABP4 causes Leber's congenital amaurosis-like phenotype. *Mol Vis* 2010;16:207–12.
- [52] Freund CL, Wang Q-L, Chen S, Muskat BL, Wiles CD, Sheffield VC, et al. De novo mutations in the CRX homeobox gene associated with Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 1998;18:311–2. doi:10.1038/ng0498-311.
- [53] Abu-Safieh L, Alrashed M, Anazi S, Alkuraya H, Khan AO, Al-Owain M, et al. Autozygome-guided exome sequencing in retinal dystrophy patients reveals pathogenetic mutations and novel candidate disease genes. *Genome Res* 2013;23:236–47. doi:10.1101/gr.144105.112.
- [54] Asai-Coakwell M, March L, Dai XH, DuVal M, Lopez I, French CR, et al. Contribution of growth differentiation factor 6-dependent cell survival to early-onset retinal dystrophies. *Hum Mol Genet* 2013;22:1432–42. doi:10.1093/hmg/dd560.
- [55] Xu M, Yang L, Wang F, Li H, Wang X, Wang W, et al. Mutations in human IFT140 cause non-syndromic retinal degeneration. *Hum Genet* 2015;134:1069–78. doi:10.1007/s00439-015-1586-x.
- [56] Bowne SJ, Sullivan LS, Mortimer SE, Hedstrom L, Zhu J, Spellicy CJ, et al. Spectrum and Frequency of Mutations in IMPDH1 Associated with Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa and Leber Congenital Amaurosis. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2006;47:34–42. doi:10.1167/iovs.05-0868.
- [57] Estrada-Cuzcano A, Koenekoop RK, Coppieters F, Kohl S, Lopez I, Collin RWJ, et al. IQCB1 Mutations in Patients with Leber Congenital Amaurosis. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2011;52:834–9. doi:10.1167/iovs.10-5221.
- [58] Sergouniotis PI, Davidson AE, Mackay DS, Li Z, Yang X, Plagnol V, et al. Recessive Mutations in KCNJ13, Encoding an Inwardly Rectifying Potassium Channel Subunit, Cause Leber Congenital Amaurosis. *Am J Hum Genet* 2011;89:183–90. doi:10.1016/j.ajhg.2011.06.002.
- [59] den Hollander AI, Koenekoop RK, Mohamed MD, Arts HH, Boldt K, Towns K V, et al. Mutations in LCA5, encoding the ciliary protein lebercilin, cause Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 2007;39:889–95. doi:10.1038/ng2066.
- [60] Dev Borman A, Ocaka LA, Mackay DS, Ripamonti C, Henderson RH, Moradi P, et al. Early onset retinal dystrophy due to mutations in LRAT: Molecular analysis and detailed phenotypic study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3927–38. doi:10.1167/iovs.12-9548.
- [61] Kumaran N, Robson AG, Michaelides M. A novel case series of NMAT1-associated early-onset retinal dystrophy: extending the phenotypic spectrum. *Retin Cases Brief Rep* 2018;p. doi:10.1097/icb.0000000000000754.
- [62] Henderson RH, Williamson KA, Kennedy JS, Webster AR, Holder GE, Robson AG, et al. A rare de novo nonsense mutation in OTX2 causes early onset retinal dystrophy and pituitary dysfunction. *Mol Vis* 2009;15:2442–7.
- [63] Perrault I, Estrada-Cuzcano A, Lopez I, Kohl S, Li S, Testa F, et al. Union Makes Strength: A Worldwide Collaborative Genetic and Clinical Study to Provide a Comprehensive Survey of RD3 Mutations and Delineate the Associated Phenotype. *PLoS One* 2013;8:e51622. doi:10.1371/journal.pone.0051622.
- [64] Dryja TP, Adams SM, Grimsby JL, McGee TL, Hong D-H, Li T, et al. Null RPGRIP1 Alleles in Patients with Leber Congenital Amaurosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:1295–8.

- doi:10.1086/320113.
- [65] Wang X, Wang H, Sun V, Tuan H-F, Keser V, Wang K, et al. Comprehensive molecular diagnosis of 179 Leber congenital amaurosis and juvenile retinitis pigmentosa patients by targeted next generation sequencing. *J Med Genet* 2013;50:674–88. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101558.
- [66] Mackay DS, Ocaka LA, Borman AD, Sergouniotis PI, Henderson RH, Moradi P, et al. Screening of SPATA7 in patients with leber congenital amaurosis and severe childhood-onset retinal dystrophy reveals disease-causing mutations. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3032–8. doi:10.1167/iovs.10-7025.
- [67] Mataftsi A, Schorderet DF, Chachoua L, Boussalah M, Nouri MT, Barthelmes D, et al. Novel TULP1 mutation causing leber congenital amaurosis or early onset retinal degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5160–7. doi:10.1167/iovs.06-1013.
- [68] Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A, Woo SJ, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res* 2018;63. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.10.004.
- [69] Kohl S, Jägle H, Wissinger B, Zobor D. Achromatopsia. Seattle: GeneReviews®; 2018.
- [70] Thomas MG, McLean RJ, Kohl S, Sheth V, Gottlob I. Early signs of longitudinal progressive cone photoreceptor degeneration in achromatopsia. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1232–6. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301737.
- [71] Macdonald IM, Hoang S, Tuupanen S. X-Linked Congenital Stationary Night Blindness Synonym: X-Linked CSNB. Seattle: GeneReviews®; 2019.
- [72] Zeitz C, Robson AG, Audo I. Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2015;45:58–110. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.09.001.
- [73] Hanein S, Perrault I, Gerber S, Tanguy G, Barbet F, Ducroq D, et al. Leber Congenital Amaurosis: Comprehensive Survey of the Genetic Heterogeneity, Refinement of the Clinical Definition, and Genotype-Phenotype Correlations as a Strategy for Molecular Diagnosis. *Hum Mutat* 2004;23:306–17. doi:10.1002/humu.20010.
- [74] B. M. Weissman, MD; L. F. Dell’Osso, PhD; L. A. Abel, PhD; R. J. Leigh M. Spasmus Nutans A Quantitative Prospective Study. *Arch Ophthalmol* 1987;105:525–8. doi:10.1001/archophth.1987.01060040095041.
- [75] Bowen M, Peragallo JH, Kralik SF, Poretti A, Huisman TAGM, Soares BP. Magnetic resonance imaging findings in children with spasmus nutans. *J AAPOS* 2017;21:127–30. doi:10.1016/j.jaapos.2017.03.001.
- [76] Parikh RN, Simon JW, Zobal-Ratner JL, Barry GP. Long-Term Follow-up of Spasmus Nutans. *J Binocul Vis Ocul Motil* 2018;68:137–9. doi:10.1080/2576117X.2018.1527639.
- [77] Toledano H, Muhsinoglu O, Luckman J, Goldenberg-Cohen N, Michowiz S. Acquired nystagmus as the initial presenting sign of chiasmal glioma in young children. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:694–700. doi:10.1016/j.ejpn.2015.06.007.
- [78] Thompson DA, Gyürüs P, Fleischer LL, Bingham EL, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E, et al. Genetics and Phenotypes of RPE65 Mutations in Inherited Retinal Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;41:4293–9.
- [79] Walia S, Fishman GA, Jacobson SG, Aleman TS, Koenekoop RK, Traboulsi EI, et al. Visual Acuity in Patients with Leber’s Congenital Amaurosis and Early Childhood-Onset Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* 2010;117:1190–8. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.056.

- [80] Pennesi ME, Stover NB, Stone EM, Chiang PW, Weleber RG. Residual electroretinograms in young leber congenital amaurosis patients with mutations of AIPL1. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8166–73. doi:10.1167/iovs.11-8298.
- [81] Zelinger L, Wissinger B, Eli D, Kohl S, Sharon D, Banin E. Cone dystrophy with supernormal rod response: Novel KCNV2 mutations in an underdiagnosed phenotype. *Ophthalmology* 2013;120:2338–43. doi:10.1016/j.ophtha.2013.03.031.
- [82] Tusa RJ, Repka MX. Early visual deprivation in monkeys results in persistent strabismus and nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:120.
- [83] Abadi R V., Bjerre A. Motor and sensory characteristics of infantile nystagmus. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1152–60. doi:10.1136/bjo.86.10.1152.
- [84] Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD. Spasmus nutans : A long-term follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;36:2768–71.
- [85] Brodsky MC, Keating GF. Chiasmal glioma in spasmus nutans: A cautionary note. *J Neuro-Ophthalmology* 2014;34:274–5. doi:10.1097/WNO.000000000000121.
- [86] Estrada M, Kelly JP, Wright J, Phillips JO, Weiss A. Visual Function, Brain Imaging, and Physiological Factors in Children With Asymmetric Nystagmus due to Chiasmal Gliomas. *Pediatr Neurol* 2019;97:30–7. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.021.
- [87] Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan A V, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness 2001;28:92–5. doi:10.1038/88327.
- [88] Pennesi ME, Weleber RG, Yang P, Whitebirch C, Thean B, Flotte TR, et al. Results at 5 Years After Gene Therapy for RPE65-Deficient Retinal Dystrophy. *Hum Gene Ther* 2018;29:1428–37. doi:10.1089/hum.2018.014.
- [89] Feathers KL, Jia L, Perera ND, Chen A, Presswalla FK, Khan NW, et al. Development of a Gene Therapy Vector for RDH12 -Associated Retinal Dystrophy . *Hum Gene Ther* 2019;00:hum.2019.017. doi:10.1089/hum.2019.017.
- [90] Quinn PM, Pellissier LP, Wijnholds J. The CRB1 Complex: Following the Trail of Crumbs to a Feasible Gene Therapy Strategy. *Front Neurosci* 2017;11:175. doi:10.3389/fnins.2017.00175.
- [91] Redmond. TM, Yu S, Lee E, Bok D, Hamasaki D, Chen N, et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nat Genet* 1998;20:344–51. doi:10.1038/3813.
- [92] Van Hooser JP, Aleman TS, He Y-G, Cideciyan A V., Kuksa V, Pittler SJ, et al. Rapid restoration of visual pigment and function with oral retinoid in a mouse model of childhood blindness. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:8623–8. doi:10.1073/pnas.150236297.
- [93] Van Hooser JP, Liang Y, Maeda T, Kuksa V, Jang G-F, He Y-G, et al. Recovery of visual functions in a mouse model of Leber congenital amaurosis. *J Biol Chem* 2002;277:19173–82. doi:10.1074/jbc.M112384200.
- [94] Moiseyev G, Crouch RK, Goletz P, Oatis J, Redmond TM, Ma J xing. Retinyl esters are the substrate for isomerohydrolase. *Biochemistry* 2003;42:2229–38. doi:10.1021/bi026911y.
- [95] Ashtari M, Zhang H, Cook PA, Cyckowski LL, Shindler KS, Marshall KA, et al. Plasticity of the human visual system after retinal gene therapy in patients with Leber’s congenital amaurosis. *Sci Transl Med* 2015;7:1–13. doi:10.1126/scitranslmed.aaa8791.

## **ANNEXES**

Patient n°	Nystagmus		Type de dystrophie	AV corrigée (LogMAR)		Age à la dernière évaluation (années)	Rétine	OCT		Génétique
	Age d'initiation (mois)	Fréquence (Hz)		OD	OG		aspect	Age de réalisation (années)	Aspect des couches externes fovéolaires	
#1	3	5	Rod cone	-	-	1	Normal au dernier examen	-	-	-
#2	18	6	Cone rod	-	-	7	Pathologique dès le 1 <sup>er</sup> examen à 2 ans	-	-	-
#3	24	7	Cone rod	-	-	9	Pathologique dès le 1 <sup>er</sup> examen à 2 ans	-	-	-
#4	3	9	Rod cone	0,8	0,8	5	Normal au dernier examen	5	Epaissement EZ band	-
#5	9	8	Cone rod	0,5	0,5	7	Normal jusqu'à 2 ans	7	Interruption EZ band	NMAT1
#6	18	7	Rod cone	1	1	4	Pathologique dès le 1 <sup>er</sup> examen à 4 ans	3	Interruption EZ band	-
#7	3	6	Cone dystrophy with SRR	0,8	0,8	5	Normal au dernier examen	4	Interruption EZ band	KCNV2
#8	6	5	Cone rod	-	-	2	Normal au dernier examen	-	-	GUCY2D
#9	3	10	Cone rod	0,4	0,4	7	Normal au dernier examen	5	Interruption EZ band	-
#10	1	5	Cone rod	-	-	4	Normal au dernier examen	4	normal	-
#11	6	4	Rod cone	1	1	7	Pathologique dès le 1 <sup>er</sup> examen à 1 an	6	Epaissement EZ band	CRB1: 1 variant hétérozygote
#12	3	8	Cone rod	0,4	0,4	3	Normal au dernier examen	3	Epaissement EZ band	-
#13	3	9	Cone rod	0,55	1	10	Normal jusqu'à 9 ans	7	Epaissement EZ band	-
#14	3	6	Cone rod	-	-	1	Normal au dernier examen	3	Interruption EZ band	-
#15	5	5	Rod cone	-	-	1	Normal au dernier examen	-	-	ALMS1
#16	5	8	Rod cone	-	-	6	Pathologique dès le 1 <sup>er</sup> examen à 4 ans	5	Interruption EZ band	-
#17	2	7	Rod cone	1	1	6	Pathologique dès le 1 <sup>er</sup> examen à 1 an	5	Normal – émiettement ellipsoïde para maculaire	-
#18	-	7	Rod cone	-	-	3	Normal au dernier examen	4	Interruption EZ band	BBS10
#19	10	6	Rod cone	0,7	0,7	4	Normal au dernier examen	4	Interruption EZ band	BBS10
#20	24	7	Cone dystrophy with SSR	0,4	0,55	11	Normal au dernier examen	9	Interruption EZ band	KCNV2 homozygote

AV : Acuité visuelle. SRR : Supernormal rod response. EZ band = Ellipsoid zone. Cone rod = dystrophie Cônes-bâtonnets. Rod cone = dystrophie Bâtonnets-cônes.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques détaillées des enfants présentant une dystrophie rétinienne évolutive

Patient n°	Nystagmus		Type de dysfonction rétinienne	AV corrigée (LogMAR)		Age à la dernière évaluation (années)	Rétine	OCT		Génétique
	Age d'initiation (mois)	Fréquence (Hz)		OD	OG		aspect	Age de réalisation (années)	Aspect des couches externes fovéolaires	
#21	7	5	CSNB	0,3	0,3	2	Choroidose myopique isolée	3	Normal	CACNA1F
#22	5	5	CSNB	0,55	0,55	9	Normal au dernier examen	6	Normal	NYX
#23	3	6	CSNB	-	-	2	Choroidose myopique isolée	-	Normal	-

AV : Acuité visuelle. CSNB = Congenital Stationary Night Blindness.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques détaillées des enfants présentant une CSNB

Patient n°	Nystagmus		Type de syndrome de dysfonction des cônes	AV corrigée (LogMAR)		Rétine	OCT		Génétique	
	Age d'initiation (mois)	Fréquence (Hz)		OD	OG		Age à la dernière évaluation (années)	aspect		Age de réalisation (années)
#24	2	8	Achromatopsie complète	1	1	7	Normal au dernier examen	8	Interruption EZ band	-
#25	1	9	Achromatopsie complète	1,3	1	7	Normal au dernier examen	7	Interruption EZ band	CNGB3
#26	2	5	Achromatopsie complète	1,3	1,3	8	Normal au dernier examen	5	Interruption EZ band	-
#27	2	6	Achromatopsie complète	0,5	0,5	3	Normal au dernier examen	5	Epaissement EZ band	CNGB3
#28	4	5	Mono. à cônes S ouachr. incomplète	1	1	7	Normal au dernier examen	6	Normal	-
#29	4	5	Achromatopsie complète	1	1	3	Normal au dernier examen	-	-	-
#30	3	5	Oligocône trichromatie	1	0,8	7	Normal au dernier examen	6	Epaissement EZ band	CNGB3 : 1 variant hétérozygote
#31	4	5	Achromatopsie complète	1,3	1,3	7	Normal au dernier examen	5	Epaissement EZ band	CNGA3
#32	4	4	Achromatopsie complète	1	1	2	Normal au dernier examen	-	-	-

Mono. à cônes S = Monochromatisme à cônes S ; Achr. Incomplète = Achromatopsie incomplète

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques détaillées des enfants présentant un syndrome de dysfonction des cônes.



# Résumé :

## Introduction :

Les dystrophies rétiniennes de l'enfant regroupent différents niveaux de gravité. L'objectif de l'étude était de définir les caractéristiques d'une série homogène de patients regroupés sous le terme de «Dystrophie rétinienne sévère à début précoce» (DRSP), qui se distinguent du tableau plus sévère d'Amaurose congénitale de Leber (ACL). Le début de la pathologie est non congénital, le nystagmus est strictement pendulaire et l'altération de l'ERG est sévère mais avec des réponses présentes.

## Méthodes :

Etude rétrospective monocentrique d'une série de nourrissons examinés entre septembre 2017 et janvier 2019, porteurs d'un nystagmus strictement pendulaire confirmé par enregistrement oculomoteur, et qui présentaient une anomalie à l'ERG global.

## Résultats :

L'ERG global mettait en évidence une dysfonction rétinienne pour 32 enfants. Parmi eux, 20 enfants présentaient une dystrophie rétinienne (62,5%) et constituaient le groupe des DRSP. Les 12 autres enfants (37,5%) avaient une dysfonction stationnaire de rétine : dans 9 cas un syndrome de dysfonction des cônes et dans 3 cas une héméralopie congénitale essentielle (CSNB). Dans tous les cas, l'ERG était enregistrable et discernable du bruit de fond. La DRSP était une dystrophie bâtonnets-cônes dans 9 cas (45%), une dystrophie cônes-bâtonnets dans 9 cas (45%), et une *Cone dystrophy with supernormal rod responses* dans 2 cas (10%). L'âge moyen à l'apparition du nystagmus était de 5,5 +/- 5,6 mois. Alors que les caractéristiques oculomotrices du nystagmus (fréquence, conjugaison, dissociation) ne permettaient pas de distinguer les groupes, la présence d'une photophobie et une acuité visuelle plus basse distinguaient les syndromes de dysfonction des cônes des DRSP et CSNB ( $p < 0,01$ ). Les DRSP avaient une acuité visuelle moyenne de 0,71 +/- 0,24 LogMAR, et l'OCT maculaire apparaissait normal ou sub-normal dans 6 cas (40%).

## Discussion :

La meilleure définition des DRSP permet de distinguer un groupe de dystrophies rétiniennes héréditaires ayant le substrat anatomique et fonctionnel nécessaire pour obtenir les meilleurs résultats des thérapeutiques à visées curatives représentées actuellement par la thérapie génique. Le nystagmus pendulaire du nourrisson est le meilleur marqueur clinique pour distinguer ces formes, des ACL au pronostic plus sombre.

## Mots clés :

Dystrophie rétinienne héréditaire, Amaurose congénitale de Leber, nystagmus, dystrophie rétinienne sévère à début précoce, EOSRD, thérapie génique.