



# Étude de cohorte rétrospective multicentrique de 195 patients français atteints de variants du gène RHO : analyse des cas atypiques

Éric Maurette

## ► To cite this version:

Éric Maurette. Étude de cohorte rétrospective multicentrique de 195 patients français atteints de variants du gène RHO : analyse des cas atypiques. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04917641

**HAL Id: dumas-04917641**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04917641v1>**

Submitted on 28 Jan 2025

**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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2023/2024

THÈSE POUR L'OBTENTION

**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2024

par

Monsieur Eric MAURETTE

Né le 9 décembre 1962 à Antony (92)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**ETUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE 195 PATIENTS  
FRANÇAIS ATTEINTS DE VARIANTS DU GÈNE *RHO* : ANALYSE DES CAS ATYPIQUE**

**Président : Madame le Professeur Guénaelle LEVALLET**

Membres :

Monsieur le Docteur Xavier ZANLONGHI

Madame le Professeur Isabelle MEUNIER

Monsieur le Docteur Vasily SMIRNOV

Monsieur le Docteur Nicolas BELAUBE

**Directeur de thèse : Dr Xavier ZANLONGHI**

**Année Universitaire 2023/2024****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)

Professeur Lydia GUITTET (recherche)

Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>e</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine
	nucléaire	
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine
	nucléaire	
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et
	stomatologie	
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-Huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie

<b>M.</b>	<b>DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique	
<b>M.</b>	<b>DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale	
<b>Mme</b>	<b>ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie	
<b>M.</b>	<b>ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie	
<b>Mme</b>	<b>FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique	
<b>M.</b>	<b>FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation	
<b>M.</b>	<b>GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie	
<b>M.</b>	<b>GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation	
<b>M.</b>	<b>GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie	
<b>Mme</b>	<b>GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	
<b>M.</b>	<b>HAMON Martial</b>	Cardiologie	
<b>Mme</b>	<b>HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale	
<b>M.</b>	<b>HANOUI Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire	
<b>M.</b>	<b>HITIER Martin</b>	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale	
<b>M.</b>	<b>HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
<b>M.</b>	<b>ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire	
<b>M.</b>	<b>JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie	
<b>Mme</b>	<b>JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie	
<b>M.</b>	<b>JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie	
<b>M.</b>	<b>LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	
<b>M.</b>	<b>LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie	
<b>Mme</b>	<b>LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie	
<b>Mme</b>	<b>LEVALLET Guénaelle</b>	Histologie, embryologie et cytogénétique	
<b>M.</b>	<b>LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie	
<b>M.</b>	<b>LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive	
<b>M.</b>	<b>MAHE Marc-André</b>	Cancérologie	
<b>M.</b>	<b>MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire	
<b>M.</b>	<b>MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie	
<b>M.</b>	<b>MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie	
<b>M.</b>	<b>MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie	
<b>M.</b>	<b>MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino- Laryngologie	
<b>M.</b>	<b>MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé	
<b>M.</b>	<b>NORMAND Hervé</b>	Physiologie	
<b>M.</b>	<b>PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication	
<b>M.</b>	<b>PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale	
<b>Mme</b>	<b>PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition	
<b>M.</b>	<b>QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophtalmologie	



Mme	<b>RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
M.	<b>REPESSE Yohann</b>	Hématologie
M.	<b>REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
M.	<b>ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
Mme	<b>THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
M.	<b>TILLOU Xavier</b>	Urologie
M.	<b>TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
Mme	<b>VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
M.	<b>VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses et
	tropicales	
M.	<b>VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	<b>BELLOT Anne</b>	Pédiatrie
Mme	<b>CHATELET Valérie</b>	Néphrologie
M.	<b>GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
M.	<b>LABOMBARDA Fabien</b>	Cardiologie
M.	<b>LE BAS François</b>	Médecine Générale
M.	<b>PIEDNOIR Emmanuel</b>	Maladies infectieuses et tropicales
M.	<b>QUEFFEULOU Guillaume</b>	Néphrologie
Mme	<b>VILLOT Anne</b>	Gynécologie-Obstétrique

### **PRCE**

Mme	<b>LELEU Solveig</b>	Anglais
-----	----------------------	---------

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Mme	<b>CHAPON François</b>	Histologie, embryologie
M.	<b>DERLON Jean-Michel</b>	Neurochirurgie
M.	<b>GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
M.	<b>HURAUT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
Mme	<b>KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	<b>LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la
	santé et	prévention
M.	<b>LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
M.	<b>RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
M.	<b>TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
M.	<b>VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2023/2024****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

Mme BECHADE Clémence	Néphrologie
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie
moléculaire	
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et
tech. de communication	
Mme DINA Julia	Bactériologie – Virologie
Mme DUBOIS Fatéméh	Histologie, embryologie et
cytogénétique	
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
M. LE GOUIL Mériadeg	Bactériologie-Virologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique

<b>M. SAINT-LORANT Guillaume</b>	Pharmacie
<b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
<b>M. VILLAIN Cédric</b>	Gériatrie

### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**M. HUMBERT Xavier**

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ARMAND Audrey</b>	Médecine générale
<b>M. BANSARD Mathieu</b>	Médecine générale
<b>M. COUETTE Pierre-André</b>	Médecine générale
<b>Mme NOEL DE JAEGHER Sophie</b>	Médecine générale
<b>M. PITHON Anni</b>	Médecine générale
<b>M. SAINMONT Nicolas</b>	Médecine générale
<b>Mme SCHONBRODT Laure</b>	Médecine générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES**

<b>Mme DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
-----------------------------	----------------------------

## **REMERCIEMENTS**

**À Madame le Président du Jury, Professeur Guénaëlle LEVALLET, Coordinatrice de la PTF Génomique du CHU de Caen et de la SF-MOCAE (Structure Fédérative d'oncogénétique Cyto-Moléculaire du CHU-Caen),**

Pour me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

**Aux membres du Jury,**

**À Monsieur le Docteur Xavier ZANLONGHI, Centres de compétence maladies rares génétiques, service d'ophtalmologie du CHU Rennes et WESTOPHTA maladies rares, électrophysiologie, Rennes, Directeur de thèse,**

Pour m'avoir dirigé et accompagné dans ce travail de thèse. Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant et d'avoir tout mis en oeuvre pour m'aider à me familiariser avec les maladies rares et avec leurs travaux de recherche associés. Merci de m'avoir accordé votre confiance pour travailler sur les

données de votre cohorte. Merci pour votre patience, votre aide et votre disponibilité, week-ends et jours fériés inclus. Recevez l'expression de ma profonde gratitude.

**À Madame le Professeur Isabelle MEUNIER, coordinatrice du Centre national de référence des Affections sensorielles génétiques MAOLYA, université de Montpellier,**

Pour me faire l'honneur d'être membres de mon jury de thèse. Merci de m'avoir accordé votre confiance pour travailler sur les données de votre cohorte. Je suis honoré d'avoir pu bénéficier de votre expertise et de votre expérience en ophtalmologie génétique. Merci pour le temps que vous avez consacré à cette thèse et merci pour votre hospitalité au CHU de Montpellier. Recevez l'expression de mon profond respect.

**À Monsieur le Docteur Vasily SMIRNOV, EVNO Service d'Explorations de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie au CHU de Lille**

Merci de m'avoir accueilli au CHU de Lille dans votre service lillois d'exploration de la vision et de neuro-ophtalmologie. Merci de m'avoir accordé votre confiance pour travailler sur les données de votre cohorte. Merci du temps que vous m'avez accordé pour le recueil de données. Recevez l'expression de mon profond respect.

**À Monsieur le Docteur Nicolas BELAUBE, service de médecine interne et de maladies infectieuses au Centre Hospitalier François Quesnay de Mantes-la-Jolie,**

Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et d'y apporter un regard neuf. Recevez l'expression de mon plus profond respect.

**À Madame le Docteur Béatrice BOCQUET, généticienne au CHU de Montpellier,**

Merci pour votre aide si précieuse dans ce travail de thèse, merci du temps que vous y avez consacré. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À Madame le Professeur Marie-Claire Dhaenens, UF Génopathies - UF Neurobiologie, Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire au CHRU Lille,**

Merci du temps que vous y avez consacré à répondre à mes questions. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À Madame le docteur Marie-Christine PICOT, cheffe de Pôle Santé Publique, Responsable Unité de Recherche Clinique et Epidémiologie**

**et Madame Fanchon HERMAN statisticienne au CHU de Montpellier,**

Un grand merci pour votre disponibilité, votre efficacité et vos travaux de statistiques pour ma thèse. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À Madame Christina Zeitz, PhD, CNRS, université Sorbonne, Institut de la Vision, département de génétique,**

Merci du temps que vous avez consacré pour répondre à mes questions. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance,

**À Monsieur le docteur Michaël COHEN-SALMON, ophtalmologiste,**

Un grand merci pour vos précieux conseils utiles pour ma thèse. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À monsieur le Professeur Harold MERLE et à toute l'équipe d'ophtalmologie du CHU de Martinique, médicale, orthoptique et paramédicale,**

**À madame le Professeur Carole BURILLON et à toute l'équipe d'ophtalmologie des HCL et du CHU de Lyon, médicale, orthoptique et paramédicale,**

**À madame le Professeur Stéphanie BAILLIF et à toute l'équipe d'ophtalmologie du CHU de Nice, médicale, orthoptique et paramédicale,**

**À monsieur le Docteur Patrick NGUYEN et à toute l'équipe d'ophtalmologie du CHU de La Réunion, médicale, orthoptique et paramédicale,**

**À monsieur le Docteur Célestin NSABIMANA du Centre Hospitalier Chubert Vannes,**

Pour tous vos enseignements de grande qualité et l'accueil formidable dans vos services respectifs. Vous m'avez tant appris. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À monsieur le Docteur Marcel HOVASSE,**

**À monsieur le Docteur Denis HOVASSE,**

**À monsieur le Docteur Jean-Claude POIGNANT**

**À monsieur le bientôt Docteur Sylvain HOVASSE,**

**À mademoiselle le bientôt Docteur Margaux POIGNANT**

Un grand merci pour vos conseils avisés.

**À Madame Prisca BAVEREY,**

Un grand merci pour avoir réalisé les illustrations de cette thèse.

**À Mademoiselle Mélody MAURETTE, Mademoiselle Valentine DUMAS et Madame Valérie MAURETTE,**

Un grand merci pour votre travail de relecture et de mise en page de ma thèse.

## **DÉDICACES**

**À Marie-Renée, Suzanne, Marguerite-Marie et L. Wangdor,**

Vous resterez toujours présents dans mes pensées.

**À Romain, Odile, Ludovic, Céline, Duc,**

Par votre amitié vous avez embelli toute ma vie.

**À Marcel, Marie-Claude, Denis, Claudie, Jean-Claude et Luc,**

Un grand merci pour votre soutien pendant toutes ces années.

---oOo---

# Sommaire .....p.9

Remerciements .....p.6

**I THÈSE .....p.10**

1 / Introduction .....p.11

2/ Matériel & Méthodes .....p.14

3/ Résultats .....p.17

4/ Discussion .....p.19

5/ Conclusion .....p.34

**ANNEXES .....p.35**

Annexe 1 : Généralités sur les dystrophies rétiniennes héréditaires utiles pour cet article .....p.35

Annexe 2 : TABLEAUX HORS COHORTE .....p.84

- Tableau 5 gènes des RP autosomales dominantes .....p.84

Annexe 3 : RÉSULTATS STATISTIQUES .....p.87

- Descriptif général de la cohorte .....p.89

- Tableau des variants *RHO* de la cohorte .....p.102

- Comparaisons entre les différents phénotypes .....p.107

Annexe 4 : TABLEAUX TIRÉS DE LA COHORTE .....p.114

- Tableau extrait du tableau des iconographies des 195 patients de la cohorte .....p.114

Annexe 5 : FICHES DES CAS ATYPIQUES .....p.120

Annexe 6 : APPROBATION DE L'IRB POUR L'ÉTUDE .....p.133

Annexe 7 : RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....p.134

Annexe 8 : LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES .....p.141

Annexe 9 : ABRÉVIATIONS .....p.143

Annexe 10 : ABSTRACT en 4<sup>ème</sup> de couverture .....p.147

# ETUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE 195 PATIENTS FRANÇAIS ATTEINTS DE VARIANTS DU GÈNE *RHO* : ANALYSE DES CAS ATYPIQUES

## A RETROSPECTIVE MULTICENTRIC COHORT STUDY OF 195 FRENCH PATIENTS WITH *RHO* MUTATIONS: AN ANALYSIS OF THE ATYPICAL CASES

### ABSTRACT

**INTRODUCTION :** L'objet de cette étude était de rechercher les cas rares ou atypiques au sein d'une cohorte rétrospective multicentrique de 195 patients présentant une mutation du gène *RHO* de la rhodopsine donnant habituellement des phénotypes de rétinites pigmentaires (RP).

Pour ce faire, 195 patients présentant des variants présumés pathogènes de *RHO* enregistrés dans un centre de référence national français spécialisé dans les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) à Montpellier (MAOLYA) et trois centres de compétence (Nantes, Lille et Rennes) ont été inclus.

**MATÉRIEL ET MÉTHODES :** Les résultats de l'examen clinique, d'imagerie multimodale et génétiques ont été analysés rétrospectivement chez 195 patients représentant 94 familles. Les données des patients ont, pour cette étude, été incorporés dans un tableau excel comportant de nombreux indicateurs (+ de 100 colonnes).

Les principaux indicateurs étudiés ont été : l'âge au diagnostic, l'âge d'apparition des premiers signes, l'acuité visuelle au premier et au dernier examen, l'équivalent sphérique de réfraction, les rétinothographies du fond d'œil, l'auto-fluorescence rétinienne, l'OCT avec différentes mesures de l'épaisseur rétinienne fovéolaire et péri-fovéolaires, l'épaisseur choroïdienne, la longueur de la ligne ellipsoïde persistante, les réponses électrophysiologiques photopiques et scotopiques (ERGg) ; le champs visuel avec taux d'incapacité d'Esternan.

### RÉSULTATS :

195 patients issus de 94 familles ont été inclus.

170 (87%) patients avaient un phénotype de rétinite pigmentaire (RP).

4 patients avaient un phénotype normal.

7 patients avaient une maculopathie (EMAP, Pattern Dystrophy, néovaisseaux maculaires, dystrophie maculaire vitelliforme de Best DMVB)

3 patients avaient un staphylome postérieur associé à une RP

2 patients avaient une maladie de Coats associée

15 patients avaient une choroïdopathie

2 patients avaient une CSNB (Congenital Stationary Night Blindness)

2 patients avaient des variants homozygotes

8 patients avaient une mutation génétique complexe ou atypique sur le plan moléculaire

Nous avons identifié 58 variants du gène *RHO* dans notre cohorte dont 15 nouveaux variants.

Le variant le plus fréquent était c.501C>G (p. Cys167Trp), mis en évidence chez 25 patients (13%).

Le deuxième variant le plus fréquent était le c.403C>T (p.Arg135Trp) retrouvé chez 20 patients (10%).

Les variants de l'exon 2 étaient les plus fréquemment retrouvés (40%), suivi par ceux de l'exon 1 (26%). 93,4% étaient des variants faux-sens.

## DISCUSSION :

De précédentes études sur les patients porteurs de *RHO* ad pathogènes ont décrits les phénotypes les plus fréquents : RP diffuse, RP sectorielle et plus rarement la forme restreinte périmaculaire.

Notre étude a retrouvé majoritairement des phénotypes de RP diffuses (56%) et des RP sectorielles (23%). L'étude a retrouvé 3 cas atypiques sur le plan de la génétique.

- Mutation *RHO* c.759G>T (p.Met253Ile) et *BEST1* c.209A>G (p.Asp70Gly)
- Mutation *RHO* c.491C>T (p.Ala164Val) et *IMPG2* c.513T>G (p.Tyr171Ter)
- Double mutation *RHO* sur le même allèle ; c.[164A>G ; 251T>C] [p.[(Asn55Ser) ; (Leu84Pro)]

Ainsi que 2 variants homozygotes ; c.340G>A (p.Gly114Ser) et c.316G>A (p.Gly106Arg)

Elle a également retrouvé une quinzaine de cas de phénotypes rares ou atypiques pour des variants *RHO* parfois jamais décrits :

Staphylome postérieur ; c.510C>G (p.Cys167Trp) ; c.545G>T (p.Gly182Val) et c.891C>A (p.Ser297Arg).

- Maculopathie unilatérale ; c.755G>C ; (p.Arg252Pro)
- CSNB (Congenital Stationary Night Blindness) ; c.793T>C (p.Trp265Arg)
- Phénotype normal ; c.1028G>A (p.Ser343Asn) ; c.325G>A (p.Glu109Arg)
- Pseudochoroïdémie ; c.647T>A, p.(Met216Lys)
- Maladie de Coats associée à la RP ; c.891C>A (p.Ser297Arg) ; c.616\_624del (p.Tyr206\_Phe208del)
- Néovascularisation maculaire associée ; c.545G>T (p.Gly182Val)
- Pattern dystrophy butterfly c.185C>A (p.Thr62Asn) et réticulée c.1032G>C (p.Gln344His).
- Choroïdopathie ponctuée ; c.955dup (p.Ala333fsX22)
- EMAP (Extensive Macular Atrophy with Pseudodrusen-like appearance); c.53G>C p.(Gly18Ala).

Certains de ces phénotypes atypiques étaient associés à des variants encore jamais décrits.

## CONCLUSION :

Cette étude multicentrique de 195 patients sur les variants *RHO* a fait ressortir 19 variants atypiques ou rares représentant 10% de l'effectif total de la cohorte : 15 (7,7%) atypiques du point de vue phénotypique et 4 (2%) sur le plan génétique. Certains de ces cas n'avaient pas encore été décrits pour un variant *RHO*. Des tests génétiques complémentaires du type WGS (Whole Genome Sequencing) et NGS (New Genome Sequencing) seraient nécessaires afin de renforcer l'imputabilité du variant *RHO* dans ces phénotypes atypiques et d'aider à en élucider les mécanismes.

---oOo---

## 1/ INTRODUCTION

Il existe 34 gènes connus pour être responsables de rétinites pigmentaires autosomales dominantes (RPad). (cf. ANNEXE 2, Tab.2.1 extraite des données Ret.Net.org du 21-08-24).

Les mutations du gène *RHO* de la rhodopsine sont responsables d'une part significative des cas de rétinites pigmentaires autosomiques dominantes (RPad) non syndromiques. (1)

Les mutations de la rhodopsine représenterait 16.5% de ces cas en France d'après Audo & al (2) et 25% des RPad aux Etats-Unis (3). Là-bas la mutation *RHO* Pro23His est de loin la plus fréquente et représente



12-15% de toutes les familles atteintes de RPad. Par contre, cette mutation est rare ailleurs. En fait, les taux de mutation de *RHO* sont variables selon le groupe ethnique. Ainsi chez les asiatiques atteints de RPad, les mutations de *RHO* représentent (5.9%) (4) chez les japonais, (2.0–5.6%) (5) chez les chinois, (2.0%) chez les indiens (6), et (2.0%) (7) chez les Coréens.

Environ 300 mutations du gène *RHO* de la rhodopsine causent des dystrophies rétinienne (d'après la base HGMD de 2024). Dans la majorité des cas il s'agit de rétinites pigmentaires (RP) diffuses ou en secteur. Mais d'autres phénotypes pour ce gène ont été décrits incluant la RP péricentrale (2), la CSNB (46), le staphylome postérieur (11) et la rétinite punctata albescens. (12, 13).

L'objet de cette étude rétrospective était de rechercher les phénotypes atypiques ou rares au sein d'une cohorte multicentrique de 195 patients français présentant une mutation supposée pathogène du gène *RHO* de la rhodopsine.

Dans la présente étude, nous nous sommes attachés à :

- Donner une description des caractéristiques générale de la cohorte,
- Donner une description des cas atypiques ou rares de la cohorte que ce soit sur le plan phénotypique ou génétique,
- Nous interroger sur l'imputabilité de ces variants *RHO* à ces phénotypes rares.

La rétinite pigmentaire autosomale dominante *RHO* (RPad *RHO*) est une rétinopathie dégénérative héréditaire dans laquelle des mutations du gène *RHO* de la rhodopsine, une protéine G photosensible associée aux photorécepteurs et qui intervient dans la phototransduction des bâtonnets, mène à la perte progressive des bâtonnets puis des cônes.

Dans les bâtonnets, la rhodopsine est le photo pigment retrouvé dans les disques des bâtonnets.

Les phénotypes sont variés allant d'une cécité nocturne modérée à des déficits visuels très sévères. Il n'existe pas actuellement de traitement curatif pour la RPad *RHO*. Bien qu'il y ait eu des avancées dans la thérapie génique des rétinopathies héréditaire, le traitement de la RPad *RHO* présente un défi particulier du fait qu'il s'agit d'une maladie autosomale dominante causée par plus de 300 mutations avec gain de fonction de *RHO*. De ce fait, les stratégies de supplémentation génique sont inadéquates.

Le gène de la rhodopsine (*RHO*) a été le premier gène identifié causant la RP (15 et 16).

Le gène humain *RHO* contient cinq exons, fait 6.7 kb, et est localisé sur le chromosome 3q22.1 (17). Plus de 300 mutations de *RHO* ont été identifiées et les patients ayant une RPad *RHO* montrent des atteintes fonctionnelles variées selon le type de variant (18). De nombreux mécanismes sous-tendent la RPad *RHO* (19). La rhodopsine est le pigment visuel des bâtonnets qui facilite la vision scotopique et absorbe à 495 nm (20).

C'est une protéine-G de 348 acides aminés couplée à une protéine de photorécepteur comportant 7 domaines transmembranaires (Fig.2) qui intervient dans la cascade de phototransduction (Fig.3).

La rhodopsine est formée d'une protéine transmembranaire, l'opsine, sur laquelle vient se fixer un chromophore (Fig.1), le rétnal ou rétnène, qui n'est autre qu'un aldéhyde de la vitamine A (rétnol), elle-même issue de la pro-vitamine A ou β-carotène, fournie par l'alimentation (aliments souvent orange : carottes, abricots, myrtilles, beurre, épinards...). Le processus de la vision consiste en la réception d'un photon d'énergie appropriée (bande visible, 650 à 400 nm environ) par une molécule de rhodopsine, dont la partie rétnène passe alors de la conformation 11-cis à la conformation tout-trans (appelée métarhodopsine II).

Cette transformation a deux effets :

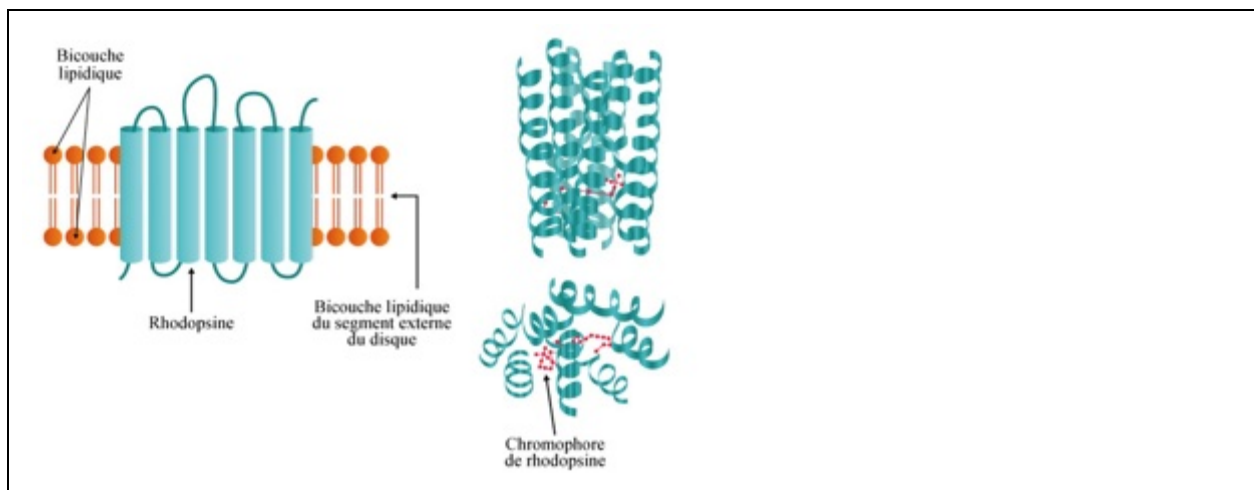
- le réténène trans se détache spontanément de la molécule d'opsine, il diffuse dans le milieu intra- puis extracellulaire où il est repris et, sous action enzymatique (isomérase), reconverti en réténène 11-cis, au bout de 40 à 60 minutes chez l'Homme lors du cycle de la vision ;
- la métarhodopsine II produite par transformation de la rhodopsine sous l'effet de la lumière active une protéine G, la transducine, laquelle à son tour active une phosphodiesterase qui transforme le GMPc en GMP. Par suite, les canaux Na<sup>+</sup> dépendant du GMPc se ferment, provoquant une hyperpolarisation membranaire qui engendre in fine une diminution de la fréquence de décharge du neurone. (Fig.3)

Ce processus est valable pour les bâtonnets, responsables de la vision scotopique mais aussi pour les cônes.

Dans les bâtonnets, la rhodopsine est le photo pigment retrouvé dans les disques des bâtonnets.

Elle est composée d'une apoprotéine, l'opsine, liée de façon covalente à un dérivé de la vitamine A, le 11-cis-rétinal (21) et (Fig.1).

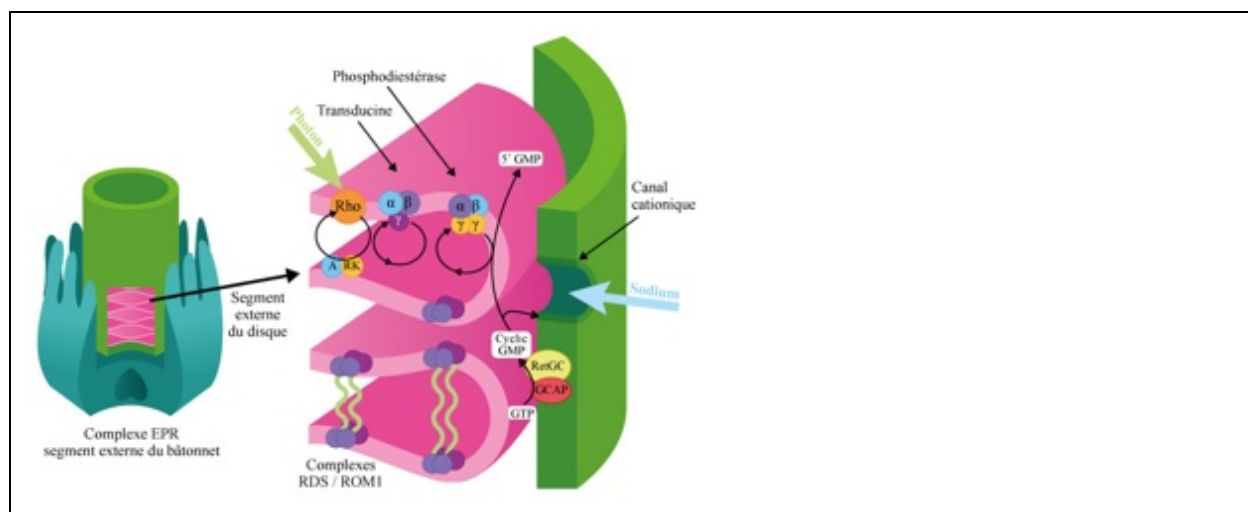
La lumière incidente provoque l'isomérisation du retinal et va se décomposer selon une séquence déterminée de sous-produits. Ces changements photo-induits vont entraîner des transformations conformationnelles dans la molécule d'opsine et exposer les sites de liaison de cette protéine-G. Une séquence de réactions en chaîne (la cascade de phototransduction) est déclenchée et va entraîner la fermeture de canaux à cations cGMP dépendants et une hyperpolarisation transmembranaire (22).



**FIG.1** Diagramme représentant la protéine rhodopsine. (Gauche) Position de la rhodopsine à l'intérieur de la membrane du disque d'un segment externe. (Droite) Représentation tridimensionnelle de la rhodopsine illustrant la localisation centrale du chromophore de rétinaldéhyde. *Illustration P. Baverey*



**FIG.2** Diagramme représentant la rhodopsine. Les acides aminés mutés dans la RP sont en rouge. Il existe un pont disulfure important pour la structure tertiaire entre les cystéines (C) aux codons 110 et 187. La lysine (K) au codon 296 est le site de liaison du rétinal à la rhodopsine. *Illustration P. Baverey*



**FIG.3** Diagramme représentant le complexe EPR-Bâtonnet. Il illustre la phototransduction et le rôle des complexes de protéines RDS/ROM-1 dans la maintenance des segments externes des disques. *RHO*, Rhodopsine; A, arrestine; RK, Rhodopsine kinase; RetGC, retinal guanylate cyclase; GCAP: guanylate cyclase-activating protein. *Illustration de Prisca Baverey*

Deux grandes classes de RPad *RHO* ont été décrites dans la littérature, basées sur l'observation clinique (23 et 24).

Dans la classe A, la perte de fonction des bâtonnets est diffuse et les patients sont atteints précocement de cécité nocturne. Cette perte de fonction des bâtonnets sévère ne semble pas pouvoir être inverser et de ce fait la thérapie devrait se focaliser sur la préservation des cônes. Dans la classe B, les patients ont un phénotype moins sévère, ne montrent pas de décalage temporel implicite à l'ERG et leur atteinte est souvent sectorielle. La dégénération des photorécepteurs est hétérogène et les patients montre une atteinte initialement inférieure qui va progresser vers la rétine supérieure. Dans cette classe B, les bâtonnets pourraient être secourus, et la préservation des bâtonnets devrait être l'objectif à atteindre en vue de protéger les cônes. Aux Etats-Unis la mutation P23H est spécifique de ce pays et représente 10% des RPad par effet fondateur. Pour ce variant, l'atteinte fonctionnelle est modérée.

Nous présentons en **ANNEXE 1** un complément des connaissances sur les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) pouvant être utile à la compréhension de cet article.

Dans cette étude de cohorte rétrospective multicentrique française portant sur 195 patients ayant un variant du gène *RHO* supposé pathogène, après avoir présenté les caractéristiques générales de la cohorte, nous avons présenté les cas atypiques ou rares de cette série.

## 2/ MATÉRIEL ET MÉTHODE

### - Sélection des patients

Tous les patients porteurs d'un variant *RHOad* présumé pathogène ont été recrutés via la base de donnée MAOLYA. Cette dernière est une base de données accréditée d'un centre de référence national français basé à Montpellier et dédié aux dystrophies rétiniennes héréditaires. Avant leur inclusion dans cette étude, tous les patients avaient bénéficié d'un examen clinique et d'examens complémentaires dans les centres d'ophtalmologie de Montpellier, Nantes, Lille ou Rennes par des experts en dystrophies rétiniennes héréditaires. Un consentement éclairé signé pour l'examen clinique et l'analyse génétique a été obtenu pour chacun des sujets. Cette étude a été approuvée par les comités de révision institutionnels du Centre Médical Universitaire de Montpellier et a été menée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki.

## - Recueil des données cliniques multimodales

Les données cliniques disponibles dans les dossiers de chaque patient ont été analysées par deux investigateurs indépendants pour le premier et le dernier examen renseigné. L'âge au diagnostic clinique, l'âge d'apparition des premiers signes fonctionnels (héméralopie, photophobie, baisse d'acuité visuelle, altération du champs visuel périphérique et dyschromatopsie), l'acuité visuelle au premier et au dernier examen, l'aspect du fond d'oeil en rétinographie couleur et en autofluorescence, les coupes SD-OCT maculaires avec des mesures de l'épaisseur rétinienne en région fovéolaire et péri-fovéolaire et des mesures de l'épaisseur choroïdienne, les réponses électrophysiologiques photopiques et scotopiques des électrorétinogrammes globaux (ERGg), le champ visuel binoculaire de Goldmann avec le calcul du taux d'incapacité d'Esternan (TIE) ont été analysés pour préciser la présentation phénotypique de chaque sujet au sein de la cohorte.

Les rétinographies en couleurs avaient été obtenues à l'aide d'une caméra automatisée et non mydriatique (AFC 330 ; Nidek, USA) pour les patients examinés à Montpellier, Lille et Nantes et également par un dispositif d'imagerie rétinienne ultra grand champ (Daytona, Optos, California) pour les patients examinés à Nantes, à Rennes et à Lille. Pour chacun des patients pour lesquels des rétinographies couleurs étaient disponibles, la présence de plages d'atrophie maculaire et/ou périphérique, de pseudo-ostéoblastes, d'une réduction du calibre artériel rétinien ou d'une pâleur papillaire ont été consignés.

L'autofluorescence du fond d'oeil avait été réalisée soit sur un appareil OPTOS combinant une rétinophoto et une AF en un seul examen, soit sur un appareil combinant un angiographe et un SD-OCT (Spectralis Heidelberg Retina Angiograph + OCT, Heidelberg Engineering, Germany) à Montpellier, Nantes, Rennes et Lille. Nous avons examiné chacun des clichés en notifiant la présence d'une anomalie de l'autofluorescence maculaire (hyperautofluorescence, hypoautofluorescence ou autofluorescence hétérogène) ; la présence d'un liseré hyperautofluorescent péri-maculaire et enfin la présence d'une anomalie de l'autofluorescence périphérique (hyperautofluorescence, hypoautofluorescence ou autofluorescence hétérogène).

L'ERGg a été réalisé avec une électrode de contact cornéenne à l'aide d'un dispositif Ganzfeld (Ophthalmologic Monitor Metrovision) conformément aux directives de la Société internationale d'électrophysiologie de la vision. Les réponses scotopiques et photopiques ont été analysées en classant les tracés ERG comme normaux, altérés (amplitude de l'onde b divisée de 1 à 5), très altérés (amplitude de l'onde b divisée par un facteur supérieur à 5) ou réponses non discernables du bruit de fond.

Lorsque l'EOG avait été réalisé, c'était sur le moniteur Ophthalmologic Monitor Metrovision. Les examens ont été classés comme normaux, altérés (rapport d'Arden <170%), très altérés (rapport d'Arden <130%) ou non enregistrables.

Les images des OCT maculaires avaient été acquises sur le SD-OCT Heidelberg Retina Angiograph Spectralis OCT (Heidelberg Engineering). Nous avons mesuré sur chacun des scans SD OCT maculaires disponibles et pour chaque oeil grâce au logiciel de segmentation automatique Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) (Heidelberg Engineering), sur la section maculaire horizontale de 30°: l'épaisseur fovéolaire centrale, l'épaisseur choroïdienne centrale, l'épaisseur rétinienne à 1500 µm et 3000 µm en nasal de la fovéa, et à 1500 µm et 3000 µm en temporal de la fovéa. L'épaisseur de la rétine était définie comme la distance entre la membrane basale du complexe épithélium pigmentaire/membrane de Bruch et la membrane limitante interne.

Les périmétries cinétiques de Goldmann avaient été réalisées à Montpellier et à Lille sur une coupole de Goldmann HAAG-STREIT et sur MonCvOne (Métrovision) à Nantes. Les champs visuels binoculaires (CVB) ont été analysés. Pour les patients où seuls des champs visuels monoculaires étaient disponibles, ces derniers ont été superposés (26). Les CVB ont été classés selon le type d'atteinte. Pour les maculopathies, l'atteinte centrale était définie par une atteinte des 10 degrés centraux, et une atteinte

centrale étendue était définie par une atteinte de contiguïté plus périphérique. Pour les rétinites pigmentaires, l'atteinte a été classée en fonction de la présence d'un rétrécissement concentrique du champ visuel et de la possible atteinte centrale associée. Le respect ou non de l'isoptère le plus périphérique a également été notifié. Le taux d'incapacité d'Esternan (TIE) a été calculé au premier et au dernier examen pour le groupe RP et DM.

Un diagnostic de rétinopathie pigmentaire (RP) a été retenu devant la présence de signes fonctionnels compatibles comme une héméralopie avec un contexte d'atteinte primitive des bâtonnets telle une atteinte scotopique prédominant sur l'atteinte photopique en ERGg et que l'examen des rétinoographies et de l'autofluorescence montraient une atteinte de la moyenne périphérie rétinienne et une réduction du calibre des vaisseaux rétiniens. La présence d'une atrophie maculaire précoce visible sur les clichés en autofluorescence a également été précisée.

Les phénotypes rares et atypiques se sont appuyés sur une analyse multimodale.

### **Analyses génétiques**

L'ADN génomique a été extrait des leucocytes à l'aide du kit FlexiGene (Qiagen). Le séquençage de l'ADN des 5 exons (incluant les jonctions introns/exons de RHO) a été réalisé à l'aide du kit BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction version 3.1 (Applied Biosystems) sur un séquenceur capillaire ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems). Les résultats du séquençage ont été analysés à l'aide du logiciel SeqScape version 2.5 (Applied). Nous avons également utilisé de grands panels de gènes IRD (Inherited Retinal Dystrophies) comprenant 230 gènes associés aux dystrophies rétiniennes et maculaires généralisées pour rechercher des variants pathogènes. Certains patients ont bénéficiés de l'analyse génomique NGS1, NGS2. L'analyse familiale a été réalisée chaque fois que possible chez au moins un des parents.

### **Prédiction in silico**

La pathogénicité de tous les variants *RHO* a été évaluée à l'aide des directives de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) publiées par Richards et al. (2015) et du site Web Varsome (<https://varsome.com/>), ainsi que le site Mobidetails développé par l'IURC chez Anne-Françoise Roux) et qui regroupe tous les logiciels et bases de données nécessaires à la classification ACMG. La présence et les fréquences de chaque nouveau variant dans les bases de données d'exomes ou de génomes ont été vérifiées dans GnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>).

Nous avons évalué la pathogénicité des variants en utilisant les logiciels de mutations faux-sens "Polyphen, SIFT et GVG D".

### **Analyse statistique (annexe 3)**

Une description des données en fonction des phénotypes a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussiennes, la description de ces variables a été faite à l'aide de la moyenne et de la déviation standard mais aussi de la médiane, des valeurs minimales et maximales et des interquartiles (75ème et 25ème centiles).

La comparaison entre les phénotypes a été réalisée à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et à l'aide du test du Chi-deux pour les variables qualitatives. Lorsque les conditions de validité du chi-deux n'étaient pas respectées, celui-ci a été remplacé par le test exact de Fisher.

L'évolution du TI Esterman entre la première et la dernière consultation a été analysée à l'aide du test apparié des rangs signons de Wilcoxon.

Le seuil de signification a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

L'analyse statistique a été réalisée à l'Unité de Recherche Clinique et Epidémiologie (Département de l'Information Médicale) du CHU de Montpellier avec le logiciel R version 4.3.1. »

### 3/ RÉSULTATS

Les caractéristiques cliniques complètes de la cohorte, ainsi que les caractéristiques de chaque phénotype, et l'analyse statistique sont décrites en **annexe 3**.

Toutes les statistiques ont été effectuées par le service de statistiques du CHU de Montpellier.

Les données des 195 patients et les données de 390 yeux ont été utilisées pour comparer les différents phénotypes de la cohorte entre eux lorsque les effectifs de ces phénotypes le permettaient.

#### Caractéristiques générales de la cohorte

Notre cohorte était composée de 195 patients issus de 94 familles. 43% des sujets étaient des hommes et 57% étaient des femmes. Les équivalents sphériques (ES) moyen et médian de la cohorte étaient respectivement -0,59 et 0,0 dioptries. Il n'y avait pas de différence sensible entre les sous-groupes de phénotypes sauf pour le groupe staphylome (ES moyen = -6,88 ; ES médian = -7,0). 87% % des patients présentaient un phénotype de rétinite pigmentaire (RP) dont 56,4% de RP diffuse, 23,1% de RP sectorielle et 7,7% de RP sans pigment. Les autres phénotypes étaient Choroïdopathie (6,7%) ; Normal (2%) ; Staphylome (1,5%), Autre maculopathie (1%°) ; Réticulée (1%) et CSNB (1%).

L'âge moyen au premier examen était 35,5 ans avec des différences notables entre les sous-groupes : RP diffuse (32,0) ; RP sans pigments (14,6) ; RP sectorielle (43,6) ; Choroïdopathie (52,3) ; Normal (48,0).

Pour l'ensemble de la cohorte, les moyennes et pourcentages des données cliniques étaient respectivement les suivantes : âge au diagnostic clinique (26,3 ans) ; 53,3% des patients ont eu au moins deux consultations. Pour ces derniers, leur durée moyenne de suivi était de 8 ans.

À la première consultation, 90,2 % des patients présentaient une héméralopie. L'âge moyen d'apparition des symptômes étaient de 13,1 ans pour l'héméralopie ; 24,2 pour la photophobie ; 28,6 pour la diminution de champs visuel.

L'évolution du champ visuel via le Taux d'incapacité d'Esterman (TIE) exprimé sur 84 cases montrait une aggravation significative de 9,7 (50,6 au premier examen et 60,3 à l'examen final).

Lorsque l'effectif permettait de réaliser un test statistique nous avons comparé les moyennes de ces phénotypes avec celles du phénotype majoritaire de la RP diffuse et indiqué la p-value lorsque celle-ci indiquait une différence significative.

L'acuité visuelle (AV) moyenne des 195 patients au premier examen exprimée en notation décimale était de  $0.73 \pm 0.30$  et  $0.63 \pm 0.33$  au dernier examen.

Les acuités visuelles des différents phénotypes au premier et dernier examen étaient respectivement : RP diffuse 0,67 et 0,61 ; RP sectorielle 0,94 et 0,75 **p-value <0,001** ; RP sans pigment 0,71 et 0,68 ;

choroïdopathie 0,48 et 0,37 **p-value=0,025**; normal 1,09 et 1,35 ; réticulée 0,83 et 0,95 ; autre maculopathie 0,53 et 0,37 ; staphylome 0,38 et 0,43 ; CSNB 1,0 et 1,5.

**OCT :** L'épaisseur fovéolaire moyenne de la cohorte était de 246 microns. Cette dernière était sensiblement diminuée pour les phénotypes staphylome (137.0) et autre maculopathie (181.0) sans qu'un test statistique ne soit possible.

La longueur ellipsoïde moyenne était de 3090 microns avec des différences marquées selon les sous-groupes : RP diffuse (2153) ; RP sectorielle (4278) **p-value<0,001** ; RP sans pigment (4589) **p-value = 0,026** ; Choroïdopathie (1645) ; staphylome (1234) ; autre maculopathie (5439) ; normal (+10000) ; CSNB (+10000).

L'épaisseur choroïdienne moyenne était de 243 microns avec là encore des différences notables selon les phénotypes : RP diffuse 236 ; RP sectorielle 263 ; RP sans pigment 310 ; choroïdopathie 169 **p-value=0,0324**; normal 329 ; staphylome 298 ; réticulée 236 ; autre maculopathie 134 ; CSNB 341.

### **ERG :**

Les résultats **annexe 3** montre de meilleures réponses à l'ERG en scotopiques et photopiques, avec une différence significative, pour la RP sectorielle (RPS) que pour la RP diffuse et la choroïdopathie (**p-value<0,001**). Pour la RP sans pigments, les résultats d'ERG en photopique sont meilleurs que pour la RP diffuse (**p-value=0,043**).

Pour les phénotypes à faibles effectifs où les tests statistiques ne peuvent être réalisés, nous avons regroupé ensemble les valeurs normales et altérées ainsi que très altéré et plat dans le tableau (**Tab.4.1**) ci-dessous.

	<b>ERG SCOT</b>		<b>ERG PHOT</b>	
<b>Phénotype</b>	<b>% N + A</b>	<b>% P + TA</b>	<b>% N + A</b>	<b>% P + TA</b>
Total	25	75	40	60
RP diffuse	9	91	19	81
Choroidopathie	9	91	18	82
RP sans pigment	27	73	40	60
RP sectorielle	60	40	89	11
Normal	100	0	100	0
Réticulé	50	50	50	50
Autre maculopathie	25	75	100	0
Staphylome	0	100	0	100
CSNB	0	100	100	0

**Tableau 1 Résultats d'ERG simplifiés par phénotype**

### **Génétique :**

L'âge moyen au diagnostic génétique était de 42,2 ans.

Le variant le plus fréquent était c.501C>G (p. Cys167Trp), mis en évidence chez 25 patients (13%).

Le deuxième variant le plus fréquent était le c.403C>T (p.Arg135Trp) retrouvé chez 20 patients (10%).

Nous avons identifié 58 variants du gène RHO (**annexe 3 p.103**) dans notre cohorte dont 15 nouveaux variants (**Tab.4.2** ci-dessous).



Tableau 2 Nouveaux variants RHO			
c.53G>C	1	p.Gly18Ala	autre maculopathie
c.140T>C	1	p.Leu47Pro	RPRC mixte et RPS
c.176T>G	1	p.Leu59Arg	Choroidopathie
c.185C>A	1	p.Thr62Asn	Réticulée
c.289A>C	1	p.Thr97Pro	RPRC mixte et RPS
c.311_316del	1	p.Val104_Phe105del	RPS
c.340G>A	1	p.Gly114Ser	RPS
c.49A>G	1	p.Thr17Ala	RPRC mixte et RPS
c.544G>C	3	p.Gly182Arg	RPRC mixte
c.66C>A	1	p.Ser22Arg	RPS
c.736G>T	1	p.Ala246Ser	RPS
c.793T>C	4	p.Trp265Arg	CSNB
c.937-2A>G	intron 1 épissage	p.(?)	RPS
c.955dup	5	p.(Thr319Asnfs*12)	Choroidopathie
c.400G>T	2	p.Glu134Ter	RPRC mixte

Les variants de l'exon 2 étaient les plus fréquemment retrouvés (40%), suivi par ceux de l'exon 1 (26%). 93,4% étaient des variants faux-sens.

L'étude a retrouvé également 3 cas atypiques ou complexes sur le plan de la génétique.

- Mutation *RHO* **c.759G>T (p.Met253Ile)** et *BEST1* **c.209A>G (p.Asp70Gly)**
- Mutation *RHO* **c.491C>T (p.Ala164Val)** et *IMPG2* **c.513T>G (p.Tyr171Ter)**
- Double mutation *RHO* sur le même allèle ; **c.[164A>G ; 251T>C] {p.[(Asn55Ser) ; (Leu84Pro)]**

Ainsi que 2 variants homozygotes ; **c.340G>A (p.Gly114Ser)** et **c.316G>A (p.Gly106Arg)**

#### 4/ DISCUSSION

L'intérêt de notre étude de cohorte réside dans sa représentativité des variants *RHO* retrouvés en France. Bien que multicentrique, elle offre un recueil des données homogène. De plus elle est basée sur une analyse clinique détaillée prenant en compte plus d'une centaine de rubriques et notamment l'âge d'apparition et du type de signes fonctionnels, de la présentation clinique avec l'analyse des rétino-graphies, de l'autofluorescence, de l'électrophysiologie et du champ visuel. Elle présente dans un même fichier commun les principaux résultats d'imagerie des différents centres (ANNEXE 4). De fait, la classification phénotypique est probablement plus fiable que dans les méta-analyses précédemment publiées car notre méthodologie assure des critères de classification homogènes. Nous pouvons regretter le caractère rétrospectif qui explique le nombre de données manquantes, notamment concernant l'âge d'apparition de chaque signe fonctionnel. Toutefois, les dystrophies rétinien-nes héréditaires liées à *RHO* sont des maladies rares, le caractère rétrospectif permet une analyse de données sur une plus large cohorte qu'une analyse prospective.



Comme attendu, la majorité des familles présentaient un phénotype de RP diffuse ou de RP sectorielle (RPS). Nous avons trouvé 19 cas atypiques ou rare au sein de cette cohorte. Un exemple de chacun de ces phénotypes figure ANNEXE 5.

Pour chaque cas atypique, nous avons recherché, lorsque l'information était disponible, si d'autres apparentés avaient le même phénotype. Du point de vue de l'atypie, tous les cas présentés ci-dessous étaient isolés à l'exception des phénotypes de CSNB et NORMAL (porteur sain).

Nous avons également recherché, si pour un variant de *RHO* donné, l'atypie avait été déjà décrite dans la littérature. Cette recherche n'a pas retrouvé de cas similaire.

Lorsque pour un variant donné, un article de la littérature avait donné une description du phénotype, nous l'avons cité. Mais ce cas ne s'est produit que pour trois de nos variants.

Un seul de nos cas atypiques a bénéficié d'un test génétique sur le génome entier. Tous les autres ont eu des tests de séquençage génétique de type petit ou grand panels.

Parmi nos 19 cas de phénotypes atypiques, certains avaient un variant *RHO* dont la pathogénicité était clairement établie au travers d'autre cas familiaux. D'autres étaient des cas simplex.

Plusieurs classifications des RP ont été proposées.

Cideciyan et al (24, 25) ont distingué deux classes de phénotypes dans les RP. La classe A montre un dysfonctionnement généralisé sévère des bâtonnets assez précoce avec une constante atteinte des cônes au décours de la maladie. La classe B montre une atteinte plus restreinte et une cécité nocturne plus tardive. I. Audo & al (2) ont retrouvé trois phénotypes principaux pour les RPad *RHO* qui ressemblaient soit à la classe A, soit à la classe B de Cideciyan et al :

1. Une RP avec un dysfonctionnement généralisé bâtonnets-cônes, qui ressemble à la classe A de Cideciyan et al.
2. Une RP en secteur
3. Plus rare : une dystrophie chorioretinienne restreinte essentiellement au pôle postérieur.

En raison de leur phénotype présentant une atteinte restreinte, Audo et al ont associé les deux derniers phénotypes à la classe B.

Massof et Finkelstein (26 et 27) ont utilisé une classification des RP basée sur l'évaluation du champs visuel après adaptation scotopique. Ils ont trouvé que leurs patients pouvaient être classé également en deux groupes : **groupe 1** la RP de type I associée à une perte diffuse de sensibilité des bâtonnets par rapport aux cônes et à une nyctalopie dès l'enfance; et **groupe 2** la RP de type II, associée à une perte de sensibilité combinée des cônes et des bâtonnets régionale ainsi qu'à l'apparition d'une nyctalopie à l'âge adulte. Aucun des patients ne sont passés d'un groupe à l'autre (28). Il n'a été retrouvé aucune famille pouvant contenir des apparentés des deux groupes (29).

Arden et al (30) ont étudié une série de cas de RPad en utilisant l'ERG. Ils ont trouvé que la préservation d'une part significative de la réponse des bâtonnets correspondait parfaitement avec le type II de la classification de Massof. La réciproque n'est pas toujours vraie.

Ainsi la RPad Pro23His correspondrait au type II (31) de la classification de Massof (RP sectorielle). En fait, la majorité des RPad *RHO* ont été décrites comme ayant ce phénotype type II (32, 33, 34).

Une minorité des mutations AD serait associée au type I (RP sévère et diffuse) (35, 36). Leurs études suggèrent que ces deux types pourraient représenter deux sous-groupes physiopathologiques différents.

Pro347Leu est la deuxième mutation de *RHO* la plus fréquente aux Etats-Unis, représentant environ 5% des RPad (37).

Ce type de RP est plus sévère, plus diffuse, avec un rétrécissement du champ visuel et des déficits de l'ERG plus importants que dans la mutation Pro23His adRP (38)

Sandberg et al (39) ont rapporté les données cliniques de patients atteints de 27 mutations AD différentes de *RHO*. Ils suggèrent que plus le codon a un numéro élevé, plus l'atteinte serait sévère. Berson et al (40) ont suggéré que la rapidité de progression de la RP était corrélée avec le site de la mutation et que d'autres facteurs, génétiques ou environnementaux, pouvaient influencer sur l'expression phénotypique.

### **Classification moléculaire**

Les mutations dans *RHO* ont été classées en deux groupes selon leur effet sur la molécule (41).

Le groupe I comprend les mutations ayant un effet sur la synthèse même de la Rhodopsine, sur son repliement ou sur son transport vers les segments externes des bâtonnets et il est communément considéré que leur effet est délétère sur la morphogénèse de la Rhodopsine. Les mutations du groupe II ne sont pas considérées affecter l'intégrité structurelle de la molécule de Rhodopsine ni celle des segments externes des bâtonnets. Elles affecteraient la fonctionnalité de la molécule.

Un variant pathologique d'un gène peut produire un phénotype différent selon la localisation du variant, du statut de l'autre allèle. Les mutations aboutissant à l'absence de synthèse de la protéine ne seront AD qu'en cas d'haploinsuffisance. Une transmission AD peut également se voir en cas d'allèle délétère dominant.

Des mutations faux-sens peuvent se transmettre sur un mode dominant par gain de fonction toxique. Une transmission AD peut encore se voir lorsque le produit du gène muté ne peut se lier ou alors se lie trop fortement au produit d'un autre gène, inhibant des voies de régulation normales.

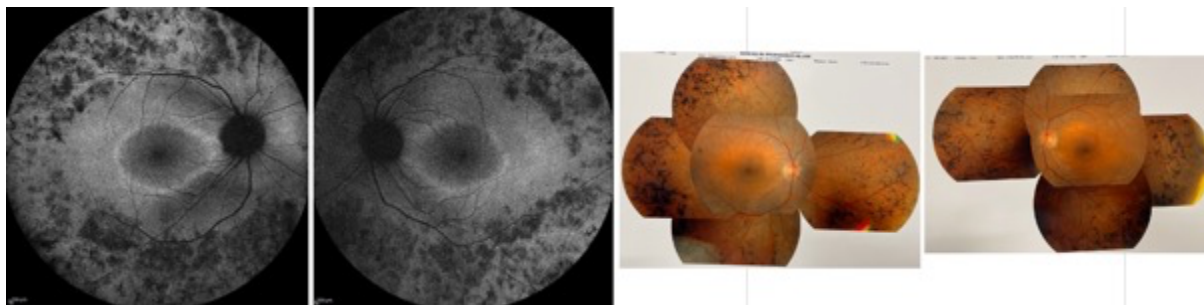
Alors que de plus en plus de connaissances apparaissent sur les paramètres des maladies génétiques, les informations de génétiques moléculaires du patient sont nécessaires.

Cependant, les informations de génétiques moléculaires d'une partie importante des patients ne sont pas encore toujours accessibles. Donc les classifications électrophysiologiques et phénotypiques restent les plus pertinentes.

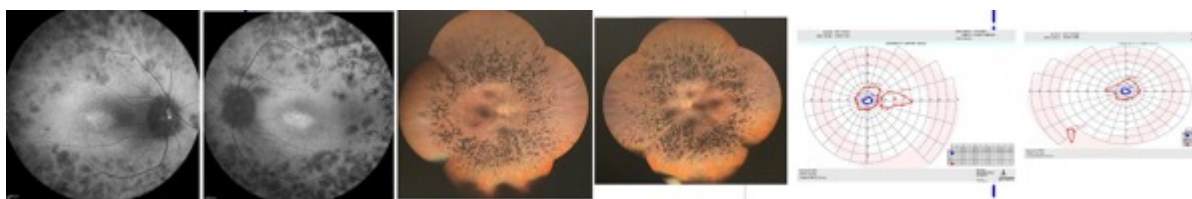
Mais la classification moléculaire sera particulièrement utile pour le conseil génétique pronostique, le diagnostic pré-natal et pourrait orienter le patient vers des thérapies géniques spécifiques.

### **Phénotype de RP diffuse**

I.Audo & al (2) ont décrit que dans la forme généralisée (Fig.4 et Fig.5) des RPad *RHO*, on retrouve les symptômes classiques de la RP qui sont dominés par une cécité nocturne à début précoce tôt dans l'enfance, une constriction progressive du champ visuel périphérique et une photophobie tardive. La majorité des patients étaient diagnostiqués dans l'adolescence, plus tôt dans les formes restreintes. L'acuité visuelle était relativement conservée jusqu'à la cinquième décennie. Le fond d'œil montrait les altérations classiques de l'EPR en périphérie comprenant des migrations pigmentaires, des signes d'atrophies des photorécepteurs s'aggravant avec l'âge. A l'ERG global, lorsque présentes, les amplitudes des réponses scotopiques étaient plus diminuées que les photopiques. Et un décalage temporel implicite était présent consistant avec une dysfonction généralisée des bâtonnets-cônes.



**FIG.4** RP diffuse. De gauche à droite : auto-fluorescence et fond d’œil d’une patiente de la cohorte de 27 ans ayant le variant *RHO*ad c.497C>A.



**FIG.5** RP diffuse. De gauche à droite : auto-fluorescence, fond d’œil et champ visuel d’une patiente de la cohorte de 24 ans ayant le variant *RHO*ad c.510C>G.

### Phénotype de RP sectorielle

La RP en secteur a été décrite pour la première fois par Bietti (42) en 1937. Elle est caractérisée par altérations pigmentaires limitées à un ou deux quadrants, des déficits du champ visuel correspondant aux altérations pigmentaires, des réponses à l’ERG global relativement conservées sans retard temporel. Les patients sont généralement peu symptomatiques. La zone rétinienne atteinte est généralement une bande arquée sous la macula. Plus tard, le fond d’œil une atrophie choroïdienne et rétinienne régionale totale (43).

Parfois la rétine nasale ou inféro-nasale est touchée (45). Il est rare qu’une RP en secteur affecte les quadrants temporal et supérieurs.

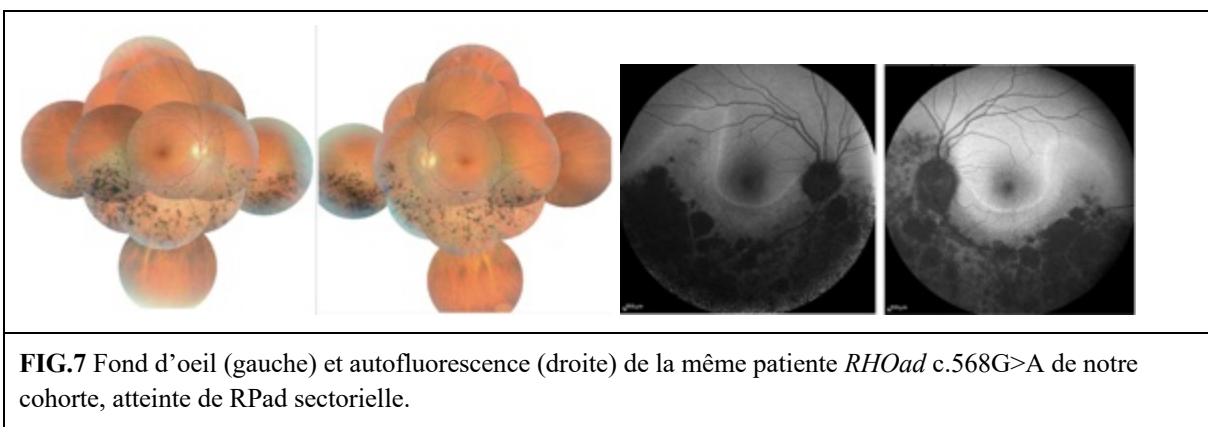
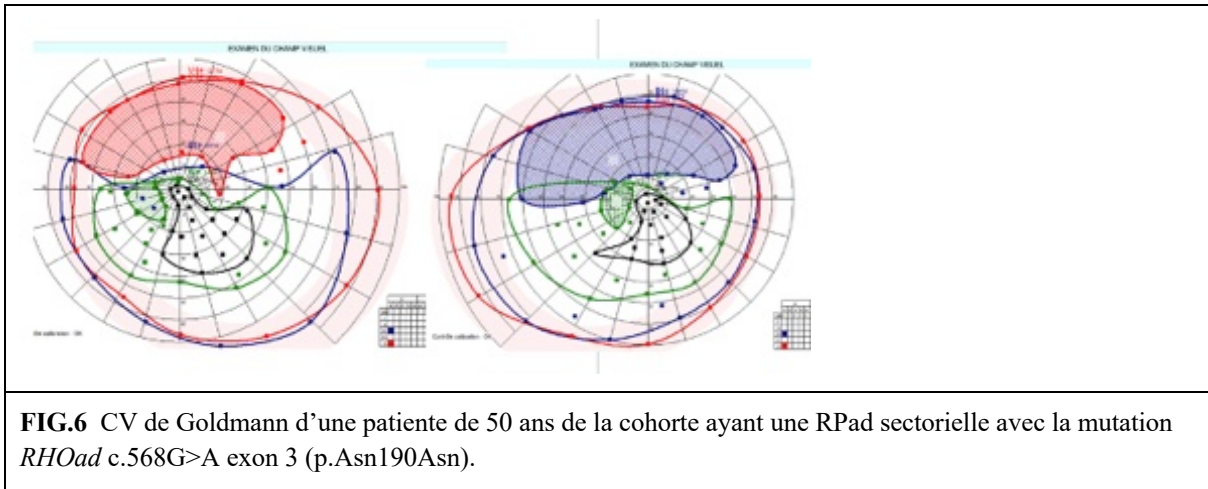
La RP sectorielle a surtout été rapportée dans les mutations du gène *RHO* (9 et 46) et Usher *USH1C* (47).

Audo et al en 2010 (2) dans une étude de cohorte RPad *RHO*, ont décrit le phénotype sectoriel : (Fig.6 et Fig.7) La cécité nocturne est inconstante, la vision centrale est conservée, les déficits du champs visuel périphérique supérieur correspondent aux anomalies du fond d’œil. L’ERG montre des réponses scotopiques diminuées avec parfois également des réponses photopiques anormales. Il n’y a cependant pas de décalage temporel implicite ce qui est cohérent avec un dysfonctionnement bâtonnets-cônes restreint.

Massof et Finkelstein (48) ont montré que dans la RPad en secteur, les seuils absolus de sensibilité sont élevés à travers la rétine y compris sur la fovéa. Au fil du temps, le champ visuel se dégrade. Cependant le pronostic visuel reste bon.

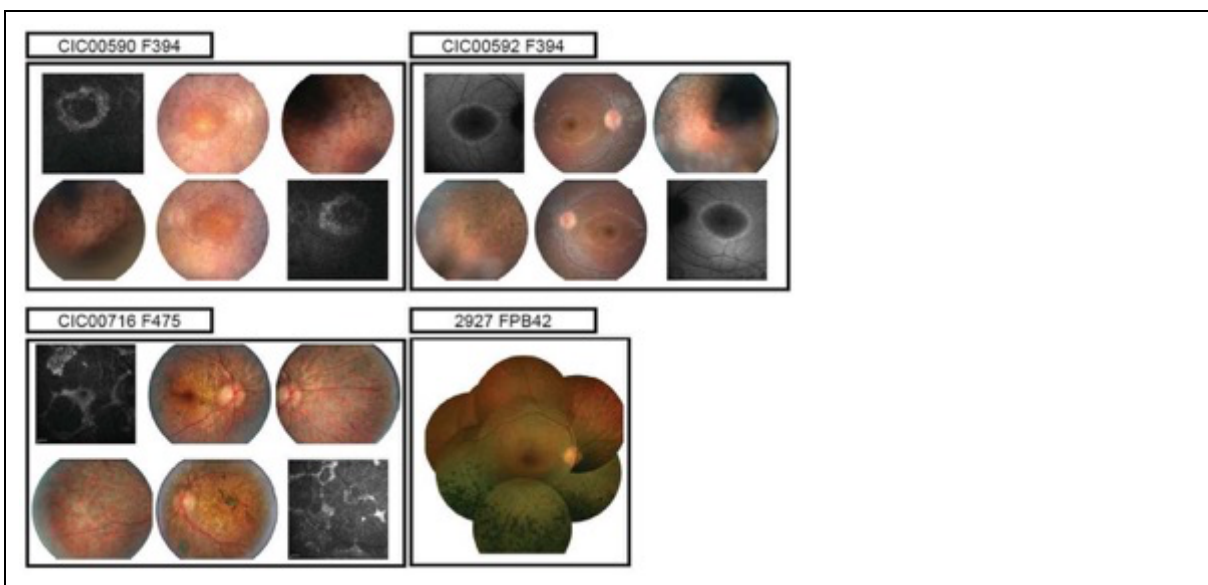
Utilisant une approche multimodale, Fleckenstein et al (49) ont étudié l’auto fluorescence du fond d’œil et la micropérimétrie d’un cas de RP en secteur. Ils ont montré que l’anneau d’hyper autofluorescence délimitait nettement les zone de perte sévère de sensibilité rétinienne. Dans les vrais cas de RP en secteur, l’ERG global montre une relative préservation des amplitudes, des anomalies légères à modérées des réponses médies par les cônes et les récepteurs, et des temps implicites normaux (50).

Mais la plupart des cas de RPad *RHO* se présentant avec une distribution sectorielle ne sont en fait qu'une présentation sectorielle de ce qui deviendra plus tard une RP diffuse.



### Phénotype de dégénérescence chorio-rétinienne restreinte

I.Audo, C.Zeit et al (10), *Invest Ophthalmol Vis Sci.* PMC 2011 May 26., ont décrit (Fig.8) un troisième phénotype dans leur cohorte de patients RPad *RHO* et qui correspondait à la mutation p.Met207Arg. L'apparition des symptômes survenait dans la quatrième décennie avec une cécité nocturne modérée et des déficits visuels asymétriques. Les patients avaient des zones d'atrophie chorio-rétinienne en patch au pôle postérieur. L'ERG révélait des amplitudes de réponses scotopiques et photopiques diminuées sans décalage temporel implicite consistant avec une atteinte restreinte.



**FIG.8** Rétinophotos et autofluorescence des 3 phénotypes de RPad *RHO* décrits par Audo & al : F394 Diffuse, FPB42 sectorielle et F475 atrophie chorioretinienne restreinte en patch. D'après Audo & al.(2). Avec l'aimable autorisation de C. Zeitz

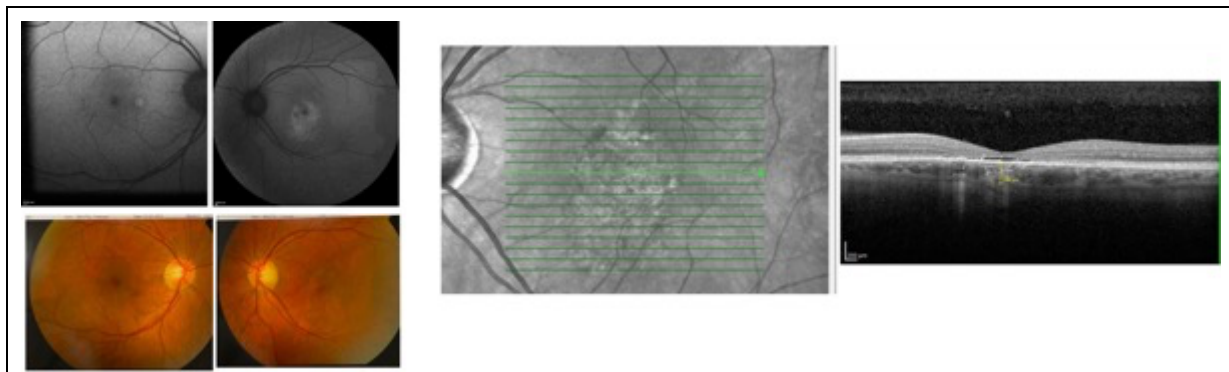
### Phénotype de RP unilatérale ou très asymétrique

À notre connaissance, aucun cas de RPad *RHO* unilatérale n'a encore été publié.

Un cas de RPad a été publié. Il s'agissait d'une mutation de gène RP1 situé sur le chromosome 8 (51).

Les autres cas connus concernent des cas de RP liées à l'X où le mécanisme de lyonisation est responsable de l'asymétrie.

Notre cohorte présente un cas simple d'atteinte unilatérale (Fig.9) de type cone dystrophy chez un patient ayant la mutation **c.755G>C (p.Arg252Pro) exon 4**.



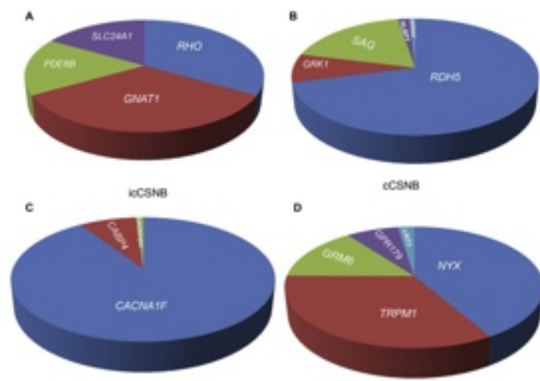
**FIG.9** dystrophie maculaire centrale unilatérale chez un patient de 51 ans porteur à l'état hétérozygote de la mutation **c.755G>C (p.Arg252Pro)** située dans l'exon 4 du gène *RHO*

Ce variant a été décrit dans un cas de RP dans un article de E R Grinberg, E K Khusnutdinova (138) : *The novel R252P mutation of the RHO gene in patients with retinitis pigmentosa from Bashkortostan; Mol Biol (Mosk) 2007 Jul-Aug;41(4):746-8. PMID: 17936999*

Mais l'imputabilité de ce variant dans ce phénotype peut être questionné. Une ségrégation familiale plus poussée et un test génomique de type NGS pourrait aider à éclaircir ces interrogations.

### Phénotype de Cécité nocturne congénitale stationnaire (CSNB Congenital Stationary Night Blindness)

- La CSNB se caractérise par une cécité nocturne, une perte visuelle variable et un fond d'œil normal. La transmission peut être AD, AR ou XL.
- Les patients avec une CSNB AD habituellement présentent une cécité nocturne symptomatique et une acuité visuelle (AV) normale mais ceux AR ou XL présentent dès les premiers mois de vie un strabisme, un nystagmus et une vision centrale réduite associé à une myopie.



**FIG.10** prévalence des gènes défectueux dans les différentes formes de CSNB. A) mutations AD dans les CSNB à RIGGS-ECG. B) mutations dans les CSNB AR et FO anormal. C) mutations AR et liées à l'X dans les CSNB. D) mutations AR et liées à l'X dans les cCSNB. (Cf. *Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms*, Christina Zeitz, Anthony G. Robson, Isabelle Audo, *Progress in RETINAL AND EYE RESEARCH* 45 (2015) 58-110.) Avec l'aimable autorisation de C. Zeitz

- Le fundus albipunctatus et la maladie d'Ogushi font partie du même spectre de pathologies.
- Dans la CSNB, l'ERG est de type négatif (onde b plus petite que l'onde a) et présente des anomalies des voies ON et OFF.
- Dans la forme AD, des mutations de gènes intervenant dans la cascade de phototransduction ont été rapportées : la Rhodopsine, la sous-unité alpha de la transducine des bâtonnets et la guanosine monophosphate cyclique (cGMP) phosphodiesterase.

Certaines mutations de *RHO* ont été décrites comme responsable d'une CSNB (52-55).

Certains de ces variants pathogènes sont considérés comme activant les bâtonnets même en l'absence de lumière (56-58).

Plusieurs gènes sont impliqués dans la CSNB pour les transmissions AD, AR et lié à l'X.

Plus particulièrement, les formes AD sont associées au phénotype de CSNB à Riggs-ERG (60).

Plusieurs variants *RHOad* ont été associés à la CSNB

c.269G>A p.Gly90Asp (63)

Sieving et al. (61) ont rapporté 7 membres d'une même famille atteint du variant *RHO* dominant Gly90Asp et décrit un phénotype de nyctalopie congénitale autosomique dominante.

Les variants Thr94Ile, Ala292Glu et Ala295Val causent également des CSNB.

c.281C>T p.Thr94Ile (al-Jandal et al., 1999)

c.875C>A p.Ala292Glu (Dryja et al., 1993)

c.884C>T p.Ala295Val (Zeitz et al., 2008) (62)

Le mutant *RHO* p.Gly90Asp est capable d'activer la transducine dans l'obscurité, conduisant à un état de conditionnement photopique et une désensibilisation des bâtonnets. Le mutant constitutionnellement actif p.Gly90Asp semble également prendre une conformation inhibant sa liaison à l'arrestine.

Notre cohorte a retrouvé deux cas de mutations *RHO* hétérozygote associé à une CSNB.

L'un de ces variants jamais décrits est en cours de publication par le centre de référence de Montpellier MAOLYA.



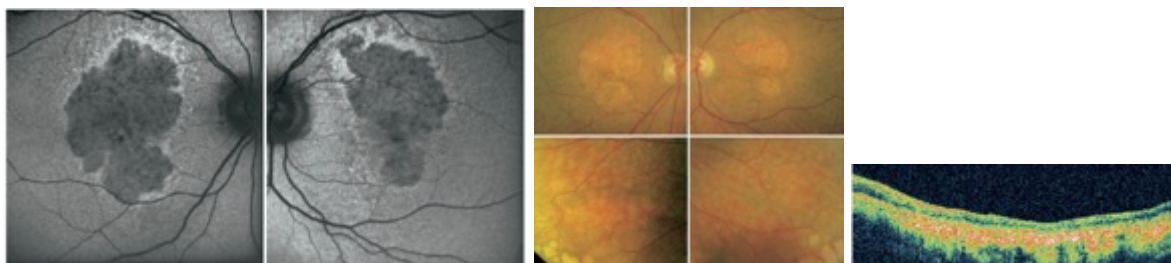
L'autre est le variant *RHO* *ad c.793T>C* (p.Trp265Arg) Exon 4. Cette patiente de 37 ans a également son fils probablement atteint.

À notre connaissance ce variant *RHO* n'a jamais été décrit et n'a donc jamais été associé à un phénotype de CSNB auparavant.

Il serait utile d'effectuer un test analysant le génome de cette mère et de son fils de type NGS afin de pouvoir imputer plus sûrement ce phénotype à ce variant *RHO*.

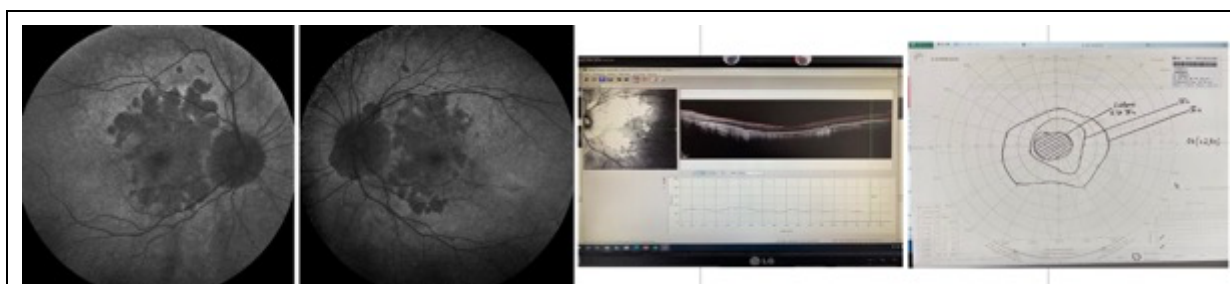
## Phénotype EMAP

En 2009, C. Hamel, I. Meunier et al (64) et (**Fig.11**) ont décrit l'EMAP (extensive macular atrophy with pseudodrusen-like appearance) comme une forme d'atrophie maculaire débutant à l'âge adulte caractérisé par la triade constituée au fond d'œil par une atrophie maculaire d'axe vertical, des pseudodrusens en moyenne périphérie et une dégénération rétinienne pavimenteuse périphérique. L'atrophie maculaire se manifeste à l'autofluorescence (AF) par une hypo-AF multilobée d'orientation verticale. L'OCT retrouve une séparation de l'EPR et de la membrane de Bruch (BM)



**FIG.11** Auto-Fluorescence patient EMAP de 60 ans. C. Hamel, I. Meunier & al, Extensive Macular Atrophy with Pseudodrusen-like appearance : a new clinical entity, American Journal of Ophthalmology, 2009. Avec l'aimable autorisation du Pr I. Meunier de l'université de Montpellier

Notre cohorte a retrouvé un phénotype d'EMAP chez une patiente de 78 ans (**Fig.12**) ayant le variant *RHO* *ad* ayant le variant *RHO* *ad c.53G>C p.(Gly18Ala)*. (cf. ANNEXE 5 fiches des cas atypiques). Il s'agissait d'un cas simplex.



**FIG.12** De gauche à droite : AF, OCT et CVG de l'œil droit chez une patiente de 78 ans de notre cohorte ayant le variant *RHO* *ad c.53G>C*. Aspect symétrique aux deux yeux.

Sur le plan des tests génétiques, cette patiente a bénéficié d'un test de type petit panel sur les maculopathies et qui inclue les gènes majeurs des adRP. Sa fille asymptomatique présente elle aussi le variant.

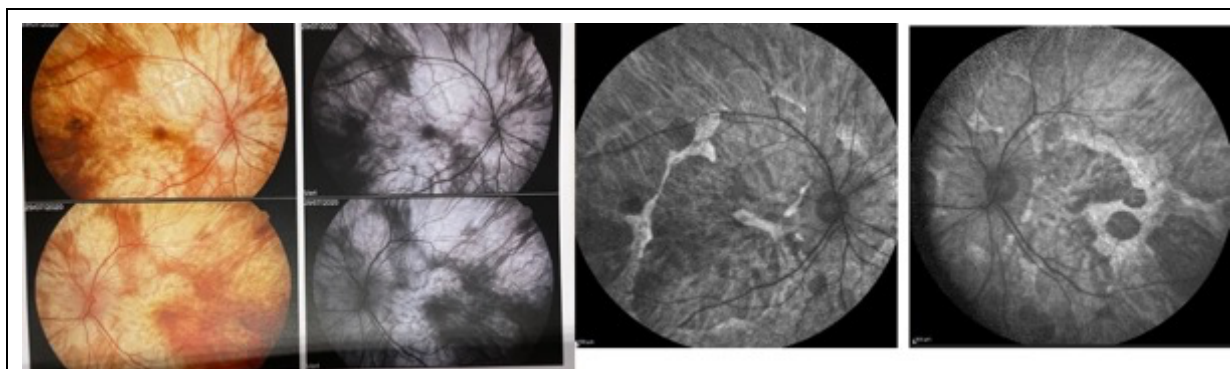
À notre connaissance, l'EMAP n'a jamais été imputé à un gène particulier jusqu'à présent et a fortiori à un variant *RHO*. De plus, il semble que ce variant n'ait jamais été décrit. L'imputabilité de ce variant au phénotype d'EMAP est questionnable. D'autres cas similaires d'EMAP avec ce variant ainsi qu'un test analysant le génome entier, de type NGS, seraient nécessaires avant d'envisager une association de ce phénotype à ce variant *RHO*.

## Phénotype de Pseudo-choroïdérémie

La choroïdérémie fait partie des DRH mais nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'association avec des variants de *RHO*.

Une étude sur un modèle murin a montré le lien entre la choroïdérémie et la mort des photorécepteurs (65).

Notre cohorte présente un cas de pseudo-choroïdérémie (**Fig.13**) chez un patient de 59 ans ayant le variant *RHO* pathogène **c.647T>A, p.(Met216Lys)** (annexe 1).



**FIG.13** Pseudo-choroïdérémie sur le variant *RHO*ad **c.647T>A**, chez un homme de 59 ans de la cohorte.

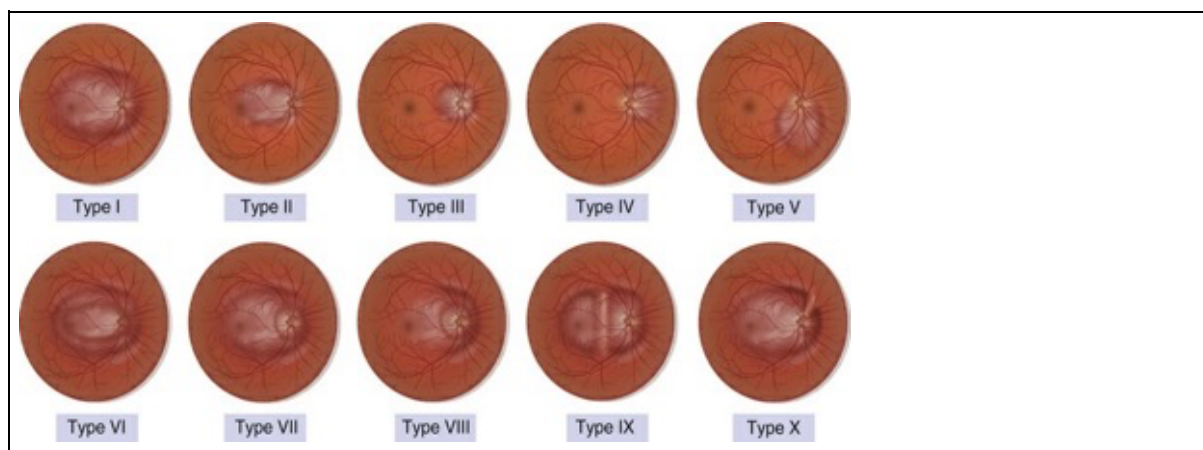
M al-Maghteh & al (219) ont décrit en 1994 ce variant comme étant associé à une RPad.

Ce patient a bénéficié d'un test génomique NGS. Et son arbre généalogique montre une transmission sur un mode dominant sans que l'on connaisse le phénotype exact des apparentés. Il est vraisemblable que son phénotype soit imputable à sa mutation hétérozygote **c.647T>A** de *RHO*.

## Phénotype de staphylome postérieur

Un staphylome postérieur est une protrusion externe de toutes les couches du globe oculaire postérieur fréquemment rencontrée dans la myopie forte. Spaide (66) a récemment donné une définition précise du staphylome comme étant une extrusion du mur de l'oeil dont le rayon de courbure est plus petit que celui du mur de l'oeil environnant.

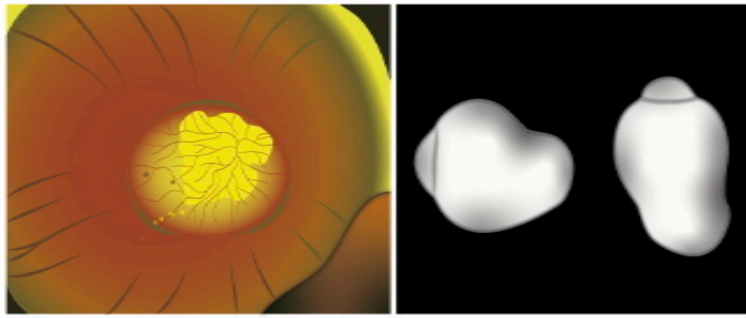
Il y a 10 types de staphylomes selon la classification de Curtin (67) (**Fig.14**)



**FIG.14** La classification de Curtin des staphylomes postérieurs (*d'après Curtin BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. Trans Am Ophthalmol Soc 1977;75:67-86.*)



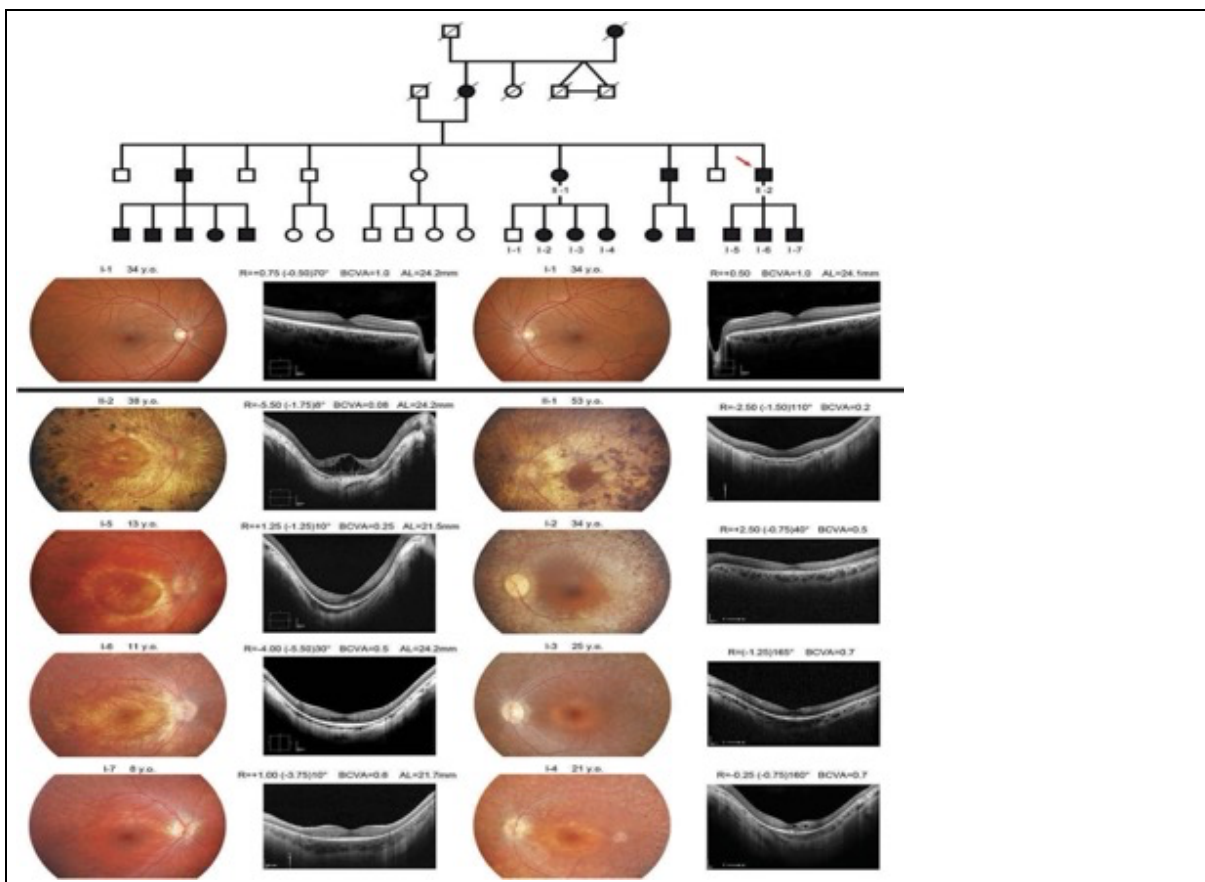
Des études récentes sur les staphylomes ont utilisé l'OCT (68) et l'IRM 3D du globe oculaire (69).



**FIG.15** Rétinophoto du pôle postérieur et IRM 3D d'un œil myope fort. (d'après Ohno-Matsui K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 2014;121(9):1798-1809. Illustration de P. Baverey)

L'association entre les dystrophies rétiniennes héréditaires et le staphylome postérieur a déjà été rapporté dans la littérature (70).

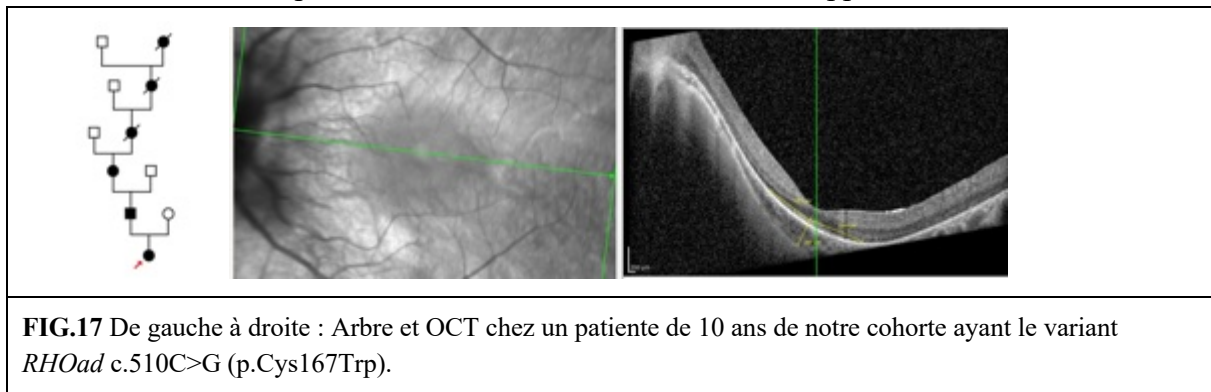
De plus en 2019, V. Smirnov et al. (11) ont rapporté le cas d'une famille atteinte de RPad sévère due à la mutation c.886C>A p. (Lys296Glu) du gène *RHO*. Cette mutation était associée à un staphylome du pôle postérieur concernant la rétine externe relativement épargnée (Fig.16).



**FIG.16** Haut : arbre généalogique. Puis les données réfractive et l'imagerie d'un membre non atteint. En bas, la réfraction et l'imagerie des patients. D'après Vasily M Smirnov & al, Severe retinitis pigmentosa with posterior staphyloma in a family with c.886C>A p.(Lys296Glu) *RHO* mutation, *ophthalmic genet.* Aug 2019 (avec l'aimable autorisation du Dr V. Smirnov)

Notre cohorte a retrouvé 3 cas de staphylomes postérieurs associés à des variants *RHOad* dont la pathogénicité est certaine.

Ainsi le cas ci-dessous illustre un staphylome postérieur chez une fillette de 10 ans (**Fig.17**) ayant le variant *RHOad* **c.510C>G** responsable de RPad *RHO* diffuse chez les apparentés.



**FIG.17** De gauche à droite : Arbre et OCT chez un patiente de 10 ans de notre cohorte ayant le variant *RHOad* **c.510C>G** (p.Cys167Trp).

Les autres variants de la cohorte associés à un staphylome postérieur étaient **c.545G>T** (p.Gly182Val) et **c.891C>A** (p.Ser297Arg).

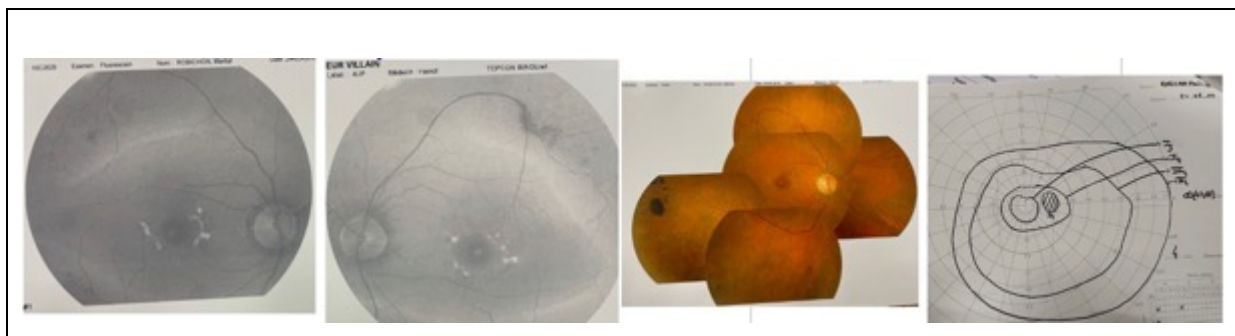
Tous les apparentés de notre cohorte qui avaient l'un de ces 3 variants présentaient une RP diffuse.

## PATTERN DYSTROPHY

Les pattern dystrophies sont des pathologies héréditaires caractérisées par une atteinte bilatérale et symétrique consistant en des dépôts maculaires jaunes-oranges selon différentes distributions qui incluent le type en papillon et le type réticulé qui représentent les zones d'accumulation de la lipofuscine. En général, le pronostic visuel est assez bon bien que dans certains cas il peut apparaître une perte de la vision centrale lentement progressive due à l'atrophie maculaire. L'âge de début des signes est variable, entre la deuxième et cinquième décennie. En général l'EOG et le pattern ERG sont anormaux avec un ERG plein champs normal. Des mutations de la periphérine/gene *RDS* ont été identifiées chez certains patients mais d'autres gènes restent à découvrir. La protéine periphérine/*RDS* est une glycoprotéine de membrane des disques des segments externes des photorécepteurs qui interviendrait dans la maintenance et la stabilisation de l'organisation des disques.

À notre connaissance, nous n'avons pas trouvé d'article scientifique associant une pattern dystrophy à un variant *RHO*.

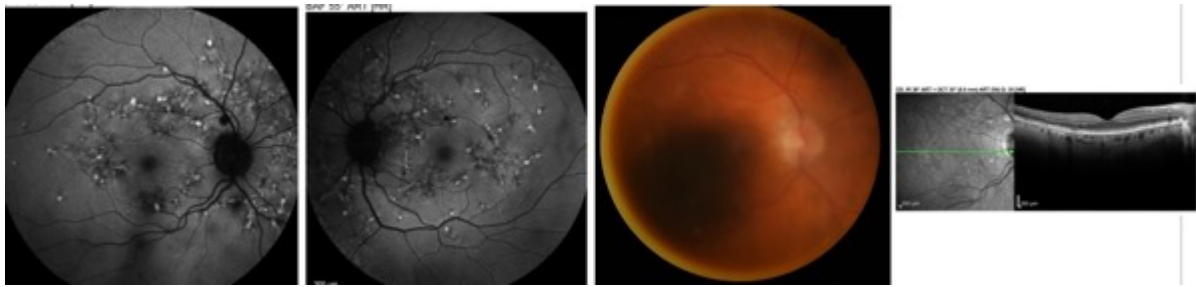
L'un des patients de notre cohorte de 58 ans, de variant *RHOad* **c.185C>A** **p.(Thr62Asn) Exon 1**, présentait une pattern dystrophy en papillon (Butterfly) (**Fig.18**). À notre connaissance, ce variant *RHO* n'a jamais été décrit.



**FIG.18** Pattern dystrophy Butterfly chez un homme de 58 ans de la cohorte, variant *RHOad* **c.185C>A**

La pathogénicité de ce variant était avérée d'après son arbre généalogique même si nous n'avions pas le phénotype exact des apparentés.

Une autre patiente de 78 ans, de variant *RHO* c.1032G>C (p.Gln344His) exon 5, présentait une pattern dystrophy réticulée. (**Fig.19** et Annexe 5).



**FIG.19** Pattern dystrophy réticulée, chez une femme de la cohorte de 78 ans, atteinte du variant *RHOad* c.1032G>C

Il s'agit d'un cas simple. Ce variant décrit en 2021 par Colombo, Audo, Zeitz & al (228) est classé comme probablement pathogène (LP) dominant dans la base LOVD. Un test sur le génome entier permettrait de renforcer l'hypothèse d'une association entre son variant et ce phénotype.

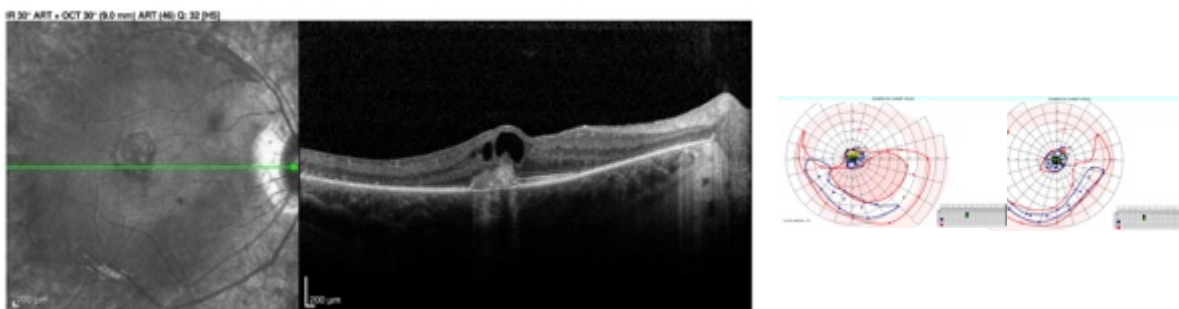
## RP + NÉOVASCULARISATION MACULAIRE

Les cas de néovascularisation dans le cadre de DRH et de RP sont connues (71, 72).

Cependant, nous n'avons pas retrouvé de cas dans la littérature associant explicitement une néovascularisation rétinienne à une mutation du gène *RHO*.

Notre cohorte comporte un cas de cette association.

Nous présentons (**Fig.20**) ci-dessous un cas de cette association avec le variant c.545G>T (p.Gly182Val). Le phénotype familial était celui d'une RP sans pigment pour l'un des membres et de RP diffuse pour les 5 membres restant dont le cas présenté ici.



**FIG. 20** RP + néovaisseaux. OCT œil droit et champs visuels. Variant *RHOad* c.545G>T (p.Gly182Val). chez une femme de 35 ans

## RP + LÉSIONS TYPE COATS

Des lésions de type Coats (c'est à dire des téléangiectasies rétinienne ou des décollements rétiens exsudatifs) seraient retrouvées chez 1 à 5% des patients atteints de RP (73, 74)

Cette association est connue depuis longtemps, cependant, à notre connaissance, nous n'avons pas retrouvé de cas dans la littérature où la RP était explicitement causée par une mutation du gène *RHO*. Décrit initialement par George Coats en 1908, la maladie de Coats est une pathologie rétinienne idiopathique le plus souvent unilatérale touchant des hommes jeunes et se caractérisant par des

téléangiectasies, des anévrismes et des exsudations lipidiques. Elle serait causée par une rupture de la barrière hémato-rétinienne des cellules endothéliales (75).

Le premier cas de RP pseudo-Coats a été rapporté par Zamorani en 1926 (76)

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés à cette réponse de type Coats chez des patients atteints de RP (77-79).

Que ce soit dans une réponse vasodilatatrice à l'accumulation des toxines produites par la dégénération des photorécepteurs dans la RP (80); ou par des phénomènes d'hypoxie (81) ou d'ischémie (82).

La RP de type Coats est localisée préférentiellement dans le quadrant inférieur ou temporal et ne montre pas de prépondérance masculine (83).

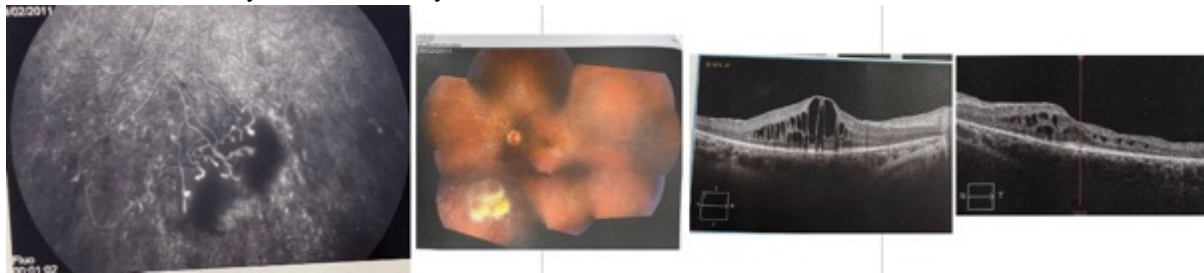
Notre cohorte présente deux cas de cette association.

L'un des cas concerne une RPad avec le variant *RHO* c.891C>A (p.Ser297Arg). La mère et la sœur de cette patiente qui ont le même variant présentent pour l'une une RP diffuse et pour l'autre une RP sans pigment.

Ci-dessous (**Fig.21**) le cas d'un autre variant c.616\_624del (p.Tyr206\_Phe208del) (ANNEXE 1).

Ce variant a été décrit en 2012 par Maubaret & al (PMID 22419850) au sujet d'une famille de Dijon. Le phénotype décrit était alors une RP diffuse.

La patiente de notre cohorte présentait unilatéralement des téléangiectasies dans le quadrant inférieur mais avait un œdème maculaire cystoïde aux deux yeux.

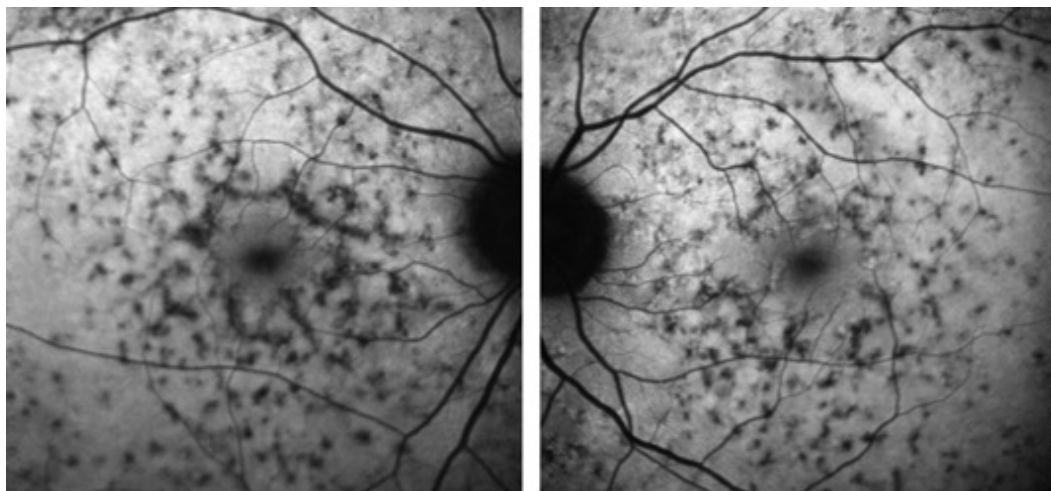


**FIG. 21** RP + Coats. Adolescente de 15 ans de notre cohorte ayant le variant *RHO*ad c.616\_624del

Les apparentés ayant la mutation présentaient tous un phénotype de RP diffuse.

## CHOROÏDOPATHIE PONCTUÉE

La choroïdopathie de cette patiente de 51 ans (**Fig.22**) de notre cohorte et que nous reproduisons ici est atypique pour le gène *RHO* par son aspect ponctué diffus (Fiche en annexe 1).



**FIG.22** Choroïdopathie ponctuée sur le nouveau variant *RHO*ad c.955dup. chez une femme de 51 ans de la cohorte.

La mère de la patiente est également affectée et présente une choroïdopathie diffuse sévère. À notre connaissance, cette mutation n'a jamais été décrite dans la littérature. Il est probable que ce variant *RHO* est à l'origine de ce phénotype. Un test génétique de type NGS permettrait de renforcer ou pas cette hypothèse.

### Phénotype normal

Notre cohorte a retrouvé 4 cas de phénotype normal pour des variants dont la pathogénicité était établie.

Pour l'un de ces variants une publication spécifique est en cours par le centre de référence national de Montpellier MAOLYA.

Un autre de ces variants concerne la mutation **c.1028G>A (p.Ser343Asn) exon 5**.

Elle a été décrite par C. Van Cauwenberg & al (220) en 2017 concernant une famille belge atteinte de RP. L'article montrait un phénotype de RP diffuse.

Notre cohorte comprends 10 apparentés touchés par cette mutation pour lesquels les phénotypes sont les suivants :

- 2 normaux, âge 46 et 67 ans
- 3 RP sans pigments, âges 17, 31 et 45 ans
- 4 RP diffuses, âges 20, 8, 19 et 17 ans
- 1 phénotype réticulé, âge 21 ans

Il est intéressant de noter que pour ce variant, les cas normaux sont plus âgés que les cas de RP.

Le dernier variant concerne la mutation hétérozygote **c.325G>A (p.Glu109Arg) exon 1**.

Elle a été décrite en 1998 par Goliath & al (221). La famille décrite dans l'article était affectée de RP.

Notre cohorte comprends 2 apparentés touchés par cette mutation pour lesquels les phénotypes sont les suivants :

- 1 normal, âge 28 ans
- 1 RP sectorielle, âge 42 ans

### Atypie moléculaire / mutations complexes

#### Mutation complexe 1 : double mutation sur le même allèle de *RHO*

Notre cohorte a retrouvé 6 membres d'une famille ayant le variant complexe *RHO* **c.[164A>G ; 251T>C] [p.([Asn55Ser) ; (Leu84Pro)] exon1**.

La mutation **c.251T>C** a déjà été décrite en 2019 par Z. Bai & al (222) pour une famille chinoise atteinte de RP. À notre connaissance la mutation **c.164A>G** n'a jamais été décrite. Du fait de l'écart physico-chimique peu important entre l'asparagine et la sérine, le logiciel de prédiction des mutations Faux Sens Polyphen considère cette variation comme probablement bénigne.

Notre cohorte comprends 6 apparentés touchés par cette mutation complexe pour lesquels les phénotypes sont les suivants :

- 1 choroïdopathie, âge 74 ans
- 3 RP diffuse, âges 53, 62 et 64 ans
- 2 RP sectorielles, âge 41 et 43

#### Mutation complexe 2 : mutation digénique *RHO* et *BEST1*



Nous rapportons également un cas simplex de mutation ***RHO* c.759G>T (p.Met253Ile)** associée à la mutation **c.209A>G (p.Asp70Gly)** du gène ***BEST1***. (**Fig.23**) donnant une maladie de Best.

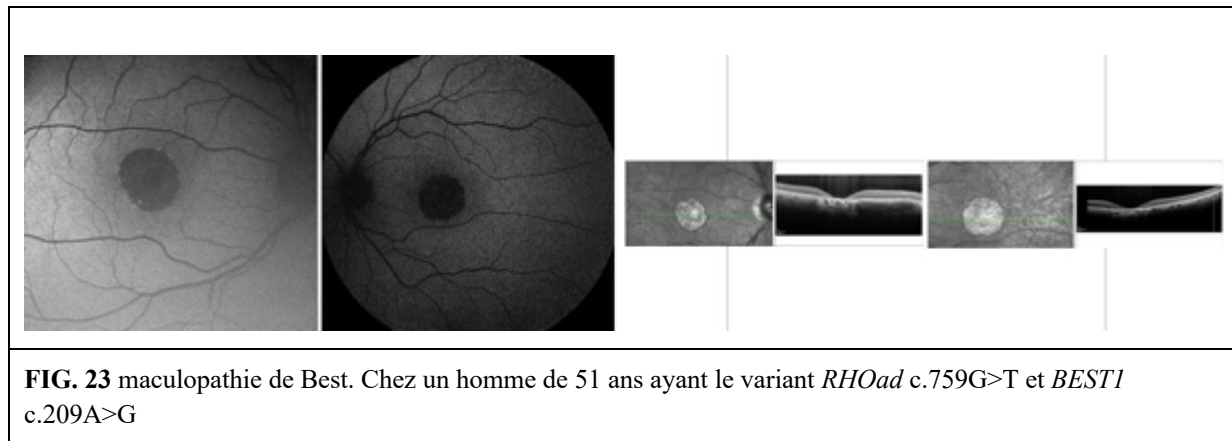
L'association de ces deux mutations ne semble avoir jamais été décrite.

Le gène ***BEST1*** code pour la protéine **bestrophine 1** dont les mutations sont responsables de la maladie de Best (voir annexe 8).

La mutation c.759G>T de *RHO* est associée à des RPar (126) mais pas à des RPad.

La mutation c209A>G de *BEST1* est associée à la maladie de Best (127).

Le phénotype était celui d'une maladie de Best au stade atrophique causée par son variant de *BEST1* mais pas par celui de *RHO*, raison pour laquelle ce patient a été exclu des analyses statistiques.



### **Mutation complexe 3 : double mutation des gènes *RHO* et *IMPG2***

Nous rapportons également un autre cas simplex de mutation ***RHO* c.491C>T (p.Ala164Val)** associée à la mutation **c.513T>G (p.Tyr171Ter)** du gène ***IMPG2***.

Fuchs & al (226) ont rapporté le variant *RHO* p.Ala164Val dans une famille RPad.

R. Van Huet & al (225) ont décrit la mutation homozygote c.513T>G de *IMPG2* dans une famille de RPar.

L'association de ces deux mutations ne semble avoir jamais été décrite.

Le gène ***IMPG2*** est impliqué dans l'organisation de la matrice inter-PR et jouerait un rôle dans le développement et la maintenance des SE des PR. Les mutations de *IMPG2* peuvent causer des RP (225) et des maculopathies. I. Meunier & al (224) ont associé certaines mutations de ce gène à des dystrophies maculaires vittelifformes.

Notre cohorte comporte deux autres cas de variants *RHO* hétérozygotes c.491C>T. L'une de ces patientes de 71 ans avait un phénotype de RP sectorielle. L'autre patiente de 43 ans avait un phénotype de RP diffuse. Enfin, notre cas de double mutation *RHO* et *IMPG2* avait un phénotype de RP sectorielle avec AV à 10/10<sup>ème</sup> P2 aux deux yeux et un ERG modérément altéré en scotopique et photopique.

### **Atypies moléculaires : variants homozygotes**

Deux cas de variants *RHO* homozygotes font partie de la série.

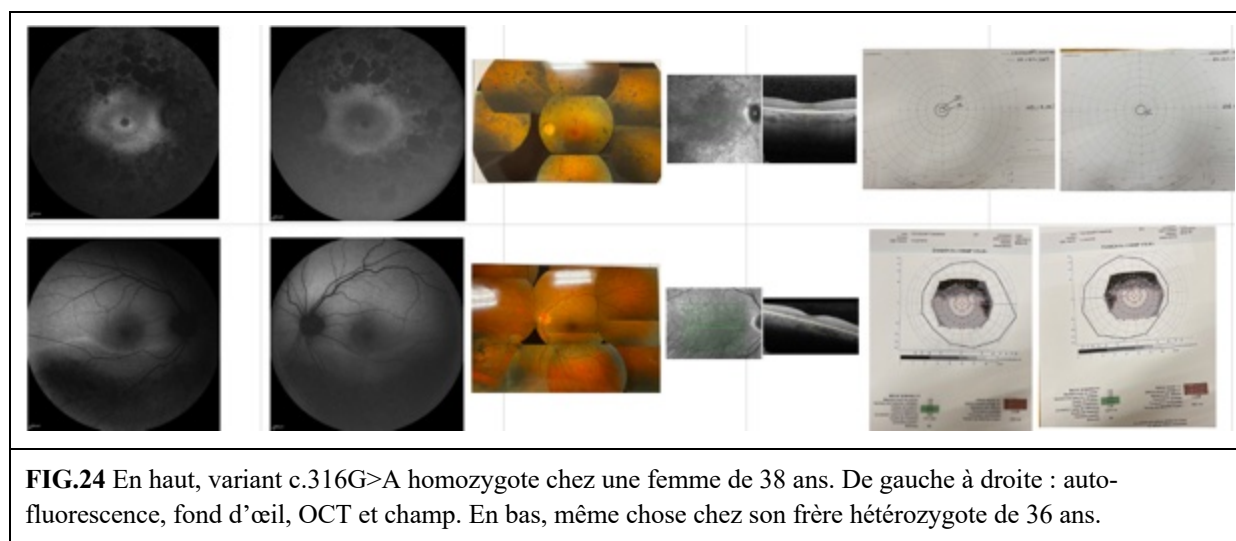
Ce sont **c.340G>A p.(Gly114Ser) exon 1** (cf. annexe 1). Cette mutation n'a semble-t-il jamais été décrite ni en hétérozygote ni en homozygote.

Le patient de 31 ans présente un phénotype de RP diffuse.

L'autre concerne le variant ***RHO* c.316G>A (p.Gly106Arg)** chez une femme de 38 ans avec un phénotype de RP diffuse. Son frère de 36 ans hétérozygote présentait un phénotype de RP sectorielle. Inglehearn &

al (223) a décrit ce variant dans une mutation hétérozygote associée à une RPad. Cependant, ce variant n'a jamais été décrit dans une mutation homozygote.

La figure ci-dessous présente le cas homozygote de la sœur versus le cas hétérozygote du frère (**Fig.24**) de la mutation c.316G>A.



Sur les 5 cas hétérozygotes de ce variant de la cohorte, 1 seul cas de RP diffuse, les 4 autres cas avaient des RP sectorielles.

## 5/ CONCLUSION

Parmi les 58 variants de notre cohorte, nous avons retrouvé 15 nouveaux variants et 18 cas atypiques ou rares dont certains n'ont jamais été décrits pour une mutation de *RHO* à notre connaissance.

Certains de ces cas étaient simplex, d'autres provenaient de familles où la transmission du variant pathologique *RHO* était établie mais avec un phénotype différent ou indéterminé pour les autres apparentés.

Dans d'autres cas et dans une même famille, à âge comparable et pour un même variant, certains sujets présentaient un phénotype normal alors que les autres apparentés étaient malades.

Ceci suggère la présence de mécanismes encore incompris dans l'expression phénotypique de ces variants. La poursuite de la recherche sur les interactions de la protéine de Rhodopsine mutante ainsi que le séquençage du génome chez les cas atypiques est nécessaire pour avancer dans l'élucidation des mécanismes de ces variations phénotypiques.

# ANNEXE 1 : RAPPELS SUR LES DYSTROPHIES RÉTINIENNES HÉRÉDITAIRES

## I ANATOMIE DE LA RÉTINE

### Origine embryologique

La cupule optique se développe à partir de la vésicule optique entre la 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> semaine de gestation et consiste en deux couches de neur ectoderme séparées par un espace. La couche externe formera plus tard l'épithélium pigmentaire rétinien (EP) et la couche interne formera la rétine neurosensorielle (84, 85).

La couche interne du neur ectoderme, adjacente au vitré comporte initialement 10 cellules de profondeur. A trois mois de gestation, elle se sera différenciée en deux couches, les couches neuroblastiques interne et externe séparées par la couche transitoire de Chievitz. Au cours des deux mois suivants de développement, la couche neuroblastique interne continue sa différenciation en donnant d'abord pour sa partie la plus interne, la couche des cellules ganglionnaires. Et pour sa partie externe, les cellules amacrines de la couche nucléaire interne. Les cellules de Müller se différencient précocement de la couche interne neuroblastique et leurs noyaux migrent vers le bas pour s'insérer dans la couche nucléaire interne.

La couche neuroblastique externe contribue également à la couche nucléaire interne en fournissant les cellules horizontales et bipolaires dont la migration détruit la couche de Chievitz.

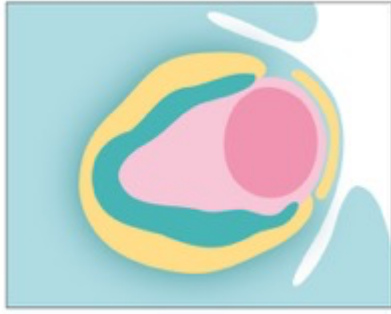
Les photorécepteurs forment la dernière couche à se différencier. Et dès 13 semaines de gestation, les segments internes des cônes peuvent être distingués dans la macula. Ils seraient dérivés de la couche épendymale recouvrant le tube neural primitif et la vésicule optique.

L'architecture adulte des couches rétiniennes est présente à partir du 5<sup>ème</sup> mois de gestation mais le développement de la rétine n'est pas uniforme. Ainsi, bien que les photorécepteurs de la macula soient les premiers à se différencier, cette dernière aura achevé son développement complet que vers 3-4 mois après la naissance lorsque le nourrisson commence à fixer.

Le processus de pigmentation de l'EP débute vers 6 semaines de gestation et il est achevé à 3 mois lorsque l'EP est devenu une couche monocellulaire densément pigmentée.

Ainsi l'EP qui est dérivé du neur ectoderme est complètement pigmenté avant même que le processus de pigmentation de la choroïde, dérivée de cellules des crêtes neurales, ai débuté. (cf. **Fig.25** et **Fig.26**)





**FIG.25 :** Une coupe axiale de l'œil d'un fœtus de 20mm à 6 semaines de gestation. On reconnaît les couches interne et externe de la cupule optique. Elles formeront respectivement la rétine neurosensorielle et l'EP. Le vitré primitif et le système vasculaire hyaloïde sont visibles et la rétine interne laisse deviner un début de division en couche neuroblastique interne et externe. *Illustration P. Baveray*



**FIG.26 :** Une coupe axiale d'un fœtus de 35 mm à 9 semaines de gestation montre un œil bien plus grand. Les couches neuroblastiques interne et externe sont bien différenciées. *Illustration P. Baveray*

## La rétine

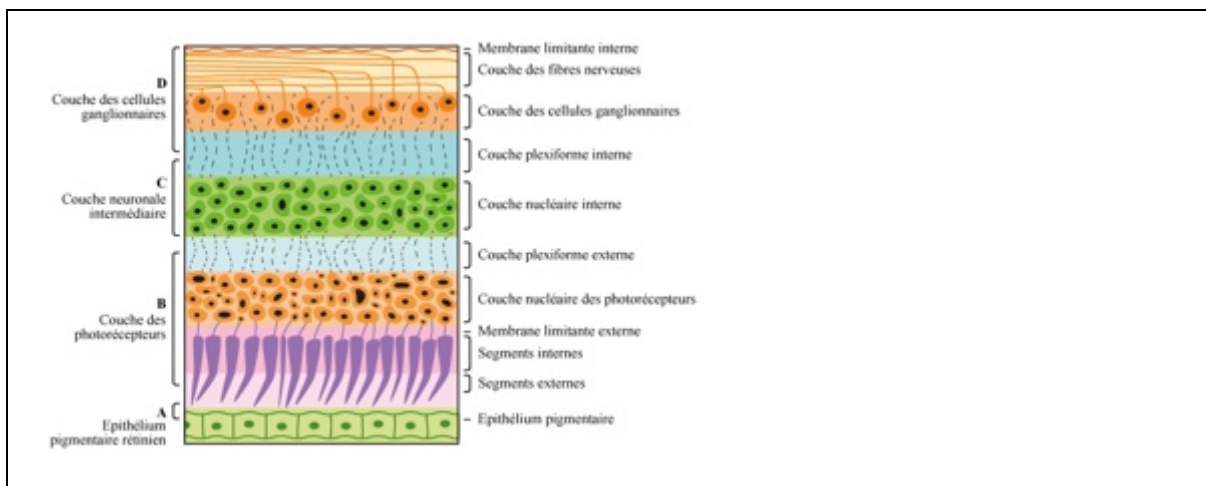
Les photorécepteurs détectent la lumière et l'EP assure leur soutien métabolique.

Les cellules de Müller assurent le soutien de la rétine interne. Ce sont des cellules gliales qui supportent la structure neuro rétinienne, mais elles ont aussi d'importantes fonctions métaboliques. Le reste du tissu neurorétinien intègre et transforme le signal visuel.

La rétine se compose de 4 couches de cellules (**Fig.27**) et de deux couches d'interconnexions neuronales. Les deux membranes limitantes sont formées par des composants des cellules de Müller. Leurs noyaux résident au niveau de la couche nucléaire interne et elles s'étendent au travers des différentes couches comprises entre les deux membranes limitantes.

La membrane limitante externe située à l'extrémité interne des segments internes des photorécepteurs n'est en réalité pas une membrane mais un alignement de jonctions entre les photorécepteurs et les cellules de Müller adjacentes.

En revanche, la membrane limitante interne située à la surface de la rétine est une membrane acellulaire solide, soutenue par les cellules de Müller et dans lesquelles des fibres issues de la membrane hyaloïde s'insèrent.

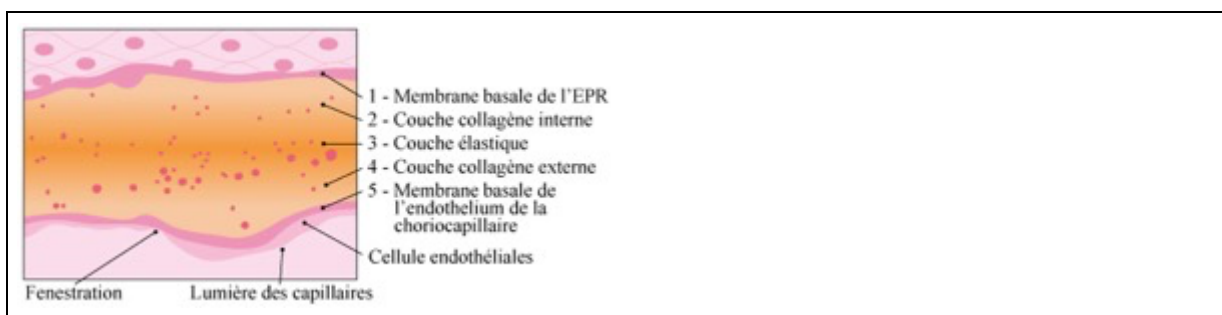


**FIG.27** À gauche les couches des cellules rétinienne. À droite les couches apparentes. *Illustration de P. Baverey*

## Membrane de Bruch

### Schéma de la membrane de Bruch

La membrane de Bruch est un complexe de membranes basales situé entre l'EP et la choroïde. (**Fig.28**) Dans des yeux jeunes et sains la surface rétinienne de la membrane de Bruch est lisse et assure un alignement régulier des cellules de l'EP. Par contraste, son versant choroïdien est irrégulier et projette des colonnes dans les espaces intercapillaires de la choriocapillaire.



**FIG.28** La membrane de Bruch est habituellement décrite en 5 couches qui de la rétine à la choroïde sont : La membrane basale de l'EP, la couche collagène interne, la couche élastique, la couche collagène externe, la membrane basale de la choriocapillaire. *Illustration de P. Baverey*

La structure de la membrane de Bruch varie en fonction de sa topographie avec une couche élastique assez fine dans la région maculaire et qui devient plus épaisse en périphérie.

## L'épithélium pigmentaire rétinien

L'EP est une monocouche de cellules hexanocuboïdales reposant sur la membrane de Bruch.

La fonction de l'EP (**Fig.29**) est d'assurer le soutien et le maintien des photorécepteurs. À cette fin, l'EP assure 5 fonctions (**Fig.30**) qui sont :

- L'absorption de la lumière parasite
- Le transport actif des métabolites vers et hors du photorécepteur
- La participation à la barrière hémato-rétinienne
- La régénération des pigments visuels

- La phagocytose des segments externes (SE) des photorécepteurs

L'EP contient des grains fusiformes brun-noirs de mélanine contenus dans des mélanosomes qui absorbent fortement la lumière de longueur d'onde comprise entre 400 et 800nm et réduit la diffusion et la réflexion de la lumière dans l'œil. Ce faisant ceci limite la dégradation de l'image perçue par le photorécepteur. Avec l'âge, le contenu de l'EP en mélanine diminue et de nombreux grains de pigments sont dégradés dans les phagosomes et les mélanolysomes.

Chez des individus jeunes, l'interface de l'EP adjacente avec la membrane de Bruch est très convolutive et très riche en mitochondries. Ces convolutions augmentent la surface de la membrane cellulaire couverte de site de liaison et d'échanges biochimiques. Les cellules de l'EP transportent et accumulent des métabolites qui diffusent au travers de la membrane de Bruch à partir de la choriocapillaire. L'EP excrète également les déchets métaboliques vers la choriocapillaire. La circulation artérielle rétinienne ne contribue pas aux besoins métaboliques des photorécepteurs.

Chaque cellule de l'EP dessert 45 photorécepteurs via des extensions membraneuses appelées gaines de récepteurs. Ces gaines jouent un rôle majeur dans les échanges métaboliques entre les cellules.

L'espace extracellulaire entre les photorécepteurs est rempli d'une substance de type glycoaminoglycane appelée matrice inter-photorécepteurs. La structure et la composition chimique de cette matrice est différente selon le type de photorécepteur, cône ou bâtonnet.

Il n'y a pas d'attache anatomique entre l'EP et les photorécepteurs ce qui explique qu'il est facile de séparer ces deux couches de façon pathologique comme on peut le voir dans les décollements de rétine. Cependant la gaine matricielle des cônes est plus adhérente au segment externe et plus résistante à l'étirement ce qui peut expliquer la plus grande résistance de la macula au décollement de rétine.

L'action de la lumière sur le pigment visuel contenu dans les segments externes des photorécepteurs entraîne des changements structuraux dans le pigment et le chromophore se sépare alors de sa protéine.

Dans les bâtonnets ce phénomène est connu sous le nom de blanchiment et résulte pour le pigment visuel Rhodopsine dans sa séparation en deux composés : le rétinol et la protéine opsine. Les enzymes nécessaires pour pouvoir recombinaison ces deux composés en Rhodopsine sont situés dans l'EP.

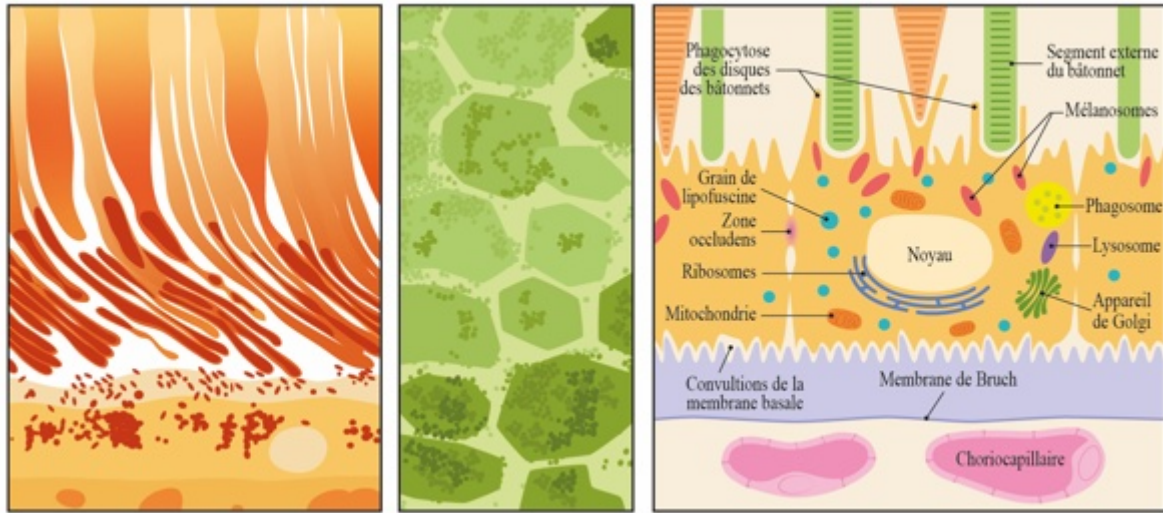
De ce fait, l'EP joue un rôle primordial dans le maintien du cycle visuel.

Chaque cellule de l'EP fonctionne également comme un macrophage statique et phagocyte les segments externes des photorécepteurs. Ces particules avalées, appelées phagosomes sont progressivement dégradées par l'action de lysosomes. Les produits de cette décomposition sont soit recyclés pour être réincorporés dans les cellules des photorécepteurs, soit évacués de l'EP vers la choriocapillaire.

Avec l'âge, ce mécanisme perd de son efficacité et les produits de dégradation telle la lipofuscine peuvent s'accumuler dans l'EP.

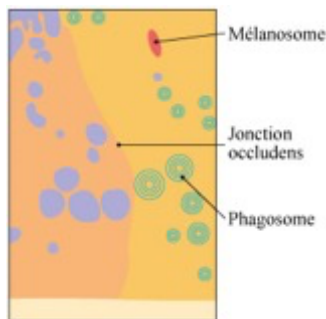
Le plus grand ratio de photorécepteurs par cellule de l'EP se trouve dans la macula. C'est pourquoi la plus grande concentration de lipofuscine est retrouvée là.

La lipofuscine révèle une forte autofluorescence et il est supposé que des concentrations élevées est un facteur de risque de DMLA. Le mécanisme pourrait mettre en jeu des phénomènes d'apoptose et des radicaux libres.



**FIG.29** Monocouche de cellules hexagonales de l'EP avec leurs granules de mélanine. Leurs jonctions serrées ou zonular occludens entre les cellule de l'EP participe à la barrière hémato-rétinienne en empêchant la libre diffusion de la choriocapillaire vers la neurorétine. Ces complexes jonctionnels entourent toute la circonférence de chacune des cellules de l'EP et l'arrime à sa cellule voisine. Les jonctions serrées et les mécanismes de transport actifs constituent la barrière hématorétinienne externe qui assure que les cellules des photorécepteurs ne seront exposées qu'à des molécules sélectionnées. Le complexe formé par d'une cellule de l'EP et ses photorécepteurs est une zone de grande activité métabolique et un défaut spécifique dans la signalisation métabolique des photorécepteurs va produire une grande partie des dystrophies rétinienne.

*Illustration de P. Baverey*



**FIG.30** La jonction occludens entre les cellules de l'EP sont vues ici. Elles entourent la cellule de l'EP assurant que les métabolites entrant et quittant la cellule par la choroïde doivent emprunter un passage intracellulaire.

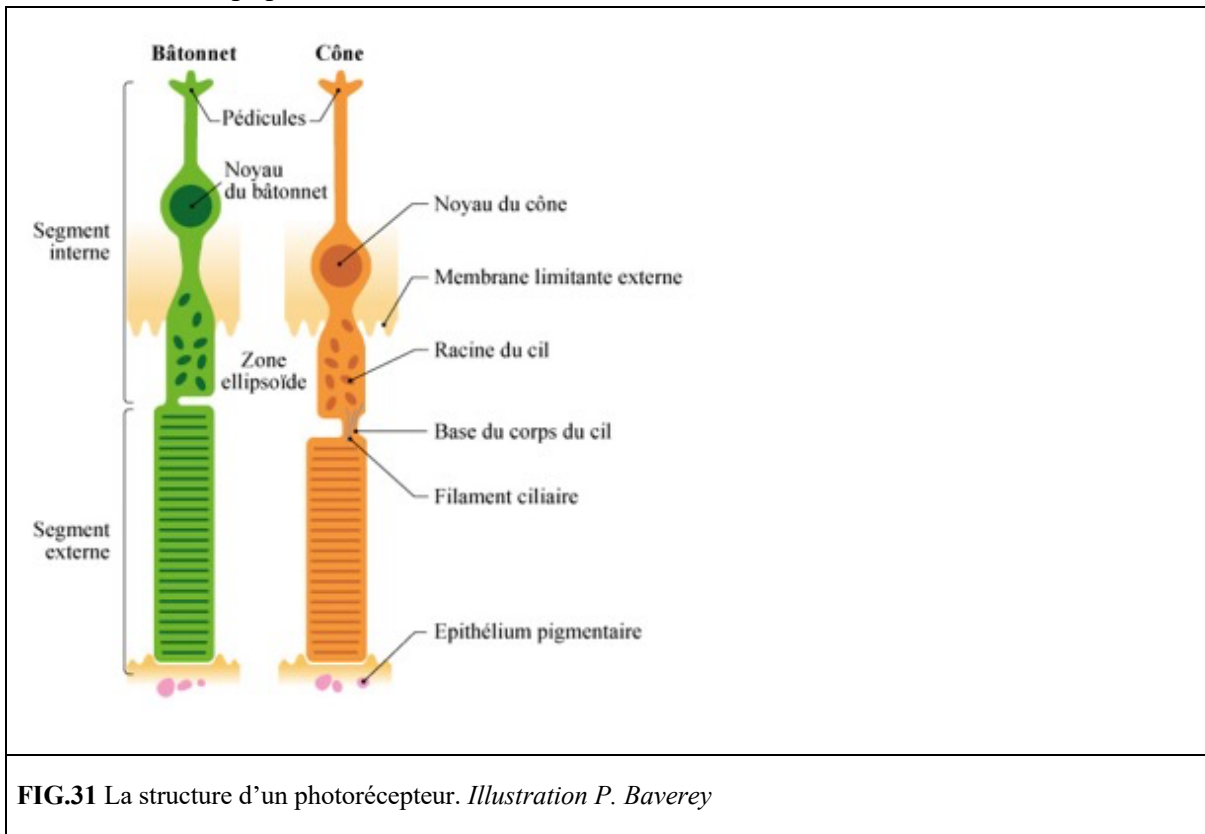
*Illustration de P. Baverey*

## Les cellules des photorécepteurs

Bien que les cellules de photorécepteurs soient de deux types (les bâtonnets et les cônes), les deux ont une structure identique. Ce sont des cellules allongées et les composants de leur cytoplasme sont arrangés de telle manière qu'une fonction précise aura lieu à une position spécifique le long de la cellule. Les cellules des photorécepteurs accomplissent la transduction du signal lumineux en signal neuronal. De façon paradoxale, l'action de la lumière va inactiver la cellule.

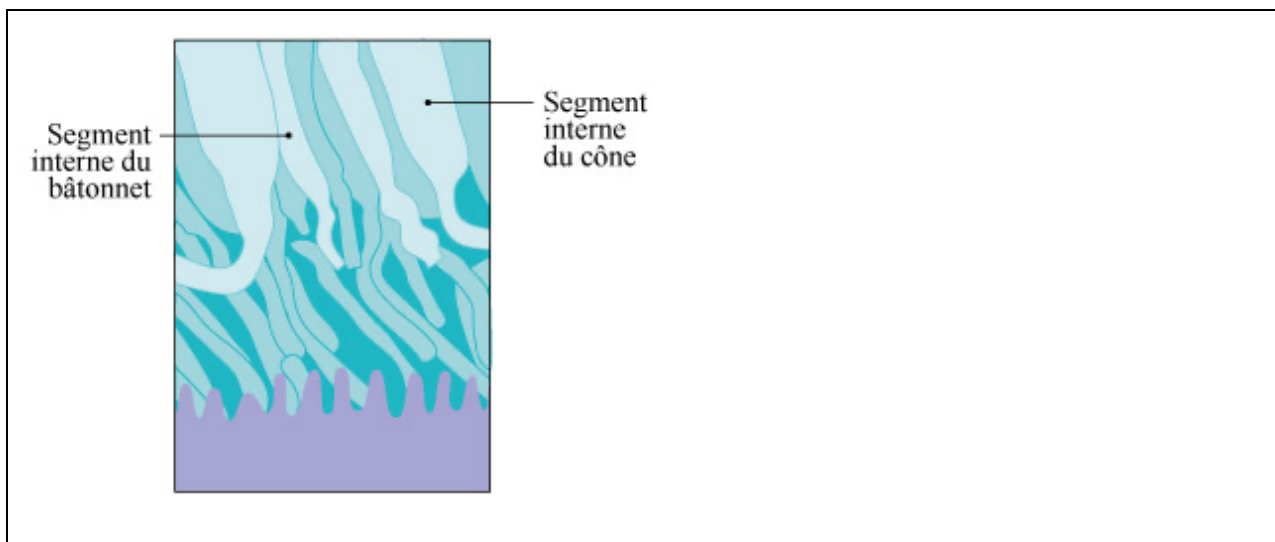
La séquence commence lorsqu'un photon est absorbé par le pigment visuel dans le segment externe ce qui induit un changement conformationnel. Cette transformation dans le pigment visuel va libérer un

messager interne aux disques qui va être déplacé vers la membrane externe induisant une hyperpolarisation de cette dernière puis une inversion du courant autour du photorécepteur ce qui à son tour inhibe la libération de neurotransmetteur au niveau de la synapse de la cellule. En ambiance scotopique, la situation s'inverse et le neurotransmetteur est réactivé à nouveau.



La structure d'un photorécepteur se compose :

- d'un segment externe qui est la portion de la cellule photosensible et qui consiste en un empilement de disques creux dont la membrane les molécules de pigment visuel. Chaque bâtonnet contient environ 1000 disques séparés les uns des autres. Leurs segments externes peuvent être représentés comme une pile de pièces dans un tube. Si le tube se casse, la pile de pièce sera perdue.
- d'un cil contenant des microtubules appariées
- d'un segment interne qui contient les mitochondries qui produisent l'énergie nécessaire au processus de transduction dans le segment externe.
- d'une fibre connective externe qui chemine du segment interne vers le noyau.
- d'un noyau
- d'une fibre connective interne qui relie le noyau aux synapses.
- Les cônes diffèrent par le fait que les disques sont reliés à la membrane externe par une ouverture par laquelle les disques sont en contact avec l'espace extracellulaire et donc reliés les uns aux autres. De ce fait, il n'est pas possible d'isoler un seul disque du segment interne d'un cône.



**FIG.32** À la différence des neurones, les cellules des photorécepteurs renouvellent continuellement une portion de leur structure tout au long de leur vie et là encore il existe des différences entre les cônes et les bâtonnets. Pour les bâtonnets les disques sont formés dans la région du cil connecteur à la fréquence de 1 à 5 par heure et les disques les plus anciens sont déplacés vers l'EP et sont écartés de l'extrémité du segment externe par paquet de 30 sans que cela diminue la longueur du bâtonnet. Ces disques sont alors phagocytés par l'EP. Les phagosomes seraient formés au moment du passage de l'obscurité à la lumière. Le segment externe des bâtonnets est ainsi entièrement remplacé par cycle de une à deux semaines. Les segments externes des cônes subiraient également un cycle de renouvellement mais beaucoup plus lent de 9 à 12 mois. Contrairement aux bâtonnets, les cônes éliminent leurs phagosomes la nuit. Le rythme circadien serait initié par l'effet de l'absorption de la lumière sur un photo pigment, la mélanopsine, situé dans certaines cellules ganglionnaires. *Illustration de P. Baveray.*

## La rétine interne

### *Schéma de la rétine et des connections des différentes cellules qui la compose entre elles*

La couche nucléaire interne contient les corps des cellules bipolaires, des cellules horizontales, des cellules amacrines et des cellules de Muller qui sont des cellules gliales spécialisées.

Les cellules horizontales connectent des groupes de photorécepteurs entre eux et module le signal de sortie du groupe au niveau de leurs synapses avant que le signal ne soit transmis par les cellules bipolaires à la couche plexiforme interne. C'est au niveau de celle-ci que les cellules bipolaires font synapses avec les cellules amacrines qui à nouveau modulent le signal avant de le transmettre aux cellules ganglionnaires.

Les cellules de Muller sont des cellules gliales spécialisées qui forment l'armature de la rétine. Au niveau du corps vitré, elles donnent des expansions pédiculées qui peuvent parfois être observées au fond d'œil au pôle postérieur comme de petits points réfléchissants appelés des points de Gunn. Les cellules de Muller produisent la membrane limitante interne qui est une membrane fibreuse, acellulaire, résistante.

La membrane limitante externe n'est pas véritablement une membrane mais l'alignement rapproché de jonctions spécialisées des cellules de Muller autour des synapses des photorécepteurs.

En dehors de son rôle de support de la structure rétinienne, les cellules de Muller assurent la nutrition des segments internes des photorécepteurs et les impulsions neuronales. Elles agissent comme un réservoir ionique lors de la phase d'hyperpolarisation des photorécepteurs par la lumière.

Elles peuvent également proliférer pour produire le principal tissu cicatriciel qui est la réponse rétinienne à la mort cellulaire.



La couche des cellules ganglionnaires avec sa couche des fibres nerveuses est la couche la plus interne de la rétine.

Chacune des cellules ganglionnaires (tout comme celles de la couche nucléaire interne) a un champ de récepteurs propre.

Il est admis que les cônes de la fovéa ont une relation de type 1 : 1 : 1 avec une cellule bipolaire et une cellule ganglionnaire, produisant de ce fait un cheminement hautement spécifique du signal.

En dehors de la fovéa, les photorécepteurs sont regroupés en champs plus grands. En moyenne, une cellule ganglionnaire servira 130 photorécepteurs.

Mais les cellules ganglionnaires servant la macula représentant 50% de l'ensemble des cellules ganglionnaires, les champs de récepteurs dans cette zone seront plus petits qu'en périphérie rétinienne.

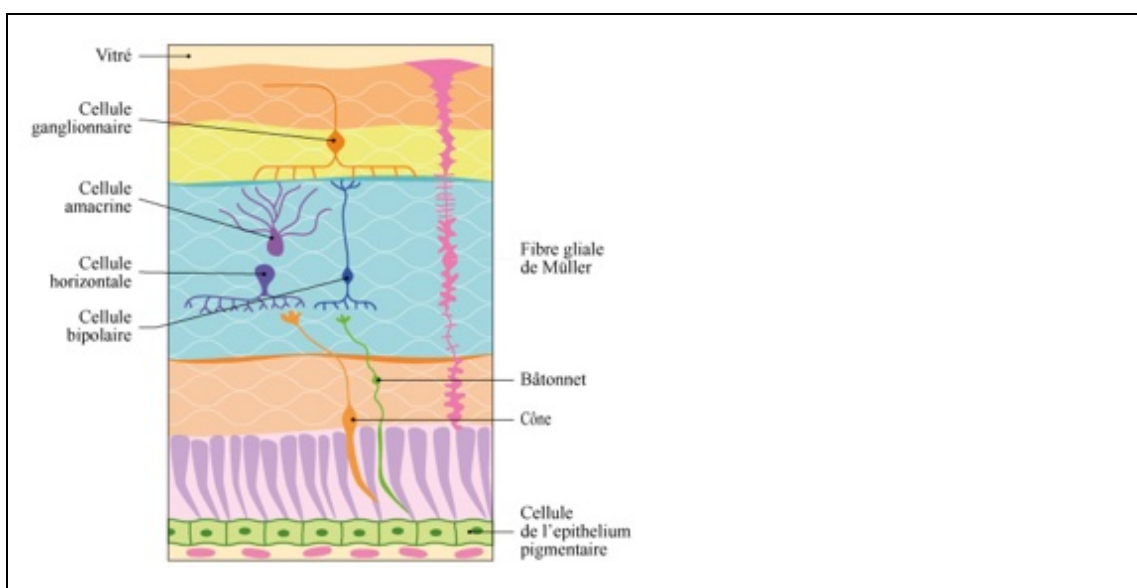
Certaines cellules ganglionnaires sont désactivées par une lumière vive projetée au centre de leur champs de récepteur ; d'autres seront au contraire activées ; dans un cas donnant une réponse à du blanc sur fond noir ou du noir sur du blanc.

Un champ de récepteur peut contenir à la fois des cônes et des bâtonnets.

Certains champs de récepteurs répondent à une couleur spécifique quand stimulé au centre ou en périphérie.

Certaines cellules ganglionnaire donne une réponse persistante lorsque leur champs de récepteur est stimulé alors que d'autre donneront une réponse transitoire. D'autres encore ne répondront qu'au mouvement.

Les cellules ganglionnaires naines seraient associées à la discrimination spatiale et à l'acuité visuelle dans la voie parvocellulaire alors que les cellules parasols sont associées à la détection du mouvement et de la direction dans la voie magnocellulaire. Certaines cellules ganglionnaires contiennent un pigment appelé mélanopsine qui a un pic d'absorption à 470 nm. Ces cellules joueraient un rôle important dans le contrôle du cycle nyctéméral.



**FIG.33** Schéma illustrant les connexions neuronales dans la rétine et les cellules qui y participent. Chaque neurone est relié à un groupe de récepteurs qui est son champ de récepteurs. *Illustration de P. Baverly*



## Variations topographiques dans la rétine

La macula est la zone comprise entre les arcades vasculaires et qui est responsable du champ visuel central. La fovéa est la zone plus sombre et la fovéola est la dépression centrale composée exclusivement de cônes. L'aspect plus sombre de la fovéa est dû en partie à la présence de pigment xanthophylle jaune dans la rétine neurale et aussi du fait que les cellules de l'EP dans cette région sont plus petites et plus densément pigmentées. La fovéola ne contient que des cônes (environ 2500) qui ont des segments externes longs et effilés. La plus grande densité (15000/mm<sup>2</sup>) de ces derniers est retrouvée dans la fovéa et décroît à 4500/mm<sup>2</sup> dans la macula. La rétine du jeune adulte contient environ 120 millions de bâtonnets et 6 millions de cônes.

## La choroïde

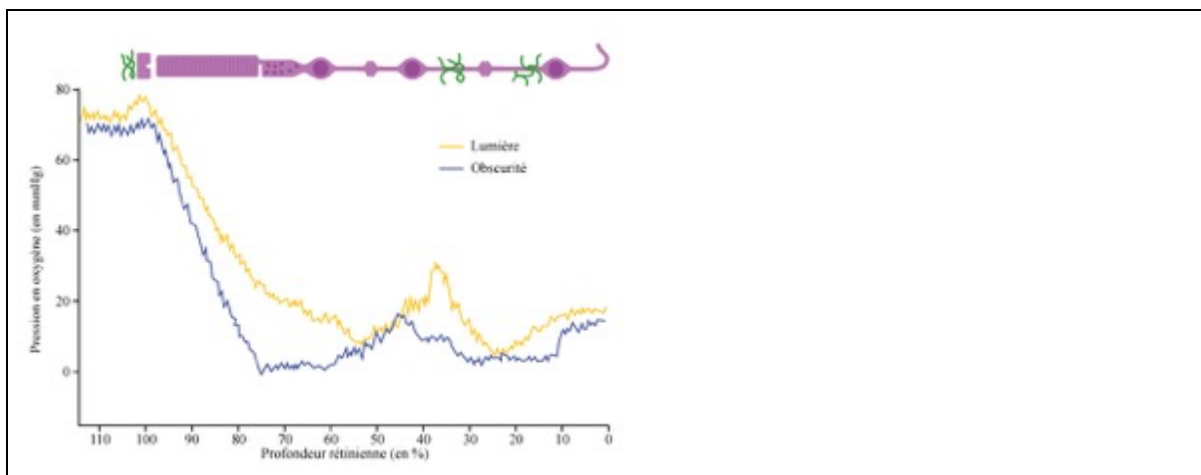
Le tissu vasculaire choroïdien est un vaste plexus vasculaire dont 90% du sang provient de l'artère ophtalmique.

La choroïde fournit l'oxygène et les nutriments aux photorécepteurs. La choriocapillaire est située directement en dessous de la membrane de Bruch, alors que les vaisseaux de calibres gros ou intermédiaires sont situés plus postérieurement aux capillaires.

Les artères ciliaires courtes et longues amènent le sang à la choroïde alors que 4 à 6 veines vortiqueuses drainent le sang du système. Contrairement à la rétine, la structure de la choroïde est lobulaire comme dans le glomérule rénal. Les lobules changent de forme, de taille et de densité vasculaire selon la localisation (86). Les capillaires sont larges et plats, et ont une lumière variant de 10 to 38 de diamètre. Contrairement à la rétine, les capillaires sont fenestrés, permettant le passage de petites molécules au travers de ces ouvertures 60–70 nm. La choriocapillaire a une orientation. En effet, la plupart de leurs fenêtres sont orientés vers la rétine, de même que les trois types de récepteurs VEGF (87). Par contre les péricytes sont situés, pour la plupart, sur la face sclérale de ces capillaires.

Les études de Wangsa-Wirawan (88) ainsi que celles de Yu and Cringle (89) ont établi les niveaux d'oxygène dans la choroïde. La pression en oxygène dans la choroïde est d'environ 70 mmHg et plonge à zéro au niveau des segments internes des photorécepteurs dans l'obscurité. Dans la rétine interne, cette pression est autour de 10–20 mmHg. Il existe des variations régionales de la concentration en oxygène dans la rétine. Yu et al. (90) ont montré que la consommation en oxygène dans la rétine externe est maximale dans la région parafovéale alors que la concentration en oxygène dans la rétine interne de la fovéa (5 mmHg) reflète l'absence de vascularisation rétinienne et que l'apport d'oxygène est essentiellement d'origine choroïdienne.

Les cellules de l'EP, qui reposent sur la choriocapillaire, sont exposées à des pressions en oxygène plus élevées que tout autre tissu perfusé, ce qui augmente le risque de dommages oxydatifs. Le débit élevé dans la choroïde agit en dissipant la chaleur pour éliminer l'énergie thermique d'absorption de la lumière.



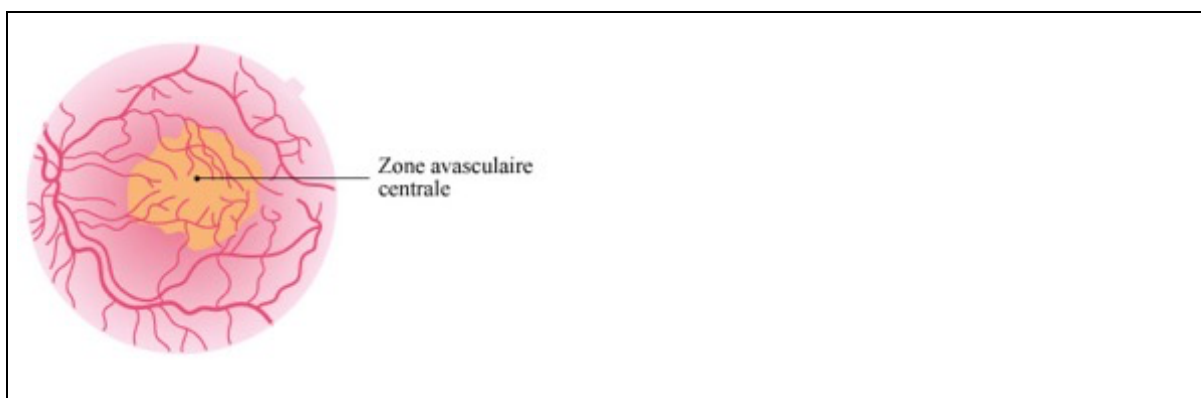
**FIG.34** Profil de concentration d'oxygène dans une rétine de chat, mesuré par des micro électrodes en adaptation scotopique et photopique. En haut, figure la zone de la rétine où la pression en oxygène a été mesurée, de la choriocapillaire (abscisse 110) à la MLI (abscisse 0). (*illustration de P. Baverey d'après Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen. Arch Ophthalmol 2003;121:547–55.*)

## La vascularisation rétinienne

L'artère centrale de la rétine (ACR) dessert toutes les cellules de la rétine neurosensorielle à l'exception des photorécepteurs qui reçoivent leurs apports métaboliques de la choroïde par transport actif au travers les cellules de l'EP. Au niveau du nerf optique, l'ACR se divise principalement en quatre branches qui sont des artérioles terminales sans anastomose.

Les principales branches artérielles courent sous la membrane limitante interne (MLI) dans les fibres nerveuses. Les artères cilio-rétiniennes sont présentes dans 20% de la population et serait une source majeur d'approvisionnements sanguin à la macula chez une minorité de patients.

-



**FIG.35** a zone avasculaire centrale (ZAC) est une zone avasculaire, sans capillaires de 400 microns de diamètre dans la fovéola. De ce fait la fovéola n'est pas encombrée de vaisseaux qui sinon pourraient dégrader l'acuité visuelle. Comme tous les photorécepteurs ceux de cette zone reçoivent leurs apports sanguins de la choroïde. *Illustration de P. Baverey.*

-

## II PHYSIOLOGIE DE LA RÉTINE

Les principaux mécanismes impliqués dans la physiologie de la vision sont :

- la phototransduction qui est une fonction des photorécepteurs (cônes et bâtonnets) .

- le traitement et la transmission du signal visuel qui est une fonction du traitement de l'image par les cellules de la rétine et des voies visuelles.
- la perception visuelle qui est une fonction du cortex visuel.

## PHOTOTRANSDUCTION

Les bâtonnets et les cônes servent de terminaisons nerveuses de nerfs sensoriels pour la vision. La lumière arrivant sur la rétine cause des changements photochimiques qui vont déclencher une cascade de réactions biochimiques résultant en la génération de changements électriques. Les modifications biochimiques survenant au sein des cônes et des bâtonnets sont essentiellement similaires. Ils ont été le plus étudiés pour le pigment visuel Rhodopsine des bâtonnets. Ce phénomène de conversion de l'énergie lumineuse en signal nerveux est appelé phototransduction.

### Changements photochimiques

Les changements photochimiques incluent :

**Le blanchiment de la Rhodopsine :** La Rhodopsine est un pigment visuel présent dans les bâtonnets spécialisé pour la vision nocturne (scotopique). Son spectre d'absorption maximal est autour de 500nm. La Rhodopsine se compose d'une protéine achrome appelée l'opsine associée à un carotène appelé rétinine (vitamine A aldehyde ou 11-cis-rétinal). La lumière incidente au niveau des bâtonnets est convertie en *11-trans-rétinal* au travers de plusieurs étapes (**Fig.36**). Le 11-trans-rétinal ainsi formé est alors séparé de l'opsine. Ce processus de séparation est appelé photo décomposition et on dit que la Rhodopsine est blanchie par l'action de la lumière.

**La régénération de la Rhodopsine :** le 11-cis-retinal est régénéré à partir du 11-trans-rétinal (qui a été séparé de l'opsine) et de la vitamine A (retinal) fourni par le sang. Le 11-cis-rétinal est alors réassemblé à l'opsine au niveau des segments externes pour donner la Rhodopsine. Ce processus est appelé la régénération de la Rhodopsine (**Fig.36**). De ce fait, le blanchiment de la Rhodopsine est déclenché par la lumière alors que le processus de régénération est indépendant de la lumière survenant de la même façon dans l'obscurité ou à en ambiance photopique.

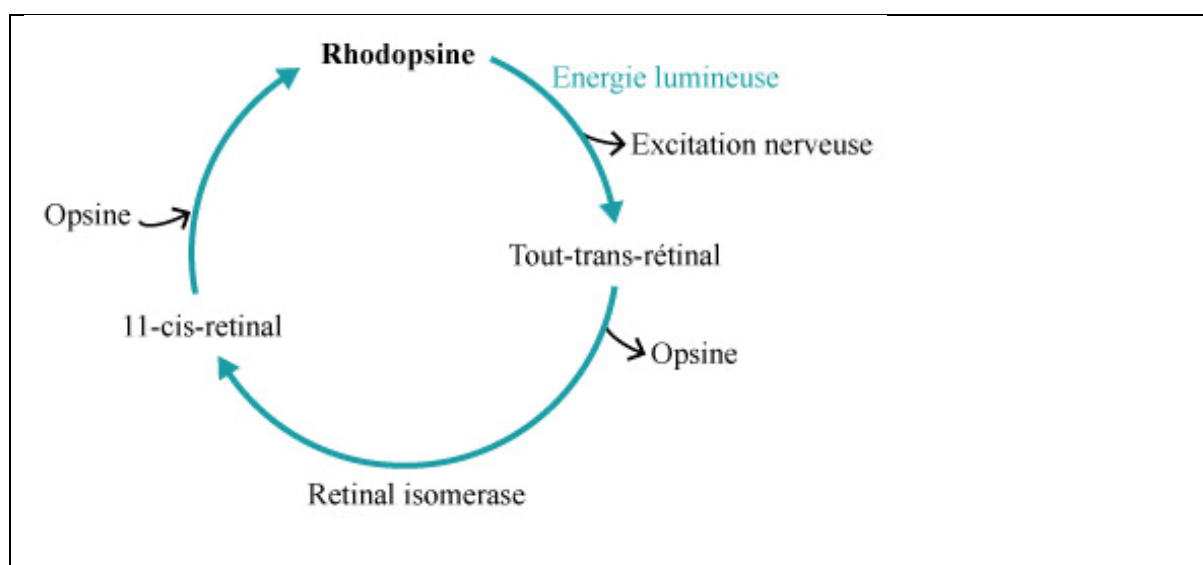
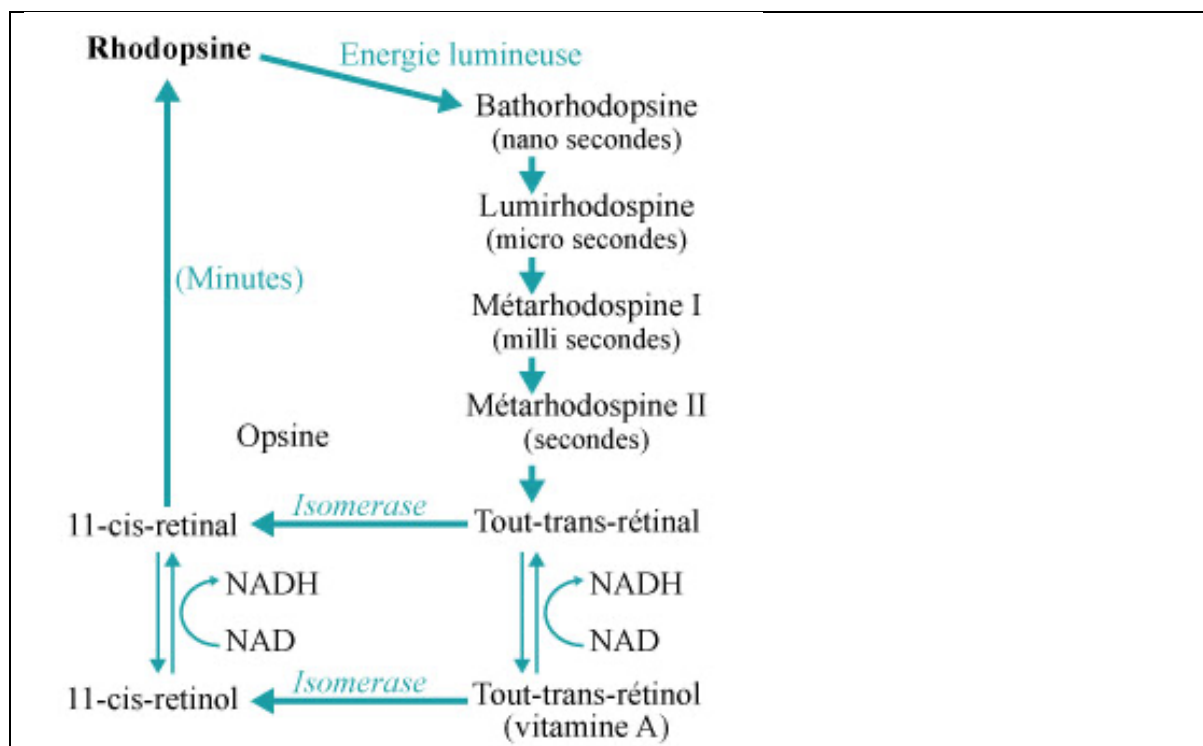
**Cycle visuel :** Dans la rétine exposée à la lumière, un état d'équilibre doit exister par lequel la quantité de pigments blanchis doit être égal à la quantité de pigments régénérés. Cet équilibre entre photo décomposition et régénération de la Rhodopsine est appelé cycle visuel (**Fig.37**).

### Modifications électriques :

La Rhodopsine activée par l'exposition à la lumière va déclencher une cascade de réactions biochimiques complexes qui va finalement résulter dans la génération d'un potentiel récepteur au niveau des photorécepteurs. De cette manière, l'énergie lumineuse est convertie en énergie électrique qui par la suite subit encore des transformations puis sera transmise via les voies visuelles.

### Transformation et transmission du signal visuel

Le potentiel récepteur généré dans les photorécepteurs est transmis via un courant électrique à d'autres cellules de la rétine neurosensorielle. Les cellules horizontales, amacrines, bipolaires, ganglionnaires transmettent, via un potentiel d'action, le signal visuel aux neurones du corps géniculé latéral puis ces derniers le transmettent par la suite au cortex visuel.



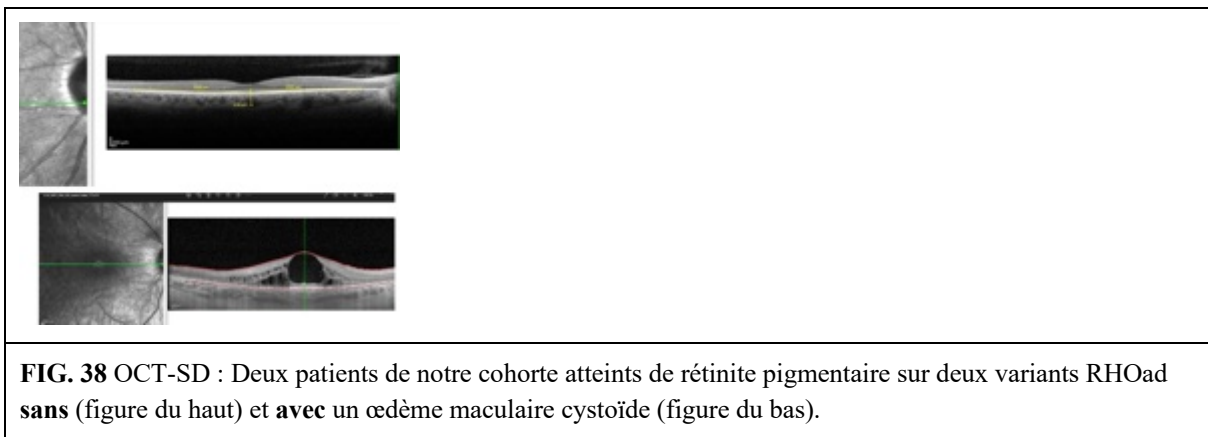
en maladie rare comme les centres de références de la filière sensgene <https://www.sensgene.com>. De même nous n'aborderons pas les bilans des formes syndromiques comme les bilans ORL, rénaux, métaboliques, hormonaux, ...

## EXAMENS D IMAGERIE

### *Optical Coherence Tomography (OCT)*

#### Rétinopathie pigmentaire

L'OCT est devenu l'outil le plus utilisé pour étudier les rétinopathies au cours des dernières années. L'OCT-SD et l'OCT-UHR (ultra high resolution) ont été utilisés pour l'étude de la structure rétinienne chez les patients atteints de rétinites pigmentaires (RP) (93). Chez ces patients, ces études ont montré une diminution de la couche nucléaire externe, et une perte de la membrane limitante externe et de la ligne ellipsoïde. Ces altérations ont été corrélées avec des altérations fonctionnelles de périmétrie, micro périmétrie et d'ERG (94). L'OCT-SD est notamment très utile pour détecter l'œdème maculaire cystoïde (**Fig.38**) et les membranes épirétiniennes fréquentes dans la RP. Sa capacité à détecter les œdèmes maculaires rend l'angiographie souvent inutile. La plupart des patients RP présentent un anneau périfovéal hyper réflexif de taille variée (95). Cet anneau serait caractérisé par une altération progressive des SE et SI des PR.



#### Rétinoschisis lié à l'X

L'OCT permet de visualiser les caractéristiques maculaires pathologiques dans le retinoschisis lié à l'X (RSLX). Le schisis peut survenir dans diverses couches de la neurorétine (96). Les altérations de la rétine retrouvées sont variables et dépendent du stade de la maladie (97).

#### Best, Stargardt, Pattern dystrophy, atrophie choroïdienne aréolaire centrale

Dans la maladie de Best (mutation du gène *BEST1*), l'OCT-SD peut montrer une hyper réflexivité fovéale du matériel vitellin sous-rétinien.

Dans la maladie de Stargardt, il sera noté une perte d'autofluorescence fovéale et à l'OCT-SD la perte sélective des PR de la fovéa.

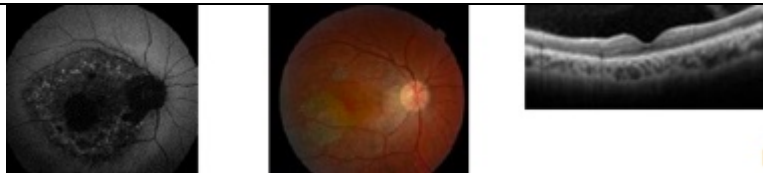
Dans les Pattern Dystrophy, l'OCT sera encore utile pour mettre en évidence les zones d'atrophies des PR et de l'EPR au niveau des patterns avec une architecture préservée en dehors.



**FIG.39** Aspect à l'OCT-SD d'une dystrophie pseudo-vitelliforme chez un homme de 44 ans présentant une mutation du gène *PRPH2* (Périphérine). *Source I. Meunier*



**FIG.40** Rétinophoto de l'oeil droit d'un homme de 44 ans présentant la mutation Gly108Asp du gène *PRPH2* (Périphérine) responsable d'une Pattern dystrophy de forme aréolaire centrale. L'OCT-SD montre une bonne préservation des PR et de l'EPR en dehors de la zone atrophique définie par le pattern. *Source I. Meunier.*



**FIG.41** CACD sur un variant *PRPH2* (Périphérine) c.514C>T d'un patient de 37 ans. *Source I. Meunier.*

## Auto-Fluorescence

### Principes de base

L'imagerie en autofluorescence (AF) du fond d'œil est une méthode d'imagerie non invasive permettant de cartographier la distribution naturelle ou pathologique des fluorophores au fond d'œil. La principale source sont les fluorophores des grains de lipofusine (LF) des cellules de l'EPR.

### Imagerie des pigments maculaires

Les pigments maculaires sont constitués de la lutéine et de la zéaxanthine, qui s'accumulent le long des axones et des cônes de la rétine centrale (98). Ces pigments maculaires sont suspectés remplir plusieurs fonctions, incluant la filtration de la lumière bleue induisant une protection de ses effets nocifs, une réduction des aberrations chromatiques sur l'acuité visuelle, une amélioration de la discrimination visuelle fine et de la sensibilité aux contrastes. La neutralisation des radicaux libres par ces pigments pourrait avoir un effet protecteur sur la rétine neurosensorielle. La distribution maculaire de ces pigments est assez uniforme au sein de la population normale. Le pic de concentration est situé au centre de la fovéa et décroît rapidement vers la périphérie avec une concentration quasiment nulle dès 8°.

Le pic d'absorption lutéale est situé à 460nm. Par conséquent, l'imagerie AF peut être utilisée pour déterminer la distribution du pigment maculaire.

### Les techniques d'imagerie du fond d'œil à l'autofluorescence

#### SLO confocal

Dans l'imagerie au SLO confocal, la lumière excitatrice se situe dans le bleu (488nm), et un filtre d'émission entre 500nm et 700nm est utilisé pour détecter le signal d'AF.

À cette longueur d'onde excitatrice (comparée à l'excitation dans le vert) il se produit une diminution de l'intensité de l'AF au centre de la rétine du fait de son absorption par les pigments maculaires.

Le SLO confocal (cSLO) le plus utilisé pour l'imagerie AF est le Heidelberg retina angiograph / Heidelberg Spectralis. L'avantage du système Spectralis, c'est qu'il permet l'enregistrement combiné et comparatif d'un OCT et d'une imagerie AF.



## Imagerie Grand Champ

Le champ rétinien standard du cSLO est de 30° x 30°.

L'addition d'une lentille permet des images de 55° d'amplitude. Il est également possible d'utiliser le mode composite pour des images encore plus larges.

Les images périphériques peuvent être acquise également par un SLO grand champ (P200Tx, Optos). Ce système utilise une lumière d'excitation de 532 nm et réalise l'acquisition de l'AF en moins de 2 secondes.

## Applications cliniques

### Dystrophies rétiniennes maculaires et diffuses

Dans les dystrophies rétiniennes maculaires et diffuses, diverses anomalies à l'AF ont été décrites (99).

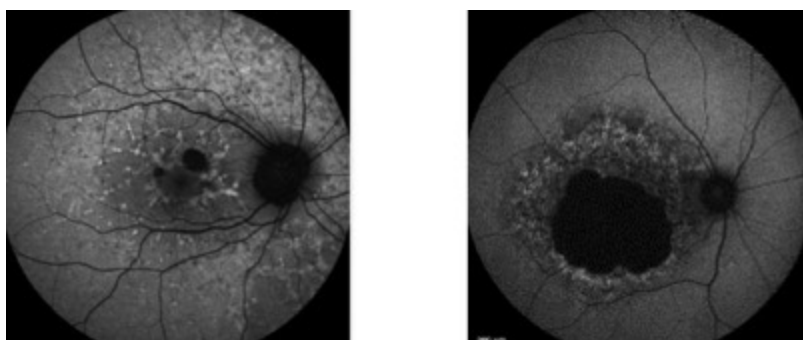
L'étendue et les motifs des anomalies à l'AF peuvent montrer une distribution des anomalies caractéristiques de certains types de dystrophies rétiniennes et par cela aider à établir les diagnostics différentiels. Ainsi, dans les dystrophies maculaires à début tardifs (telles que la maladie de Stargardt tardive et la dystrophie choroïdienne aréolaire centrale), l'imagerie de l'AF est une technique importante pour différencier ces pathologies de la DMLA (100).

Il est bien établi que dans diverses rétinopathies génétiques, du matériel autofluorescent s'accumule en excès dans l'EPR. Une augmentation de l'AF due à une accumulation excessive de lipofuscine (LF) dans les cellules de l'EPR. Ceci peut entraîner un renouvellement anormalement élevé des segments externes des photorécepteurs ou une dégradation lysosomale défectueuse des déchets moléculaires phagocytés.

Les lésions jaunes pâles au niveau de l'EPR dans la dystrophie maculaire de Best, les dystrophies maculaires vitelliformes de l'adulte, dans d'autres pattern dystrophies ainsi que dans la dystrophie maculaire de Stargardt, sont associées à une augmentation focale intense de l'AF.

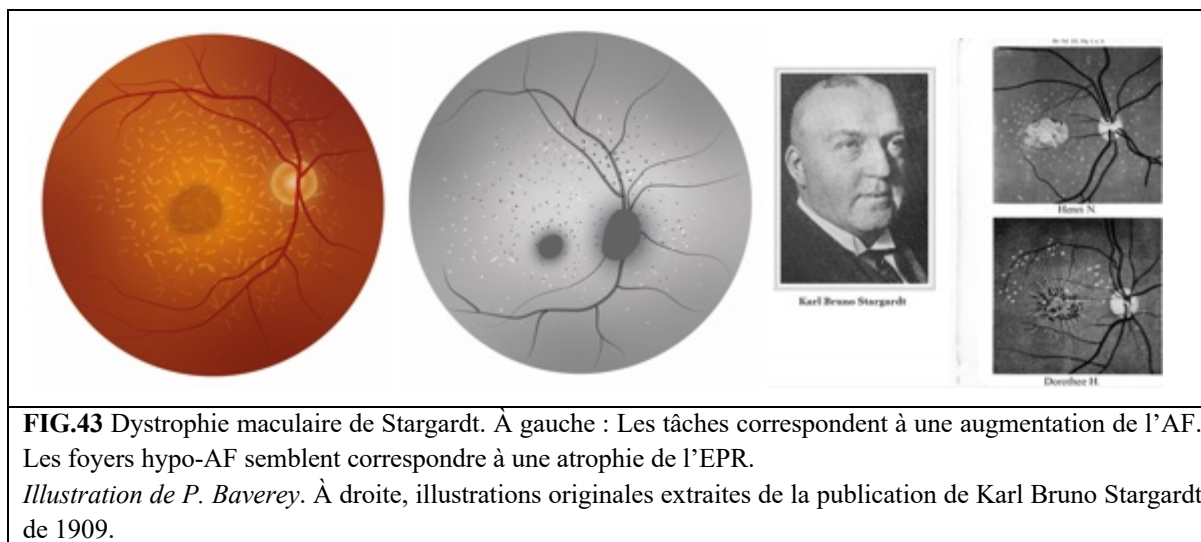
Une étude a révélé que des patients atteints d'amaurose congénitale de Leber ayant une AV réduite à PL+ et un ERG éteint peuvent montrer une AF normale ou sub-normale (101). Les auteurs ont conclu que le complexe PR-EPR était au moins en partie fonctionnel et intact. Ceci pourrait avoir des implications dans des traitements futurs en suggérant que la fonctions des PR pourrait être encore potentiellement réparable chez de tels patients.

De discrètes lignes hyper-AF, bien délimitées se rencontrent dans diverses formes de dystrophies rétiniennes.



**FIG.42** Clichés en autofluorescence. A droite, Dystrophie rétinienne de type Pseudo-Stargardt chez un patient de 48 ans ayant un variant du gène *PRPH2* (Périphérique). À gauche, atrophie choroïdienne aréolaire centrale (CACD) chez une patiente de 32 ans ayant un autre variant du même gène. *Source Pr I. Meunier*





Les taches présentant une augmentation de l'AF peuvent s'atténuer au fil du temps avec le développement parallèle d'une atrophie. Ces résultats rejoignent avec les données histopathologiques qui montrent que ces tâches représentent des agrégats de cellules de l'EPR engorgées de LF et élargies jusqu'à 10 fois leur taille normale.

Ces lignes invisibles au fond d'oeil correspondraient au bord de la zone de dysfonctionnement rétinien. En dépit de l'orientation variée de ces lignes selon la pathologie (c'est à dire le long des veines rétiniennes dans l'atrophie chorioretinienne pigmentée paraveineuse (ACRPP) ou bien en anneau dans les RP ou des dystrophies, une apparence similaire sur les images d'AF et la concordance fonctionnelle indiquent que ces lignes retrouvées dans des pathologies hétérogènes partage un mécanisme physiopathologique commun (102).

## Imagerie grand champ

### Introduction

L'imagerie du fond d'oeil a bénéficié d'avancées significatives au cours des 20 dernières années. Les rétino-caméras traditionnelles prenaient des images de 30° à 60°. De nouveaux équipements sont capables de fournir une vue jusqu'à 200° du pôle postérieur.

### RetCam

La RetCam (Clarity Medical Systems, Inc., Pleasanton, CA), a été introduite en 1977. Elle est essentiellement utilisée en néonatalité et en pédiatrie. Elle utilise des lentilles contact capable de fournir des image jusqu'à 130°. Un module additionnel permet de réaliser des angiographies du fond d'oeil.

La RETcam et les autres appareils sur le même principe, sont utilisés, dans les suspicions de RP précoce, d'amaurose congénitale de leber, mais surtout dans les VREF et syndromes malformatifs du segment postérieur.

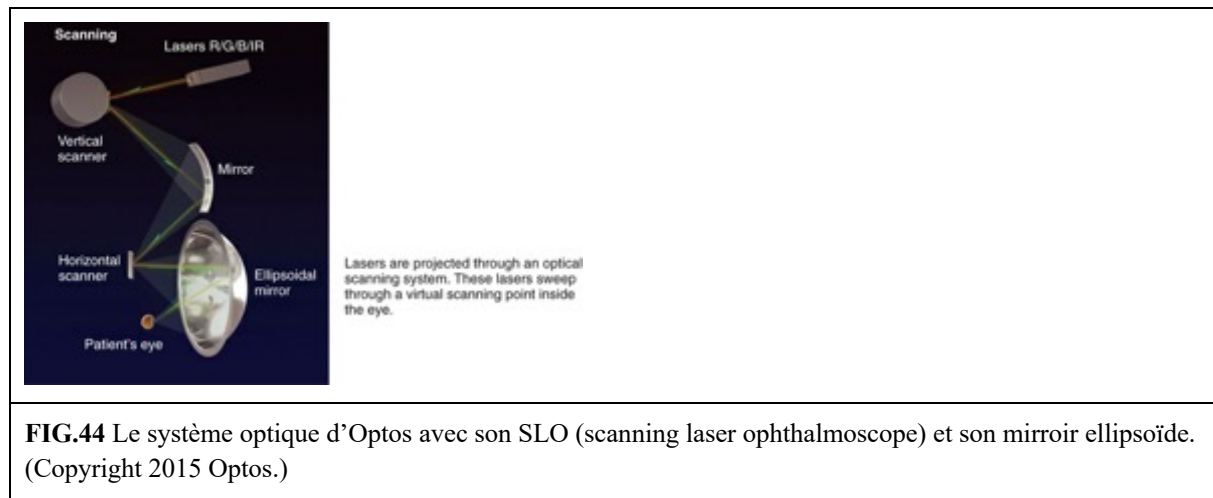
### Le spectralis Heidelberg sans contact

#### Module ultra grand champ

Récemment une lentille sans contact 105° a été développée qui peut être adaptée à l'Heidelberg Spectralis et permet l'acquisition d'images multi-modales (FA et ICG).

### Optos

Depuis 2000, le système SLO confocal UWF d'Optos (Optos PLC, Dunfermline, United Kingdom) utilise un miroir ellipsoïde pour réaliser une image non mydriatique de 200° qui représente 80% du fond d'œil (103). (Fig.44). Il ne nécessite pas de lentille de contact. L'acquisition de l'image, 0.25 secondes, est rapide, permet des images multimodales (auto fluorescence, AF, ICG) jusqu'à l'ora serrata.



Il existe une version avec angiographe et une version avec OCT intégré.

### Utilité Clinique de l'imagerie grand champ dans les dystrophies réiniennes et choroïdiennes

L'imagerie grand champ, et en particulier l'autofluorescence grand champ, peut être utile, non seulement pour le dépistage et le diagnostic, mais pour établir des corrélations entre phénotype et le génotype en association avec d'autres tests tels l'analyse génétique et l'ERG.

L'atrophie gyrée et la choroïdémie ont été les premières dystrophies ayant bénéficiées d'une étude comparée rétinoscopes et angiographie à la fluorescéine ultra grand champ (UWF) versus imagerie non grand champ (104).

D'autres études ont été publiées sur la rétinite pigmentaire (105) et les dystrophies cônes-bâtonnets (106). Dans la RP, les investigateurs ont trouvé que la zone d'autofluorescence anormale sur l'imagerie UWF se corrélait avec le champ visuel de Goldmann ainsi qu'avec l'ERG. Ces résultats ont été corroborés par une autre étude qui a trouvé que la FAF-UWF était un outil important dans le suivi de la progression de la maladie du fait que les changements à l'autofluorescence précèdent l'aggravation de la fonction rétinienne (107).

## EXAMENS PSYCHOPHYSIQUES

### Périmétrie

Les examens de champs visuels sont utilisés dans les dystrophies réiniennes pour le suivi de la progression fonctionnelle de la perte campimétrique et afin de corréler les altérations fonctionnelles et structurales de la rétine. Ce chapitre présente des exemples de champs visuels de dystrophies réiniennes héréditaires.

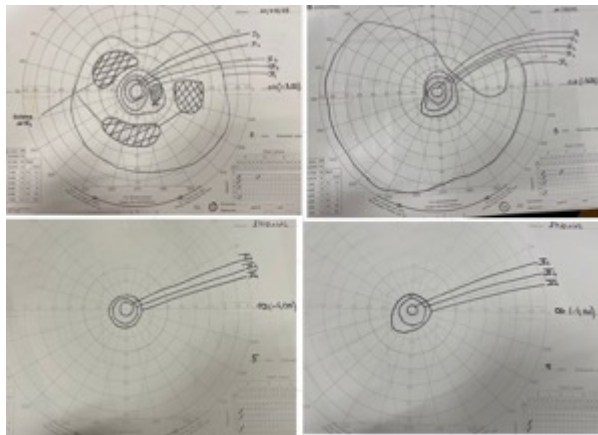
### Rétinites pigmentaires (RP)

Les altérations les plus précoces à apparaître dans les RP sont des scotomes isolés situés entre les 20° et 25° centraux (108). Par la suite ces scotomes coalescent pour former un scotome annulaire en périphérie moyenne du champ visuel. En général, la détérioration du champ visuel progresse jusqu'à ne laisser qu'un petit îlot de vision centrale. Et enfin, la progression se poursuit jusqu'à la perte complète de vision (Fig .45).

Il a été tenté de caractériser et de comparer des motifs spécifiques d'altération du champ visuel de Goldmann entre les différentes formes phénotypiques et génotypiques de rétinites pigmentaires, (telles que les formes liées à l'X, autosomique dominante, sectorielle et le syndrome de Usher) (109). Une étude

a également analysé le degré de perte périmétrique en fonction du génotype de rétinite pigmentaire syndromique (110).

La périmétrie a été utilisée pour évaluer les résultats de traitements de diverses RP, incluant la fundus albinus (111). Une diminution de sensibilité à l'ERG était associée à une dégradation du champ visuel dans la RP (112). Les altérations au CV étaient associées à des altérations au niveau cellulaire en se basant sur l'autofluorescence et l'OCT pour identifier les dommages aux cellules des photorécepteurs et de l'EPR (113).



**FIG.45** Développement Classique d'un scotome annulaire que l'on voit dans les rétinites pigmentaires. En haut, champ visuel de Goldmann d'une patiente de la cohorte de 32 ans ayant le variant *RHOad c.568G>T*. En bas, même patiente 8 ans plus tard.

### Autres dystrophies rétiniennes

Des atteintes du champ visuel surviennent dans toutes sortes de dystrophies rétiniennes. Les dystrophies des cônes provoquent une perte de vision centrale progressive, symétrique à légèrement asymétrique. Il a été montré que l'autofluorescence était bien corrélée au CV de Goldmann dans les dystrophies maculaires et les dystrophies cônes-bâtonnets (114).

Le champ visuel montre des scotomes centraux ou paracentraux avec une épargne fovéale relative.

Dans l'atrophie gyrée choriorétinienne, on observe une constriction du champ visuel qui correspond à la dégénérescence progressive de la rétine périphérique à bords festonnés.

Les corrélations entre les sensibilités au CV et l'ERGmf ont été documentées pour les yeux atteints de dystrophie choroïdienne aréolaire centrale et la dystrophie maculaire de Caroline du Nord (115).

Les dysfonctionnements retrouvés à la périmétrie et à l'ERGmf ont aussi pu être corrélés aux altérations morphologiques retrouvées à l'autofluorescence (FAF) dans la maculopathie vitelliforme de l'adulte (116).

### MICROPÉRIMÉTRIE (MP)

#### INTRODUCTION

La micropérimétrie (MP) est un examen qui évalue la sensibilité rétinienne lors d'un examen direct du fond d'œil. Un système d'eye-tracking permet de corriger les mouvements oculaires involontaires lors de l'examen. Grâce à ce système, la sensibilité rétinienne d'une petite zone peut être déterminée avec précision.

La MP surtout permet d'évaluer la fonction de la région maculaire.

Dans cet examen, le seuil de sensibilité rétinien est mesuré selon la même méthode que pour les CV statiques. Mais un système d'eye-tracking est incorporé à l'appareil afin que la même zone rétinienne puisse être testée de façon répétée.

Les appareils de MP tels que le MP-3 (Nidek) ou le MAIA (iCare) sont spécialement conçus pour l'évaluation des maculopathies avec des programmes optimisés.

La MP est capable de tester de façon répétée et fiables des zones précises de la macula ce qui est utile dans le suivi des rétinopathies dégénératives.

La MP se révèle utile dans le diagnostic de la maladie de Stargardt car elle peut détecter des déficits visuels avant l'apparition de toute anomalie sur l'imagerie rétinienne.

Des études sur la maladie de Stargardt, telles que PROGSTAR et SMART, se sont basées sur la MP pour évaluer les zones rétiniennes les plus précocement touchées ainsi que les anomalies de fixation. Le PRL (Preferred Retinal Locus / Site rétinien de fixation préférentielle) et sa stabilité sont en effet évalués en MP notamment par le calcul de l'aire d'excentration (BCEA). De plus, certains appareils de MP sont équipés d'un mode REHABILITATION pour améliorer la stabilité de fixation (117).

### Tests de dyschromatopsies

#### Introduction

Il existe dans la rétine humaine 3 types de cônes à la base du trichromatisme de la vision des couleurs (Tab.1.1)

Dénomination courante	Cône Bleu Cônes S (short) Sensibles au bleu-violet	Cône vert Cônes M (middle) Sensibles au vert	Cône rouge Cône L (long) Sensibles au jaune-vert à rouge
Pic d'absorption maximale	420-440 nm	530 nm	560 nm
Pourcentage par rapport au total	2%	32%	64%
Répartition en % au niveau de l'aire maculaire	10%	30%	60%
Support génétique	Chromosome 7	Chromosome X	Chromosome X

**Tableau 3** Caractéristiques des trois types de cônes responsables de la vision trichromate.

**On définit les altérations de la perception colorée de la façon suivante :**

**Monochromatisme (achromate) :** l'absence totale de perception des couleurs. Il est très rare, il touche une personne sur 40 000. Celui qui est atteint voit le monde en noir et blanc et des nuances de gris. Les cônes de cornée sont dépourvus des 3 pigments habituels qui permettent de voir les couleurs.

**Dichromate :** perception de 2 couleurs seulement

- protanope : perception de vert et du bleu seulement,
- deutéranope : perception du rouge et du bleu seulement,

- tritanope : perception du rouge et du vert seulement.

**Trichromate anormal** : perception des 3 couleurs d'intensités anormales

- protanomal : besoin de rouge,
- deutéranomal : besoin de vert,
- tritanomal : besoin de bleu.

En clinique, les deux tests les plus utilisés sont les planches pseudo isochromatiques de type Ishihara, et les tests de discrimination des couleurs comme le Farnsworth panel D15

Au cours de l'évolution naturelle d'une dystrophie rétinienne ou maculaire héréditaire, une dyschromatopsie acquise va très souvent survenir.

**a/ Ainsi dans les rétinites pigmentaires**, typiquement la vision des couleurs reste bonne jusqu'à ce que l'acuité visuelle descende en dessous de 5/10<sup>e</sup>. Puis lorsque la vision centrale est atteinte, habituellement une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune est retrouvée (tritanopie acquise).

Cependant, les altérations de la vision des couleurs peuvent s'installer plus précocement dans les cas où les cônes apparaissent anormaux dès le départ. Ces patients, bien que leur ERG global affiche un profil de type dystrophie bâtonnets-cônes, peuvent révéler des déficits impressionnants de la vision des couleurs alors même que la vision périphérique est encore relativement conservée.

Si une dyschromatopsie d'axe rouge-vert est retrouvée, il faut rechercher en premier lieu une dyschromatopsie liée à l'X (8% de la population masculine) ou bien une dystrophie des cônes ou une dystrophie cône-bâtonnets.

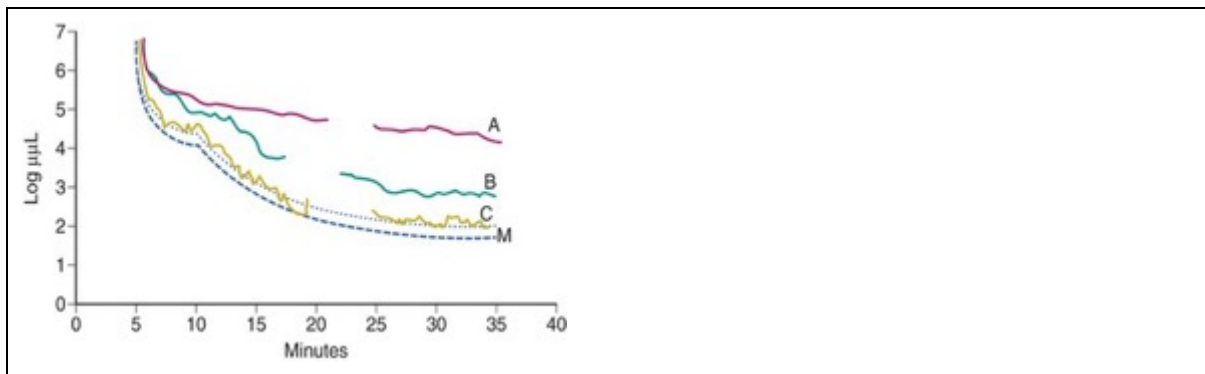
## **b/ Dystrophies cônes-bâtonnets**

Les dystrophies progressives des cônes et cônes-bâtonnets peuvent présenter diverses dyschromatopsies acquises (118). Cela inclut la protanopie, la protanomalie, et des déficits tritan. En fait tout type d'atteinte de la vision des couleurs est possible pouvant aller jusqu'à une cécité des couleurs au test d'Ishihara (seul la première planche cad le chiffre 12 est le par le patient).

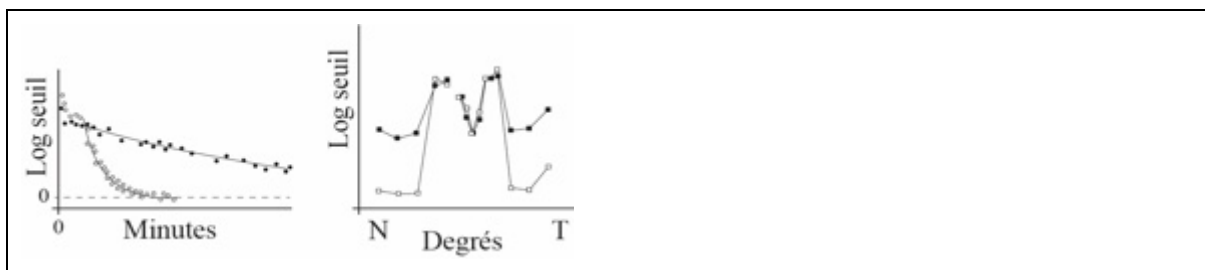
### *Adaptométrie scotopique*

Un sujet normal placé dans le noir, après exposition à une lumière forte, va rapidement diminuer son seuil de sensibilité des cônes jusqu'à atteindre un plateau au bout de 5 minutes. Puis l'adaptation des bâtonnets va lentement augmenter, et ce sont ces derniers qui vont déterminer les seuils sur 3 log de sensibilité jusqu'à atteindre un deuxième plateau qui apparaît au bout de 30 minutes.

Les patients atteints de RP, lorsqu'ils sont testés en adaptométrie à l'obscurité, peuvent montrer une élévation des seuils des PR et un retard dans l'atteinte du seuil final d'adaptation à l'obscurité à l'obscurité (120).



**FIG.46** Adaptation à l'obscurité montrant les anomalies des courbes d'adaptation à l'obscurité (A) chez une femme de 18 ans RP AR (B) chez une jeune fille de 15 ans atteinte du syndrome de Bardet-Biedl). (C) seuils à la limite de la normale chez une jeune fille de 15 ans atteinte d'un syndrome de Usher type 2. (M) Courbe normale chez les 10-20 ans.  $\mu\text{L}$  = micromicrolambert (121) (d'après Alexander KR, Fishman GA. Prolonged rod dark adaptation in retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 1984; 68:561–569.)



**FIG.47** Atteinte du seuil final d'adaptation retardée chez un patient RPad. (B) Seuils de sensibilité rétinien excentrés pour le même patient (121) (d'après Alexander KR, Fishman GA. Prolonged rod dark adaptation in retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 1984; 68:561–569.)

L'analyse dans le temps de l'adaptométrie à l'obscurité a été réalisée chez des patients RPad, et une adaptation prolongée des bâtonnets a été associée avec des mutations *RHO* (123). La caractéristique principale du génotype Pro23His était une adaptation à l'obscurité prolongée, présente chez tous les patients quel que soit le stade de leur maladie. En fait, l'allongement de la durée d'adaptation des bâtonnets à l'obscurité semble être retrouvé dans pratiquement toutes les mutations *RHO*.

Ces études suggèrent que chacune des mutations dans *RHO* produisent des anomalies dans les réactions survenant au sein des bâtonnets qui limitent la récupération de la sensibilité scotopique.

## EXAMENS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

### Principes de l'Electrorétinogramme plein champ

L'électrorétinogramme est un potentiel électrique généré par la rétine en réponse à un changement d'illumination. C'est un examen objectif, non invasif, utile pour évaluer la fonction rétinienne.

C'est une réponse de la rétine à un bref flash de lumière, enregistrée par une électrode cornéenne active et une électrode de référence placée sur le canthus externe. Les ERG les plus réalisés en pratique clinique sont l'ERG global ou plein champ, l'ERG multifocal et le pattern ERG (ERG damiers).

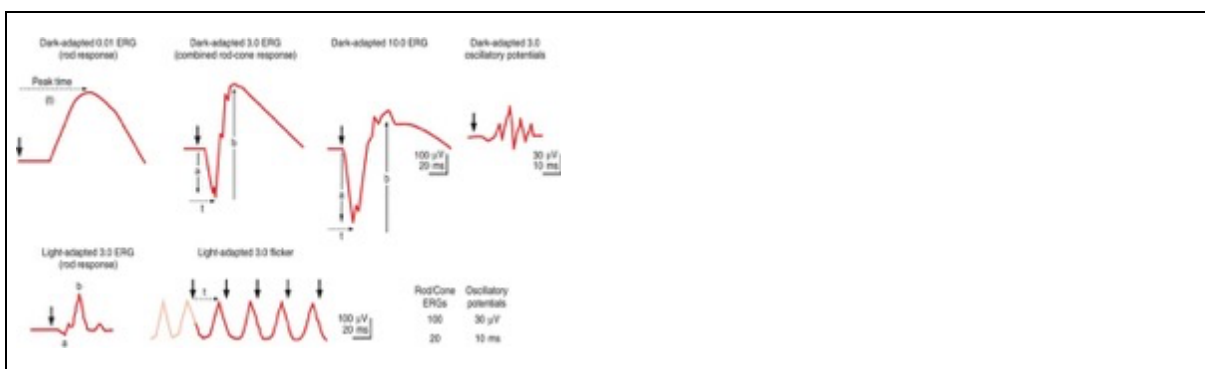
En faisant varier certains paramètres, tels que les conditions d'éclairage, l'état d'adaptation de l'œil (scotopique ou photopique), le fond lumineux, l'intensité du stimuli, la fréquence des flashes, l'ERG

reflétera la réponse d'une couche ou d'un type particulier de cellules rétinienne. L'ERG permet alors de localiser à quel niveau rétinien se situe le dysfonctionnement (**Tab.1.2**).

#### Résultat de l'ERG plein : protocole ISCEV (Fig.48)

1. **Adaptation scotopique 0.01 ERG (spécifique aux bâtonnets)** : La réponse provient des cellules bipolaires ON (dépolarisantes) des bâtonnets. Ne comporte qu'une onde-b mais pas d'onde-a décelable.
2. **Adaptation scotopique 3.0 ERG mixte (cônes-bâtonnets)**: Contient une onde-a vers 15 ms et une onde-b vers 21 ms. Les premières 8 ms représentent l'hyperpolarisation des photorécepteurs. C'est la réponse combinée des photorécepteurs et des cellules bipolaires cônes et bâtonnets à prédominance
3. **Adaptation scotopique 10.0 ERG**: Réponse combinée avec renforcement de l'onde-a reflétant la fonction des photorécepteurs. Ce test permet de différencier l'origine des anomalies entre les photorécepteurs et la rétine interne. Si l'onde-a est normale mais  $b/a < 1$  (ERG négatif), le dysfonctionnement se situe alors au niveau de la rétine interne.
4. **Potentiels oscillatoires (POs)**: Une réponse essentiellement des cellules amacrines qui est éteinte ou diminuée dans la cécité nocturne congénitale stationnaire.
5. **Adaptation photopique 3.0 flash unique**: L'onde-a provient des cônes et des cellules bipolaires OFF. L'onde-b résulte des cellules bipolaires ON et OFF.
6. **Condition photopique 3.0 flicker 30 Hz** : évalue de façon sensible la fonction des cellules bipolaires des cônes. L'amplitude et le temps sont tous deux importants. Une réponse retardée indique un dysfonctionnement généralisé des cônes. Alors qu'une amplitude diminuée associée à un temps de réponse normal oriente vers une dysfonction des cônes localisée.
7. **Autres ondes**

Les ondes a et b sont suivies par l'onde c puis par une succession de réponses lentes qui comprennent le creux oscillatoire rapide (FOT fast oscillation trough) négatif et le pic lumineux (light peak) lent et positif (Fig.48). En pratique, du fait de la lenteur de ces réponses, elles sont enregistrées par électro-oculographie (EOG).

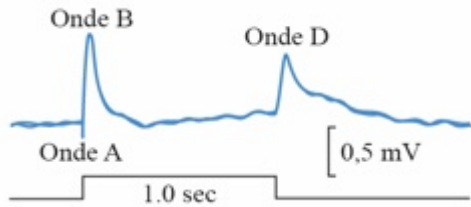


**FIG.48** Six types d'électrorétinogrammes (ERG) standards recommandés par l' International Society for the Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) d'après Robson AG, McCulloch DL and al (2022) ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). Doc Ophthalmol 144(1):165–177.)



### L'ERG on-off

Cet examen (Fig.49) nécessite des stimulations par flashes de durée longue (plus de 100 ms) en ambiance photopique. Les réponses sont constituées de trois ondes : a, b et d. Les ondes a et b auraient la même origine qu'en ERG global. L'onde d, plus tardive, serait générée par la dépolarisation des cellules bipolaires off de cônes.



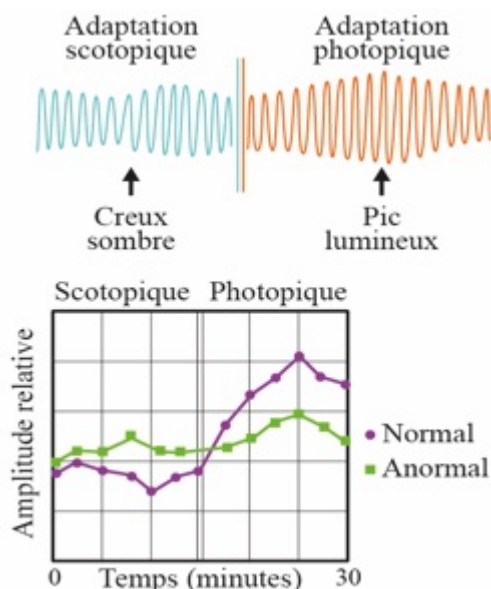
**FIG.49** ERG ON-OFF (modifiés par P. Baverey, d'après Arden GB, Tansley K. The spectral sensitivity of the pure-cone retina of the grey squirrel (*Sciurus carolinensis leucotis*). J Physiol 1955;127:592– 602.)

### Electro-oculogramme (EOG)

L'EOG est un potentiel électrique dépendant des mouvements de l'œil. Il est enregistré par des électrodes placées sur les canthus interne et externe de l'œil.

L'EOG évalue la fonction de l'EPR ainsi que l'interaction entre les photorécepteurs et la rétine. Ceci se fait en enregistrant les variations du potentiel électrique cornéo-rétinien en adaptation scotopique et photopique.

Durant l'examen, le potentiel électrique de l'EOG est généré par des mouvements des yeux alternatifs qui rapprochent puis éloignent la cornée de potentiel positif des électrodes placées aux canthus interne et externe.



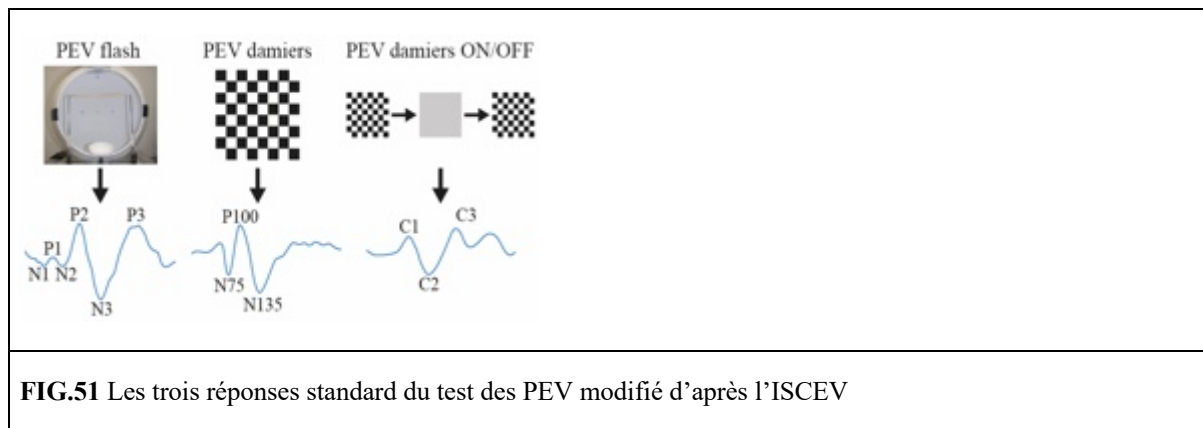
**FIG.50** : illustration d'un EOG pour calculer le rapport d'Arden, illustration de P. Baverey

L'amplitude atteint son minimum appelé, creux scotopique, en condition scotopique et son maximum, appelé pic photopique, en condition photopique. Le résultat de l'EOG est exprimé par le rapport (pic

photopique / creux scotopique) appelé **rapport d'Arden** dont la valeur normale doit être supérieure à **170%**. (Fig.50).

### *Potentiels évoqués visuels (PEV)*

La réponse des PEV prend son origine essentiellement des 20° centraux. Une anomalie peut provenir de la rétine, du nerf optique, des bandelettes et radiations optiques ou du cortex visuel. Les PEV flashes sont encore enregistrables lorsque l'ERG est éteint. (Fig.51).

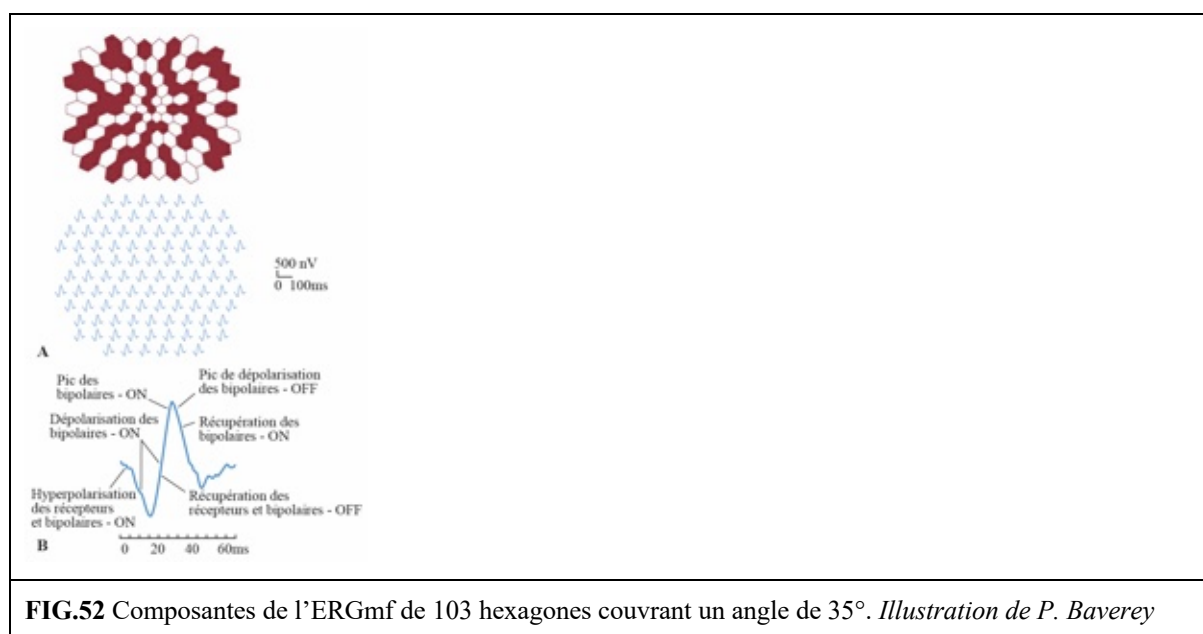


### *L'ERG multifocal (ERGmf)*

L'ERGmf utilise une stimulation générée sur un écran composé de 61 à 103 hexagones de tailles croissantes du centre vers la périphérie disposés en 6 anneaux concentriques (Fig.52) et qui peuvent être blanc ou noir. Chaque hexagone ne change pas nécessairement de niveau lumineux à chaque balayage de la trame (15 fois/seconde). La surface rétinienne testée varie de 40 à 50° selon le nombre d'hexagones.

L'onde initiale négative puis positive a la même origine que l'onde-a et l'onde-b

Après traitement du signal, les ondes N1 et P1 traduiraient la mise en jeu respectivement des cellules bipolaires OFF et ON activées par les cônes. La réponse ne dépendrait donc que du second étage rétinien. L'amplitude de ces ondes fait entrer en ligne de compte la densité des cônes et celle des cellules bipolaires. Ces résultats peuvent être présentés selon divers modes : amplitude moyenne par anneau, carte 3D.



### **ERG damiers, Pattern ERG (PERG)**

Le fonctionnement de la rétine centrale peut être également évalué par le pattern ERG (PERG), qui est stimulée par un écran à damiers alternant. Il sert essentiellement à évaluer l'activité des cellules ganglionnaires .

Il y a deux composantes dans la réponse, la positive P50 et la négative N95. Cette dernière est issue de la couche des cellules ganglionnaires et se maximise à 95 ms ; la P50, plus petite, provient essentiellement des photorécepteurs de la macula et se maximise vers 50 ms. Une diminution d'amplitude de la N95 à P50 conservée, oriente vers un dysfonctionnement des cellules ganglionnaires. Ceci est utile dans le diagnostic des neuropathies optiques héréditaires.

Onde a	issue des photorécepteurs, des bâtonnets en condition scotopique, des cônes en condition photopique, avec une composante des cellules bipolaires OFF (hyperpolarisantes)
Onde b	issue des cellules bipolaires (CB) ; en condition scotopique provient des CB des bâtonnets; en condition photopique provient des CB des cônes ON (dépolarisantes) et OFF (hyperpolarisante) et des cellules horizontales par une boucle de rétro-contrôle via les cônes.
Onde-d	L'onde-d survient lors du passage de conditions photopiques prolongées à des conditions scotopiques. Elle serait la résultante d'une composante positive constituée de l'arrêt de l'onde-a ainsi que d'une composante négative constituée de l'arrêt de l'onde-b. Peu utilisée en pratique, issue essentiellement des cellules bipolaires OFF des cônes
Potentiels oscillatoires	issus des cellules amacrines et ganglionnaires
Flicker 30 Hz	issu des cellules bipolaires ON et OFF des cônes, avec une petite contribution des cônes
Seuil de réponse scotopique (STR) : STRp et STRn	cette réponse est obtenue pour des très faibles intensités lumineuses, elle est donc très sensible. Chez les humains, en condition scotopique, cette onde est négative (nSTR) et ne doit pas être confondue avec l'onde a. Elle résulte d'une réponse des cellules ganglionnaires et amacrines
Réponse photopique négative (PhNR)	cellules ganglionnaires
Pattern ERG (PERG)	cellules ganglionnaires

**Tableau 4** : Origine cellulaires des ondes : Cellules rétinienne contribuant à l'ERG flash et au flicker 30 Hz

### **Electrophysiologie clinique**

#### **Analyse de l'ERG Grand Champ standard (Tab1.2)**

**Normal** : Un ERG normal ne signifie pas absence de rétinopathie.

#### **Potentiels oscillatoires sélectivement anormaux**

Une anomalie des PO signifie une diminution d'amplitude ou un retard du temps de début des POs. Cela traduit un dysfonctionnement des cellules amacrines.

## Subnormal

Tous les composants de l'onde sont diminués approximativement dans les mêmes proportions. Une onde **a** diminuée signifie un dysfonctionnement des photorécepteurs. Un ERG subnormal peut se voir dans les stades précoces de rétinites pigmentaires ou dans les dégénérescences rétinienne sectorielles. L'amplitude de l'ERG grand champ est proportionnelle à la surface de rétine fonctionnelle.

## Négatif

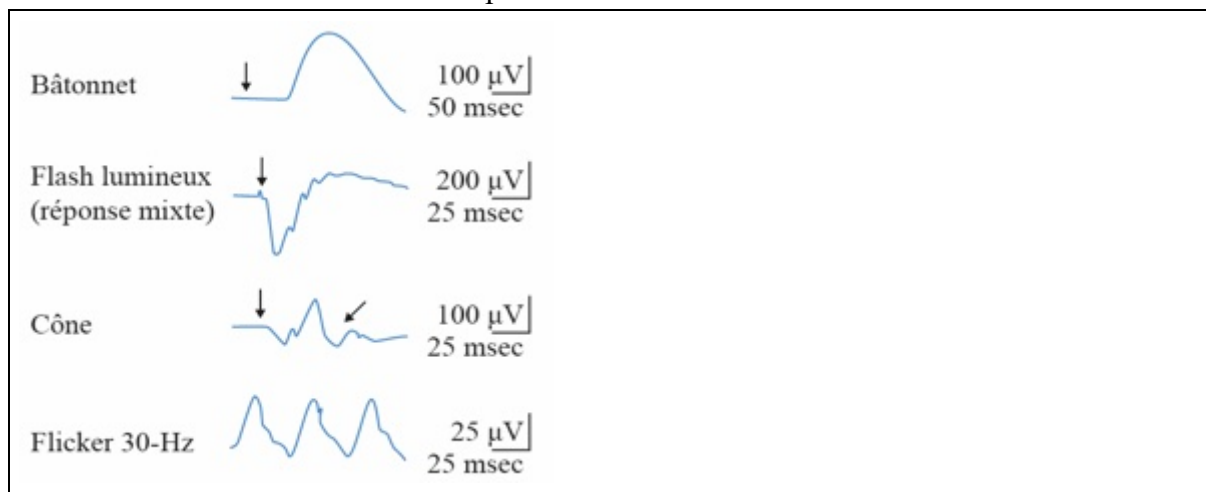
Un ERG mixte négatif signifie que l'amplitude de l'onde **b** est plus petite que celle de l'onde **a** ( $b/a < 1$ ). Or chez l'individu normal, l'onde **b** est toujours plus grande que celle de l'onde **a**. Une onde **a** normale associée à une onde **b** réduite localise un dysfonctionnement post-phototransduction (CB). Un ERG négatif peut être utile pour établir le diagnostic ou le pronostic d'une rétinopathie.

## Eteint

Un ERG éteint se voit fréquemment dans les stades avancés de rétinites pigmentaires, d'atrophie gyrée ou de choroïdémie même dans les cas épargnant la macula. Les rétinopathies auto-immunes liées au cancer peuvent également montrer un ERG éteint et doivent être distinguées des rétinites pigmentaires.

## Séparation des composantes cônes et bâtonnets dans l'ERG standard (Fig.53)

Il y a 13 fois plus de bâtonnets que de cônes dans l'oeil humain. Cependant la réponse des cônes représente 25% de l'amplitude de l'ERG. A des fins diagnostiques, il est souvent nécessaire de pouvoir évaluer l'activité des cônes et des bâtonnets séparément.



**FIG.53** ERG grand champ standard avec séparation des composantes cônes et bâtonnets. Les flèches verticales à gauche représentent le début du stimuli. (d'après Kondo M, Piao CH, Tanikawa A, et al. Japan J Ophthalmol 2000;44:20-8. illustration P. Baverey)

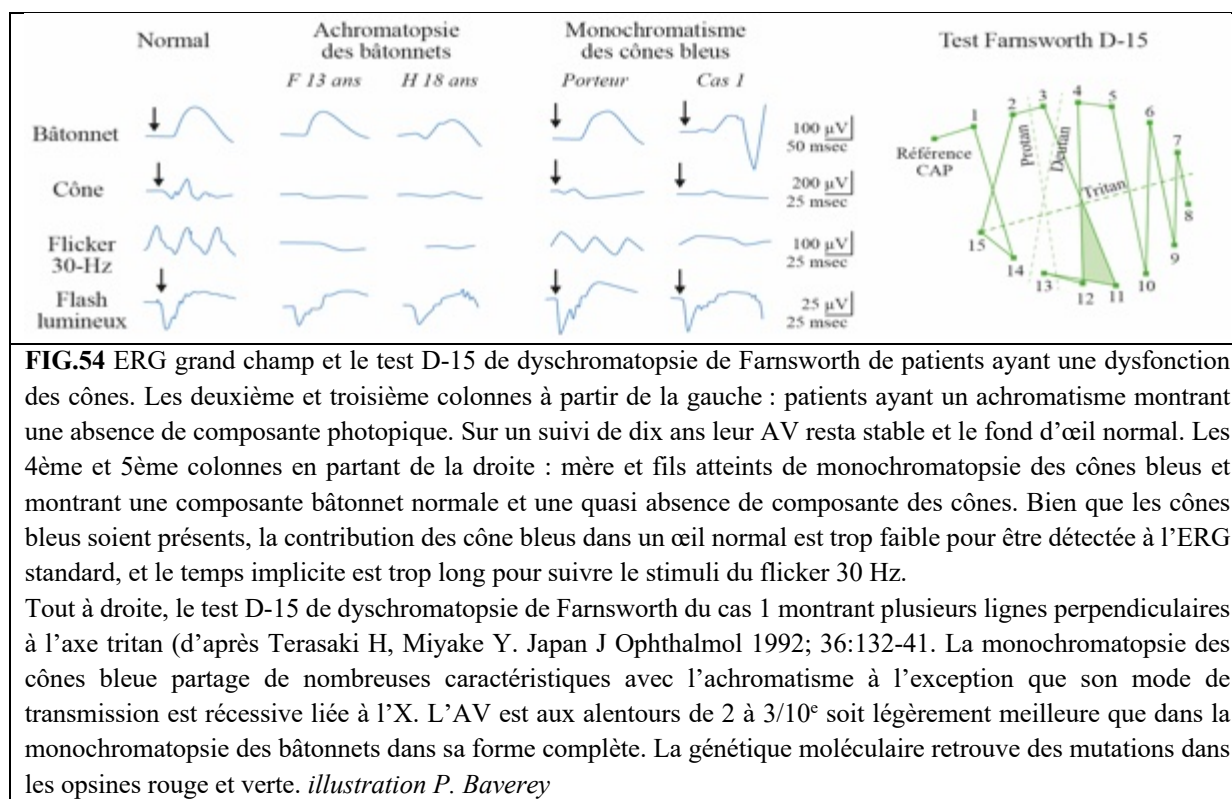
Après 30 minutes d'adaptation scotopique, l'ERG est enregistré sur un flash lumineux de basse intensité à 3.9 dB (fig. 10.2). Pour l'ERG mixte cônes-bâtonnets est enregistré après un flash d'intensité maximale de 0 dB. L'ERG des cônes et des flickers à 30 Hz est enregistré après adaptation lumineuse pendant 10 minutes par une lumière de fond à 40 cd m<sup>-2</sup>, qui permet de supprimer toute activité des bâtonnets et de maximiser la réponse des cônes (124).

## Dysfonction des cônes

L'achromatisme est une pathologie autosomique récessive congénitale stationnaire du fonctionnement des cônes. Dans sa forme complète, elle se caractérise par une absence ou une diminution sévère de la vision des couleurs, une AV réduite, un nystagmus et une photophobie (125). Il existe également une forme incomplète avec une atteinte moins sévère de l'AV et de la vision des couleurs. Dans ces deux formes, le fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine sont normaux. La caractéristique essentielle pour son

diagnostic est une réduction sélective voire une absence de la composante photopique à l'ERG grand champ avec préservation d'une composante scotopique normale. Ceci est retrouvé même dans la forme incomplète de cette pathologie (fig.54).

La génétique moléculaire a montré qu'une mutation du gène *CNGB3* codant pour une sous-unité d'un canal actif des cônes était responsable de l'achromatopsie (126).



### Dysfonction des bâtonnets

Le modèle de maladies pour la dysfonction congénitale des bâtonnets comportent la maladie d'Oguchi et le fundus albipunctatus (FA); les deux faisant partie du spectre CSNB.

La maladie d'Oguchi est une forme atypique de CSNB de transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par une décoloration gris-blanc caractéristique du fond d'œil qui disparaît après une longue période d'adaptation à l'obscurité.

La fonction des bâtonnets est absente après une adaptation scotopique de 30 minutes mais apparaît au bout de 2-3h d'adaptation à l'obscurité.<sup>26</sup> Les mutations, responsables de la forme autosomale récessive de la maladie, concernent les gènes de l'arrestine<sup>27</sup> ou de la Rhodopsine kinase<sup>28</sup> qui sont toutes deux impliquées dans la phototransduction des bâtonnets. L'ERG grand champ (56) enregistré après 30 minutes d'adaptation à l'obscurité montre un ERG des bâtonnets éteint et un ERG des cônes normal. L'ERG mixte montre une configuration négative avec des potentiels oscillatoires (OPs) conservés. L'onde a est diminuée. Malgré le fait que cet ERG ait été enregistré après 30 minutes d'adaptation à l'obscurité, il représente la composante des cônes car celle des bâtonnets est absente.

L'enregistrement de l'ERG des cônes qui suit un flash lumineux intense, décrit le phénomène de parabole photopique (en U inversé), avec une petite onde a. Après 3 heures d'adaptation à l'obscurité, les amplitudes des ondes a et b de l'ERG mixte sont plus grande mais toujours dans une configuration négative ( $b/a < 1$ ).

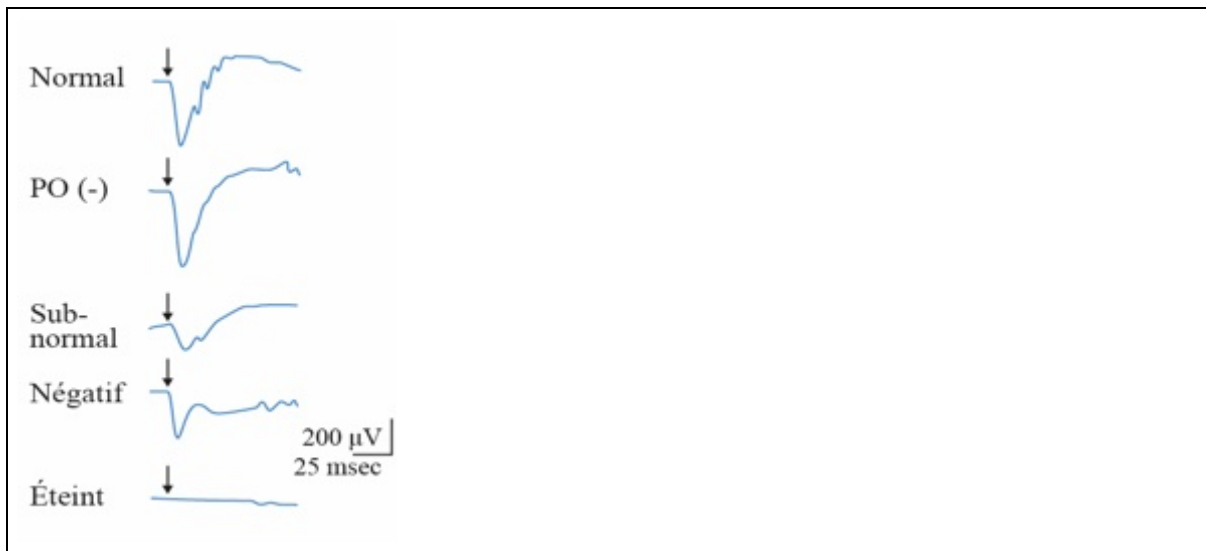
### Dystrophies bâtonnets-cônes et cônes-bâtonnets

Les patients atteints de dystrophie des cônes-bâtonnets ou des bâtonnets-cônes représentent un groupe hétérogène de patients ayant des dystrophies rétinienne héréditaires et progressives.

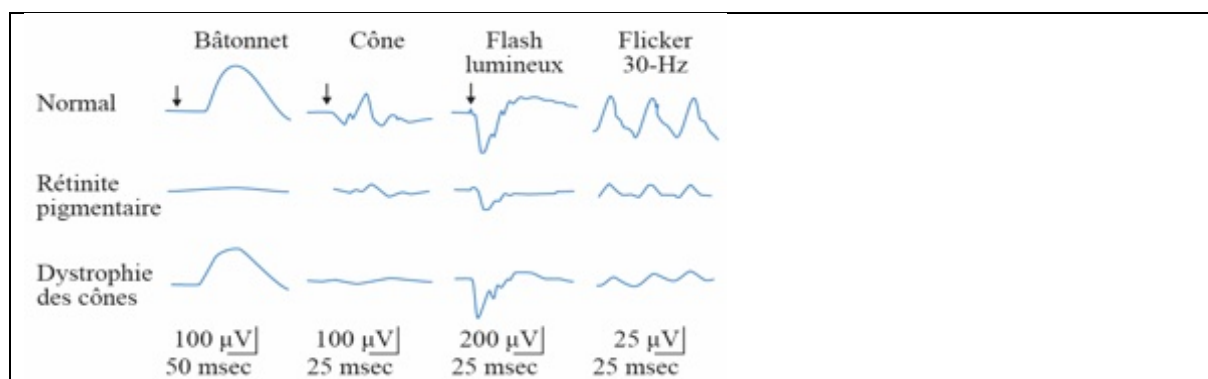
Dans les dystrophies bâtonnets-cônes, la vision scotopique se dégrade en premier, par la suite la vision photopique sera également touchée. L'ERG grand champ est utile pour différencier les dystrophies entre bâtonnets-cônes et cônes-bâtonnets surtout aux stades précoces.

La figure 55 représente les ERG grand champ typiques de dystrophies bâtonnets-cônes et cônes-bâtonnets. Des anomalies spécifiques des composantes photopiques (ERG des cônes et Flicker 30 Hz) sont présents dans la dystrophie cônes-bâtonnets alors que les altérations de l'ERG des bâtonnets sont plus sévères dans la rétinite pigmentaire (Fig.56).

Aux stades avancés il peut être difficile de différencier entre ces deux classes de dystrophies car les composantes photopique et scotopiques sont toutes deux altérées.



**FIG.55** Les 5 types de réponses d'ERG mixte cônes-bâtonnets. *Illustration de P. Baveray*

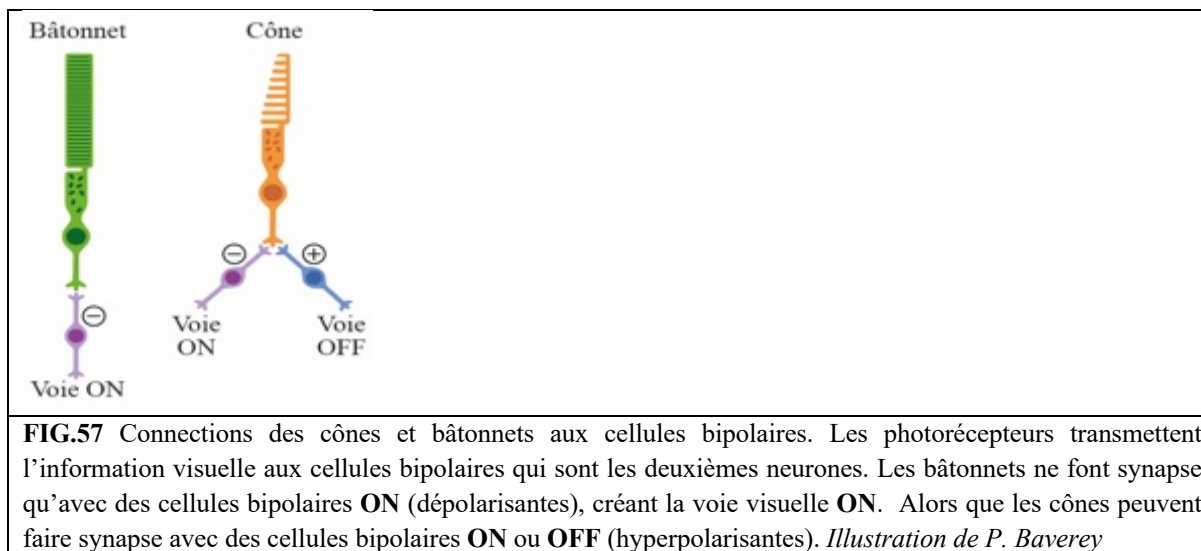


**FIG.56** ERG plein champ d'un oeil normal, d'un oeil atteint de rétinite pigmentaire et d'un oeil atteint de dystrophie cônes. (d'après Miyake Y. Electrodiagnosis of retinal diseases. Tokyo: Springer-Verlag; 2006. *Illustration de P. Baveray*)

## Dysfonction des 2ème neurones

Les différences entre les cônes et les bâtonnets dans leurs connections aux cellules bipolaires sont résumées (Fig.57).

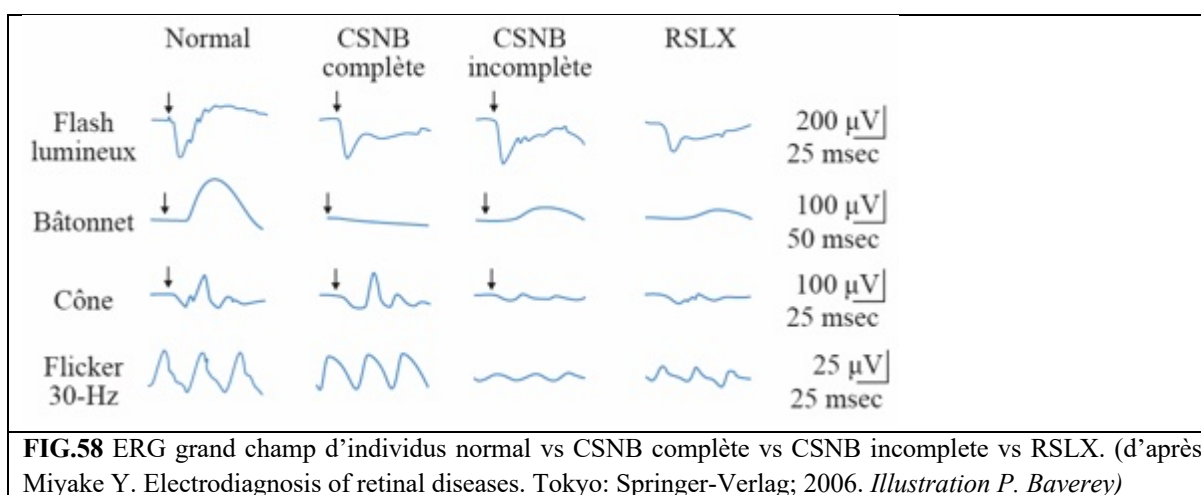




### Les cécités nocturnes congénitales stationnaires (CSNB) complète et incomplète.

Contrairement à la maladie d'Oguchi et du fundus albipunctatus (FA) où l'anomalie réside dans les bâtonnets, la CNCS complète et incomplète est causée respectivement par une dysfonction des cellules bipolaires **ON** et **OFF** (127). De ce fait, elles sont un modèle de dysfonctionnement des cellules bipolaires bâti sur l'ERG grand champ et confirmé par la suite par la génétique moléculaire. L'EOG est normal dans les deux cas (128).

La CSNB complète est de transmission liée à l'X ou autosomale récessive (44). Les trois gènes mutés codent pour des protéines distribuées de façon post-synaptique (aux PR) sur les cellules bipolaires **ON** et sont nécessaires à la dépolarisation de la cellule. La fonction visuelle et l'ERG sont essentiellement les mêmes chez les patients ayant l'une de ces trois mutations génétiques et qui ont un blocage quasi complet de la transmission synaptique en provenance des photorécepteurs vers les cellules bipolaires à la fois pour les cônes comme pour les bâtonnets. Mais la voie OFF est préservée. L'ERG permet de différencier les deux formes de CSNB (Fig.58).



## IV LES TESTS GÉNÉTIQUES DANS LES DYSTROPHIES RÉTINIENNES

### Introduction

Le but de ce chapitre est de rappeler quelques bases des tests génétiques dans les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH). Les causes des DRH sont très variées, de nombreux gènes sont impliqués et pour chaque gène il y a parfois des douzaines de mutations délétères. Il y a actuellement plus de 256 gènes qui

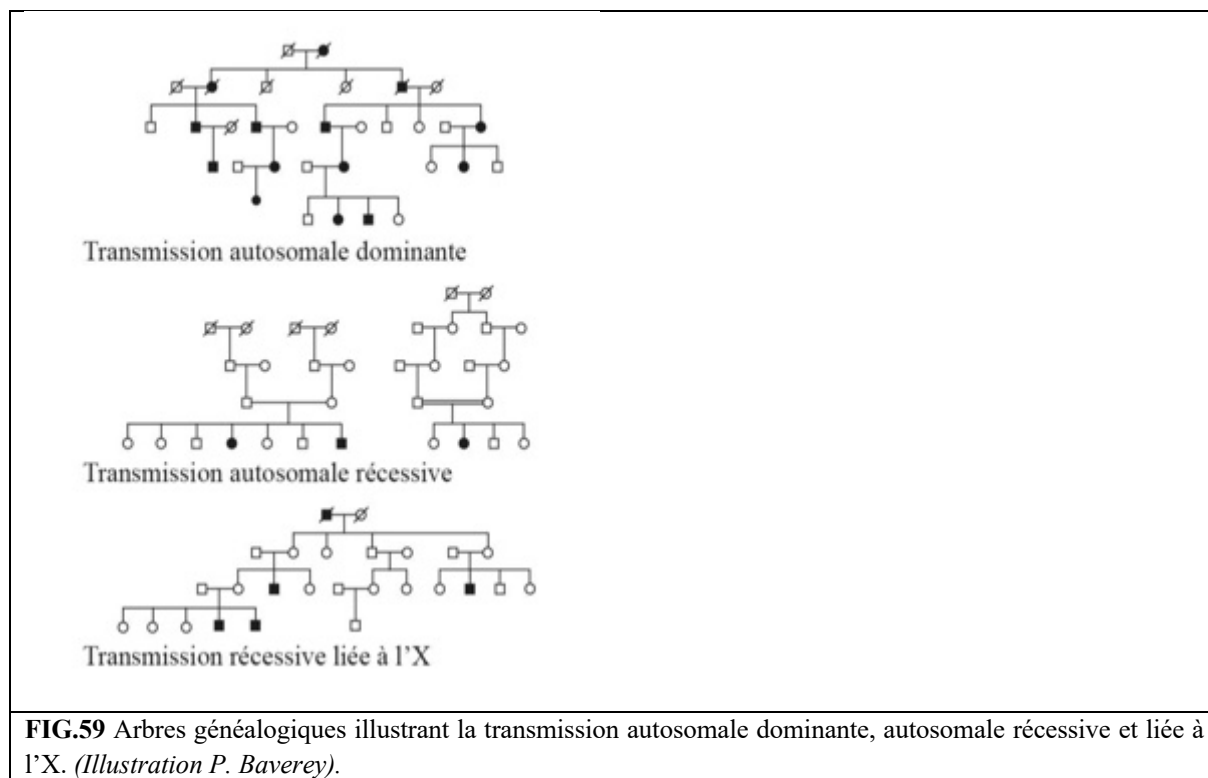


sont impliqués dans une forme de DRH ([RetNet.org](http://RetNet.org)) et pour lesquelles plus de 12.000 variants ont été rapportées (129) ([HGMD. Human Gene Mutation Database. http://www.hgmd.cf.ac.uk/](http://www.hgmd.cf.ac.uk/)). Malgré cette complexité, il est actuellement possible d'identifier le gène causal et la/les mutation(s) pour une part significative des patients (130).

Dans une majorité de cas les DRH, telle les rétinites pigmentaires (RP), sont monogéniques, ce sont des maladies mendéliennes.

### Modes de transmission

La figure 59 montre des arbres généalogiques illustrant les modes de transmission autosomal dominant, autosomal récessif et récessif lié à l'X. et qui suivent les lois de la génétique Mendélienne.



### Transmission autosomale dominante (AD)

Une seule copie de la mutation sur un chromosome autosomal est suffisant pour causer la maladie. La maladie se transmet de génération en génération. Les hommes sont touchés dans les mêmes proportions que les femmes. Et les enfants des sujets atteints ont 50% de chance d'être atteints. Par exemple la maculopathie de Best est AD.

Une DRH AD peut être d'expressivité variable ou non, de pénétrance complète ou incomplète.

Ainsi la RP AD peut être d'expressivité variable. Par exemple, la mutation AD du gène *PRPH2* (périphérine) peut aussi bien causer une RP ou une dégénération maculaire dominante au sein d'une même famille (131).

### Transmission autosomale récessive (AR)

Les deux copies d'un gène autosomal doivent être atteintes pour causer la maladie. Un individu malade peut soit être homozygote pour une seul variant ou bien hétérozygotes pour deux mutations distinctes (pouvant parfois être situées sur deux chromosomes différents).

L'amaurose congénitale de Leber est un exemple de DRH AR.

En général (sauf mutation de novo) les deux parents doivent être porteurs de la mutation. Environ un quart de leurs enfants seront atteints et la moitié seront porteurs. Les mariages consanguins favorisent les DRH AR.

### *Transmission liée à l’X*

La transmission liée à l’X est une mutation sur le chromosome X causant la maladie. Les hommes qui sont hémizygotes pour ce chromosome sont toujours affectés. Pour beaucoup des DRH liées à l’X, les femmes porteuses ne sont pas affectées. Les femmes ayant deux chromosomes X, ceci implique que la plupart de ces mutations liées à l’X seront récessives chez elles. Pour les femmes, le phénomène de lyonisation, pour la plupart de leurs cellules, inactive de manière aléatoire l’un de leurs deux chromosomes X (132). De ce fait, de nombreuses femmes porteuses de RP liée à l’X montreront des signes cliniques de la maladie. Elles seront moins affectées que les hommes mais pourront avoir une perte de vision significative au cours de leur vie.

Une autre conséquence de ceci est que les familles atteinte de RP liée à l’X peuvent apparaître cliniquement et dans l’histoire familiale comme ayant une RP AD.

### *Mutation de novo*

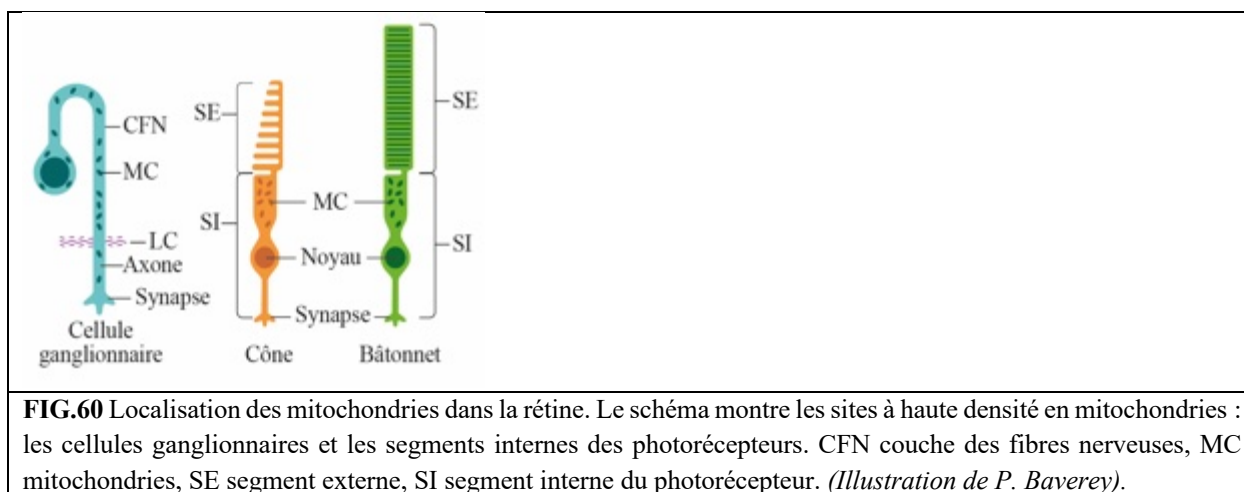
Après vérification que le cas est vraiment isolé dans la famille, il existe plusieurs possibilités. Le cas le plus probable est qu’il s’agit d’une forme AR et que les parents sont porteurs. Ou bien que l’un des parents soit porteur et l’autre mutation soit de novo. Ou bien qu’il s’agit d’une nouvelle mutation AD ou liée à l’X. Ou bien, la transmission a été AD soit d’un père illégitime, soit avec une non-pénétrance dans les générations précédentes. Finalement, dans la plupart des cas de novo, le mode de transmission sera déterminé par les tests de génétique moléculaire.

### *Transmission digénique et polygénique*

Pratiquement toutes les DRH sont monogéniques. Cependant, deux contre-exemples sont connus. Pour le premier, il s’agit du cas où la pathologie est la conséquence d’une mutation du gène *PRPH2* (*RDS*) et d’une autre mutation du gène *ROM1* (133). Chacune de ces mutations prise isolément est bénigne mais pathologiques lorsqu’elles sont combinées. C’est une transmission digénique. Le deuxième contre-exemple est le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) qui dans la plupart des cas est de transmission AR (134). Certains cas de BBS requièrent une troisième mutation sur l’un des gènes du BBS (135). Il s’agit d’une transmission trigénique ou tri-allélique.

### *Transmission mitochondriale maternelle*

La rétine est le tissu qui a le taux de consommation en oxygène le plus élevé de l’organisme. Au sein de la rétine, les segments internes des photo récepteurs et les cellules ganglionnaires ont la concentration de mitochondries la plus élevée. Dans l’EPR les mitochondries se regroupent au niveau de la membrane basale.



### Variants associés avec une DRH

Les mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt) diminueront la capacité de production d'énergie des cellules et toucheront en priorité les tissus très actifs sur le plan métabolique tels le cœur, le cerveau, les muscles, la rétine, les reins et les glandes endocrines. De ce fait, ces patients auront souvent une atteinte systémique (136)

Les pathologies syndromiques suivantes sont dues à des altérations de l'ADN mitochondrial et causent toutes des rétinites pigmentaires : Déficit en cytochrome C oxydase, syndrome de Kearns-Sayre, syndrome MIDD (Maternally inherited diabete and deafness) ; syndrome MELAS ( Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes), syndrome d'ataxie cérébelleuse – diabète et tubulopathie rénale.

### Méthodes de tests génétiques / Génétique moléculaire

Actuellement il est possible de détecter une mutation spécifique d'un gène dans 80% des cas (137) grâce au séquençage de l'ADN pour le dépistage d'une mutation, et plus récemment par le séquençage de l'exome. Pour les RP non syndromiques, l'analyse moléculaire a retrouvé 32 gènes spécifiques associés aux RPad (cf. annexe 1 Tab.1 source RetMed du 21/08/2024).

Le but principal des tests génétiques des DRH est de déterminer la cause de la maladie pour un patient et de dépister ses apparentés. Un autre but est d'utiliser le test génétique à des fins de recherche médicale, c'est à dire pour découvrir de nouveaux gènes et de nouveaux variants impliqués, d'identifier de nouveaux patients pour des essais cliniques ou encore pour étudier l'histoire naturelle de la maladie.

Les méthodes actuelles de tests génétiques, qui doivent être précédées d'un examen clinique, se divisent en deux catégories:

- Rechercher les mutations et les gènes déjà connus
- Le séquençage de l'ADN haut débit
- 

### Examen clinique comportant l'histoire familiale

L'examen clinique est important pour sélectionner les bons tests et afin de pouvoir en interpréter les résultats.

L'histoire familiale, l'arbre généalogique et un examen clinique détaillé sont nécessaires afin d'établir le mode de transmission, d'identifier des caractéristiques cliniques subtiles orientant vers des causes et

écartant certains gènes et DRH. L'examen peut inclure également d'autres membres de la famille atteints ou asymptomatiques, ce qui facilitera les études de suivi.

Sans ce préalable, l'interprétation des résultats des tests génétiques peut être difficile.

### **Le dépistage de variants et de gènes déjà connus**

Pour chaque catégorie de DRH il existe un ensemble connu de gènes pouvant causer la maladie, et pour chacun de ces gènes, un ensemble de mutations connues. Parmi ces gènes et ces mutations connues, certaines sont plus fréquentes que d'autres. Ainsi, des mutations de 33 gènes sont connues pour causer la RP AD (annexe 2 Tab.1) et plus de 1000 mutations ont été rapportées parmi ces gènes (129) dont plus de 300 pour *RHO* (annexe 2, Tab.2). Cependant, les mutations du seul gène *RHO*, de la Rhodopsine, représente respectivement 16,5% et 25% des cas de RP AD en France et aux Etats-Unis (139).

De surcroît, plus de 195 mutations ont été rapportées sur la seule Rhodopsine (gène *RHO*) mais six d'entre elles représentent plus de la moitié de tous les cas (140).

De ce fait, une démarche naturelle est de tester les gènes les plus susceptibles de causer la maladie chez un patient donné, basé sur la clinique et l'histoire familiale. Cette approche utilise le séquençage di-déoxycyclique basé sur la PCR, aussi appelée le séquençage Sanger (141).

Une alternative au séquençage de l'ADN est de ne détecter que les mutations connues. Une approche est d'utiliser des puces à ADN avec de courtes séquences d'ADN simple brin qui peuvent se lier à la région contenant la mutation ciblée et détecter la présence ou l'absence de la mutation. Un exemple de cette technologie est l'utilisation de tests de jeux d'amorces à ADN (arrayed primer extension). L'avantage du séquençage d'ADN, c'est qu'il détecte à la fois les mutations connues et inconnues d'un gène testé. L'avantage de ne tester que des mutations connues c'est le coût beaucoup plus faible que le séquençage.

### **Séquençage de l'ADN haut débit**

Au cours des dernières années, de nouvelles méthodes de séquençage très rapide de l'ADN sont apparues, intitulées NGS (séquençage nouvelle génération).

Avec le NGS, il devient pratique et peu coûteux de séquencer de larges portions du génome d'un patient. L'une de ses applications est le séquençage de toutes les régions codantes de tous les gènes humains. Ceci s'appelle le séquençage de tout l'exome (l'exome est l'ensemble des exons connus). Une autre application est le séquençage de tout le génome d'un individu. Du fait que les exons ne représentent que 1.5% du génome, le séquençage de tout l'exome est actuellement plus rapide et meilleur marché que celui de tout le génome. Mais ce dernier sera de pratique courante d'ici quelques années. Dès à présent, les séquençages de tout l'exome et de tout le génome ont montré leur intérêt pour trouver de nouveaux gènes et de nouvelles mutations dans les DRH (142).

Une variante du séquençage tout-exome est de ne cibler que les gènes connus pour causer des DRH et de réaliser un NGS sur leurs exons (143).

Limiter l'analyse aux gènes connus pour causer des DRH présente l'avantage, si des mutations sont retrouvées, qu'elles soient réellement pathologiques, mais augmente le risque de passer à côté d'un nouveau gène impliqué dans la maladie.

En France, les stratégies d'analyses génétiques ont connu un premier développement important avec les techniques de séquençage haut débit comportant des grands panels dédiés aux dystrophies rétinienues (panel de 18, 38, 156 puis 230 gènes, comme par exemple le panel du Pr Claire Marie Dhaenens de Lille). Une deuxième avancée est survenue avec le Plan « France Génome ». L'accès au diagnostic génomique a été inscrit dans le parcours de soin du patient, notamment via la filière SENSEGENE pour les patients

atteints de dystrophies maculaires et ou rétinienne héréditaires de l'enfant et de l'adulte de moins de 45 ans. Là où les techniques d'analyse en panel permettaient de rechercher de 18 à 230 gènes (uniquement les régions codantes ainsi que certaines mutations introniques profondes); l'analyse génomique permet un screening de l'ADN entier.

## V CONCLUSION SUR LES RAPPELS EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DANS LES IRD

En cas de suspicion de DRH et afin de pouvoir adresser utilement une demande d'avis à l'un des centres de références - compétences pour ces pathologies, l'ophtalmologiste doit connaître les examens qui seront pertinents.

Les dix types d'examens complémentaires, que nous avons présentés, sont ceux pratiqués dans les centres de références-compétence des dystrophies rétinienne héréditaires de la filière sensgene.

Ils présentent un intérêt diagnostic, de suivi mais également de recherche et d'étude clinique. De par leur contribution à une certaine standardisation de la prise en charge, ils permettent à ces centres de référence de pouvoir utilement dialoguer entre eux. Dans les années à venir, de par la meilleure caractérisation phénotypique et génotypique qu'induisent ces examens, ils contribueront, pour un patient donné, à lui proposer la meilleure thérapie.

## VI CARACTÉRISTIQUES DES RÉTINOPATHIES PIGMENTAIRES AUTOSOMIQUES DOMINANTES NON SYNDROMIQUES

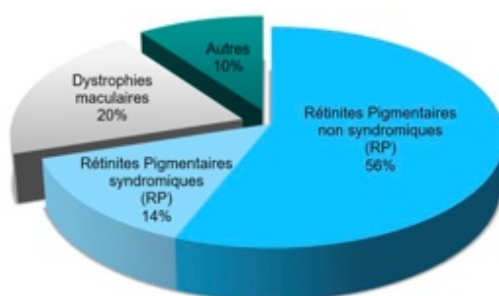
### Généralités

La rétinite pigmentaire est un terme utilisé pour un ensemble de pathologies génétiques diverses caractérisées par une cécité nocturne et une détérioration progressive du champs visuel. L'ERG est soit indétectable, soit montre la fonction des bâtonnets plus sévèrement atteint que celle des cônes, la perte de fonction étant localisée au niveau des photorécepteurs.

L'âge de début est très variable. Les modes de transmission sont variés : AR, AD ou XL.

Les rétinites pigmentaires AR et XL ont tendance à être de début plus précoce et à être plus sévère que les AD. La RP peut être syndromique ou non syndromique. En général, l'acuité visuelle est normale au diagnostic, bien qu'une baisse d'acuité visuelle puisse advenir par la suite due à une cataracte sous-capsulaire postérieure, un œdème maculaire, ou une atteinte maculaire.

En général les premiers signes visuels sont de petits scotomes en moyenne périphérie plutôt dans le demi-champs supérieur. Par la suite ces scotomes vont confluer pour donner le classique scotome en anneau puis un champs visuel tubulaire dans les cas avancés.



**FIG.61** Fréquence des dystrophies rétinienne héréditaires (centre de référence de Montpellier)

## La génétique dans les RP

Les modes de transmission de la RP peuvent être AD (exemple gène *RHO*), AR (exemple gène *CLN3* : (144). ou XL (exemple gène *RPGR*) , mais environ 50% des patients n'ont ni d'histoire familiale de RP ni consanguinité parentale. Il est peu probable que tous ces patients aient une RP AR. Parmi eux, certains patient peuvent avoir une maladie XL transmise par une mère porteuse asymptomatique. Dans d'autre cas, il pourrait s'agir de mutations AD de Novo ; ou encore une RP AD avec une pénétrance réduite. Une proportion importante de ces cas sporadiques ont une forme de RP de sévérité légère dont un certain nombre d'entre eux ont de nouveaux variants AD. Enfin, certaines conditions peuvent mimer une RP. C'est le cas de certaines pathologies inflammatoires, de traumatismes, d'infections, de médicaments. En général ces patients ayant une pathologie acquise peuvent avoir une atteinte unilatérale, et ont fréquemment une meilleure fonction visuelle et électrophysiologique que dans le cas d'une maladie héréditaire.

Il est important d'examiner les autres membres de la famille et de réaliser un arbre généalogique. Plus de 70 gènes sont impliqués dans les RP non syndromiques. Ceux-ci sont impliqués dans la fabrication d'une variétés de protéines qui incluent les composants de la cascade de transduction, dans le métabolisme de la vitamine A, dans les interactions inter-cellulaires, dans la structure des photorécepteurs, dans le transport intracellulaire et dans l'épissage.

Plus de 300 variants ont été identifiés pour les RPad *RHO* (gène de la Rhodopsine). Elles représentent entre 16 et 30 pour cent des cas de RP AD et recouvrent différents phénotypes.

Bien que la plupart des patients ont un fond d'œil normal dans les premiers mois de vie, la plupart développeront des signes de RP plus tard dans l'enfance avec une pâleur papillaire et un rétrécissement artériolaire rétinien.

L'apparence du FO aux premiers stades de la RP est variable mais peut comporter une légère atrophie de l'EP avec de petits points blancs au niveau de l'EP. Plus tard on peut voir apparaître l'aspect typique de dépôts en aspect d'ostéoblastes dans l'équateur de la rétine avec pâleur papillaire et rétrécissement artériolaire.

Dans la RP sectorielle, la maladie peut rester confinée dans la partie inférieure de la rétine ce qui s'exprime par un déficit de l'hémichamp supérieur. Cette forme est retrouvée habituellement dans les RP AD et a un bon pronostic visuel à long terme.

34 gènes ont été identifiés dans les RP AD (Tab.2.1 annexe 2).

Classiquement les RP AD sont de révélation plus tardive, moins sévère et la macula reste longtemps épargnée.

Parmi les gènes impliqués, les mutations du gène de la Rhodopsine (*RHO*) sont la cause la plus fréquente représentant 16 à 30% des cas de RP AD.

Ce gène *RHO* code la fabrication de la protéine Rhodopsine qui est un pigment retrouvés essentiellement dans les batonnets. Ce gène est localisé en 3q22.1

Les deux autres gènes les plus fréquents dans les RP AD sont :

Gène *PRPF3* impliqué dans l'épissage du pré-ARNm. Sa localisation est 1q21.2

Et le gène *RP1* qui régule la polymérisation de microtubules impliquées dans l'empilement des segments externes des batonnets.

Les variants *RHO* sont associés à une variété de phénotypes dont les deux plus fréquents sont une RP généralisée et une RP sectorielle (2)



## VII QUELQUES RAPPELS UTILES DANS LE CADRE DE CETTE ETUDE PORTANT SUR DES VARIANTS RHO ATYPIQUES SUR D'AUTRES DYSTROPHIES CHORIO-RETINIENNES

Pour les besoins de cette étude qui porte sur de RPad *RHO* atypique et notamment sur celles ayant un phénotype atypique, nous avons faits quelques rappels sur certaines dystrophies qui nous serviront dans le cadre de cette étude.

### Dystrophies choroïdiennes

Dans de nombreuses affections, l'atteinte primitive de la rétine ou de l'EP cause l'atrophie de la choriocapillaire. Historiquement, ces affections ont été appelées en tenant compte de l'implication cliniquement évidente de la choroïde, mais ces noms ne reflètent pas les connaissances moléculaires actuelles.

#### *Dégénérescences diffuses*

##### **a/ Choroïdérémie**

La choroïdérémie est une dystrophie chorioretinienne liée à l'*X*, caractérisée par la dégénérescence diffuse et évolutive de l'EP et de la choriocapillaire (fig. TTT). Elle a une prévalence de 1 à 2 pour 100.000. Chez les hommes atteints, la dégénérescence se manifeste initialement par des zones de pigmentation mouchetée en avant de l'équateur et au niveau maculaire. Les zones antérieures dégénèrent progressivement en zones d'atrophie de l'EP et de la choriocapillaire, échancrées et confluentes (Fig.62). Les gros vaisseaux choroïdiens sont préservés. Les vaisseaux rétiens apparaissent normaux par ailleurs, et il n'y a pas d'atrophie optique. Les patients présentent une cécité nocturne et ont une perte progressive du champ visuel périphérique en 3 à 5 décennies. La plupart des patients conservent une bonne acuité visuelle.



**FIG.62** Photo du fond d'œil d'un patient atteint de choroïdérémie. Les zones d'atrophie de l'EP et de la choriocapillaire confluent au décours de la maladie d'abord au niveau de la rétine équatoriale, puis l'atrophie s'étend à la rétine périphérique et au pôle postérieur. La macula est longtemps épargnée. L'ERG est anormal dès l'enfance et indetectable à l'âge adulte. Les femmes conductrice de la mutation sont en général asymptomatiques. Mais leur fond d'œil montre des zones d'atrophie géographique de l'EP et des dépôts pigmentés granulaires en moyenne périphérie de la rétine. *Illustration de P. Baveray*

Les modifications en angiographie à la fluorescéine sont marquées. Les zones échancrées d'atrophie choriocapillaire apparaissent hypofluorescentes, jouxtant des zones hyperfluorescentes de choriocapillaire perfusées. L'autofluorescence du fond d'œil retrouve une hypofluorescence des zones d'atrophie, ainsi



qu'un aspect moucheté caractéristique de l'autofluorescence dans les zones non atrophiées. La réponse en ERG est normale au début de la maladie et généralement absente à un âge moyen. Le diagnostic différentiel de la choroïdémie inclut l'atrophie gyrée (décrite dans le paragraphe suivant), la toxicité rétinienne de la thioridazine et la dystrophie cristalline de Bietti.

L'affection est causée par des mutations sur *CHM*, qui est localisé en Xq21.2 et code pour une protéine d'escorte géranylgeranyl transférase *Rab*.

Les analyses histologiques de choroïdémie et les études de localisation de la protéine *CHM* placent le défaut originel dans l'EP, et non dans la choroïde. Ce gène produit la protéine escorte de *Rab* (*REP-1*). Les protéines *Rab* sont de petites GTPases jouant un rôle clé dans le trafic intracellulaire. *REP-1* joue un rôle dans la bonne reconnaissance des sites de liaisons membranaires des protéines *Rab*. Les mutations du gène *CHM* auront pour conséquence un trafic intra-cellulaire perturbé ce qui occasionnera la mort prématurée des photorécepteurs et une atrophie choriocapillaire.

Les conductrices de la choroïdémie liée à l'X ont souvent des zones de pigment noir moucheté en sous-rétinien et, parfois, les conductrices âgées ont un aspect lobulaire de perte de la choriocapillaire et de l'EP. Les conductrices pour la choroïdémie restent le plus souvent asymptomatiques et ont des signaux ERG normaux.

## **b/ Atrophie gyrée**

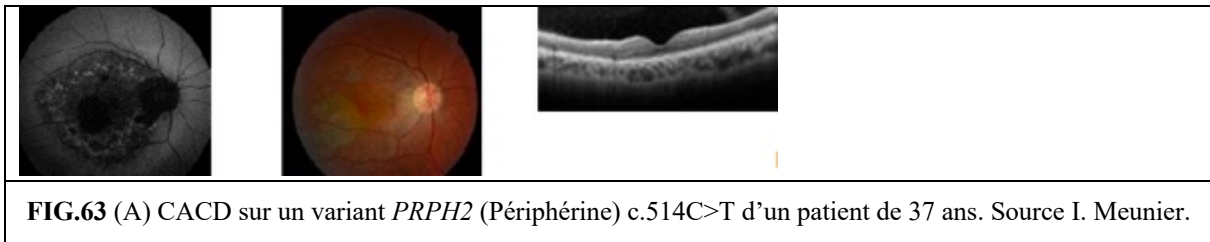
L'atrophie gyrée est une dystrophie autosomique récessive causée par des mutations sur le gène de l'ornithine aminotransférase (*OAT*), localisé sur le chromosome 10. La pathologie est la conséquence d'une augmentation d'un facteur 10 des niveaux plasmatiques en ornithine, qui est toxique pour l'EP et la choroïde. Les patients présentant une atrophie gyrée ont un fond d'œil hyper pigmenté, accompagné d'une perte lobulaire de l'EP et de la choroïde. L'aspect d'hyperpigmentation généralisée de l'EP restant permet de différencier cliniquement l'atrophie gyrée de la choroïdémie. Aux stades débutants de la maladie, les patients présentent des zones d'atrophie périphériques de l'EP et de la choriocapillaire, pavimenteuses, géographiques, étendues, qui confluent progressivement pour constituer une limite échancrée caractéristique à la jonction entre l'EP normal et anormal. La cécité nocturne se développe classiquement au cours de la première décennie, et les patients ressentent une perte progressive du champ visuel et de l'acuité visuelle plus tard au cours de l'évolution de l'affection. Le diagnostic clinique peut être confirmé par l'élévation sérique ou plasmatique des niveaux d'ornithine ; la confirmation moléculaire peut être obtenue par la recherche d'une mutation sur *OAT*.

## ***Dystrophies choroïdiennes régionales et centrales***

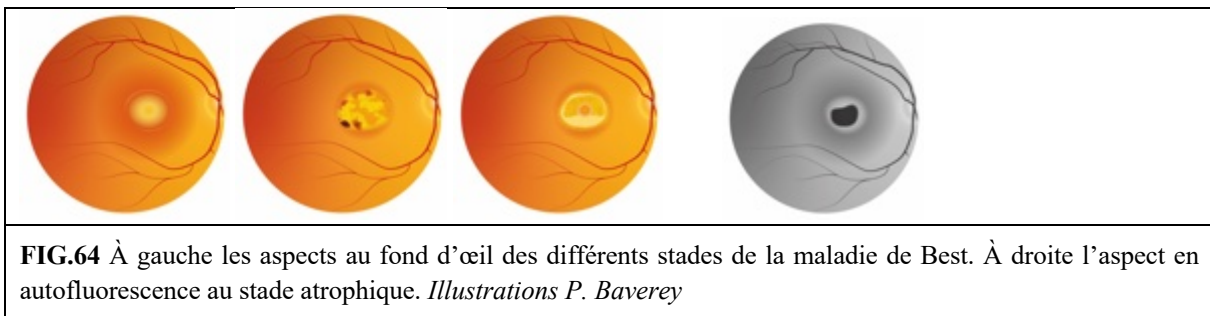
De nombreuses dystrophies se présentent avec une dégénérescence maculaire ou choroïdienne régionale. Les plus caractéristiques sur le plan ophtalmoscopique sont les atrophies centrales, qui incluent la *dystrophie centrale aréolaire de la choroïde* (ou *sclérose aréolaire centrale*) et la *dystrophie maculaire de Caroline du Nord*, toutes les deux étant des affections autosomiques dominantes. Plusieurs types génétiques de dystrophie centrale choroïdienne existent, avec un chevauchement des caractéristiques cliniques. Toutes se caractérisent par une atrophie circonscrite de l'EP et de la choriocapillaire dans la région maculaire et des signaux à l'ERG global normaux ; il peut cependant y avoir des différences dans le mode de début et l'évolution. Les lésions atrophiques centrales doivent être distinguées de celles de pathologies acquises comme la toxoplasmose et, chez les patients âgés, la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou des stades évolués d'autres dystrophies maculaires qui pourraient induire une atrophie de l'EP ronde centrale ou un aspect en œil de bœuf.

Les jeunes patients affectés de dystrophie centrale aréolaire choroïdienne ont une dépigmentation mouchetée aspécifique de la macula qui, avec le temps, aboutit à une zone d'atrophie géographique bien

circonscrite, arrondie ou ovale. L'acuité visuelle se stabilise typiquement autour de 1/10. Une néovascularisation choroïdienne secondaire se développe rarement. Plusieurs mutations sur *PRPH2* et une mutation sur *GUCY2D* ont été rapportées comme responsables de dystrophie centrale choroïdienne autosomique dominante.



**La dystrophie maculaire vitelliforme de Best (DMVB)** est une dystrophie maculaire génétique caractérisée par une perte de l'acuité visuelle centrale, une métamorphopsie et une diminution du rapport d'Arden secondairement à une lésion vitelline (de type « jaune d'oeuf ») situé dans la région fovéale. Les individus affectés ont une vision normale à la naissance. La maladie évolue en différents stades incluant une phase pré-vitelliforme asymptomatique (stade 1), suivie par la formation d'une lésion jaune, en forme d'« oeuf au plat » (vitelliforme) dans la macula (stade 2). Le contenu devient moins homogène et développe une apparence d'« oeuf brouillé ». La lésion développe ensuite une substance vitelline fluide de couleur jaune (pseudo-hypopyon ou stade 3) et finalement se décompose, laissant une cicatrice causant une détérioration de l'acuité visuelle centrale.

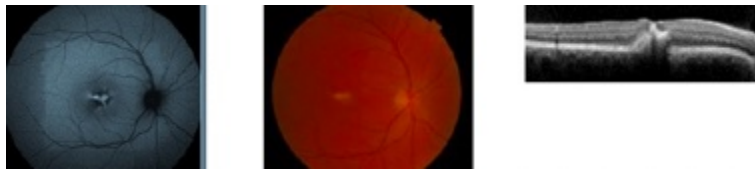


Dans la plupart des cas, la DMVB est due à des mutations du gène *BEST1* (11q12) codant pour la bestrophine-1, un canal chlorure exprimé dans l'EPR. Un défaut dans cette protéine conduit à l'accumulation de lipofuscine, secondairement à un échange ionique anormal.

L'électro-oculographie (EOG) qui évalue le rapport d'Arden (RA ; ratio entre le pic à la lumière et la dépression à l'obscurité ; valeur normale  $\geq 1,8$ ). Le RA est généralement diminué dans la DMVB (entre 1,0 et 1,3).

### Dystrophies Pseudovitelliforme

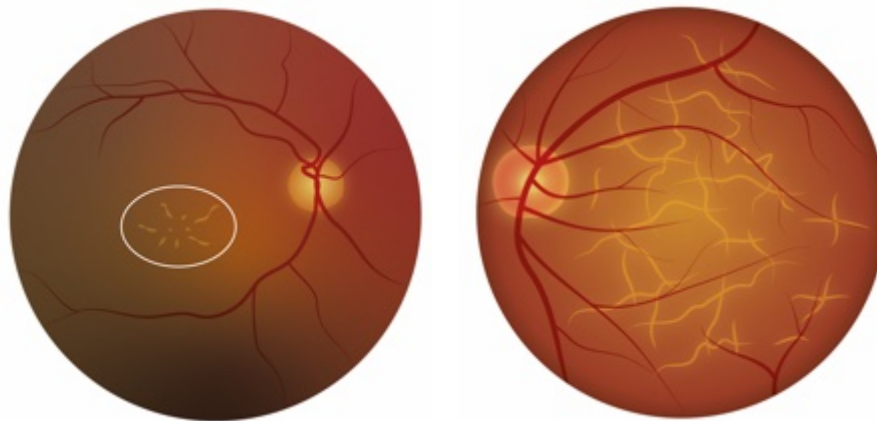
La dystrophie maculaire vitelliforme de l'adulte (AVMD), souvent confondue avec la maladie de Best, a une présentation plus tardive et sans les stades typiques de la maladie de Best. Souvent l'EOG est normal. Des mutations du gène de la périphérine sur le chromosome 6p sont identifiées chez 20 pour cent des patients AVMD.



**FIG.65** Dystrophie Maculaire Pseudo-Vitelliforme chez un patient de 48 ans porteur d'un variant *PRPH2* (Périphérine) c.601\_606dup. Lésions symétriques, jaunâtres, d'environ 1/3 de diamètre papillaire (DP). L'autofluorescence révèle une hyper autofluorescence de la lésion maculaire qui suggère une accumulation de lipofuscine. Source I. Meunier.

## Pattern dystrophy

Les pattern dystrophies sont des pathologies héréditaires caractérisées par une atteinte bilatérale et symétrique consistant en des dépôts maculaires jaunes-oranges selon différentes distributions qui incluent le type en papillon et le type réticulé (Fig.66) qui représentent les zones d'accumulation de la lipofuscine. En général, le pronostic visuel est assez bon bien que dans certains cas il peut apparaître une perte de la vision centrale lentement progressive due à l'atrophie maculaire. L'âge de début des signes est variable, entre la deuxième et cinquième décennie. En général l'EOG et le pattern ERG sont anormaux avec un ERG plein champs normal. Des mutations de la périphérine/gène RDS ont été identifiées chez certains patients mais d'autres gènes restent à découvrir. La protéine périphérine/RDS est une glycoprotéine de membrane des disques des segments externes des photorécepteurs qui interviendrait dans la maintenance et la stabilisation de l'organisation des disques.



**FIG.66** Aspect du fond d'œil d'une Pattern Dystrophy Butterfly (Papillon) à gauche et Pattern réticulée à droite. Illustration P. Baverey

## VIII PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES dans la RPad RHO

### INTRODUCTION

La rétinite pigmentaire autosomale dominante *RHO* (RPad *RHO*) est une rétinopathie dégénérative héréditaire dans laquelle des mutations du gène *RHO* de la Rhodopsine, une protéine G photosensible associée aux photorécepteurs et qui intervient dans la phototransduction des bâtonnets, mène à la perte progressive des bâtonnets puis des cônes. Les phénotypes sont variés allant d'une cécité nocturne modérée à des déficits visuels très sévères. Il n'existe pas actuellement de traitement curatif pour la RPad *RHO*. Bien qu'il y ait eu des avancées dans la thérapie génique des rétinopathies héréditaires, le traitement de la RPad *RHO* présente un défi particulier du fait qu'il s'agit d'une maladie autosomale dominante causée par

plus de 150 mutations avec gain de fonction de *RHO*. De ce fait, les stratégies de supplémentation génique sont inadéquates.

Le gène de la Rhodopsine (*RHO*) a été le premier gène identifié causant la RP (145, 146)

Le gène humain *RHO* contient cinq exons, fait 6.7 kb, et est localisé sur le chromosome 3q22.1 (147). Plus de 150 mutations de *RHO* ont été identifiées et représentent 25% de cas RPad aux Etats-Unis. Les patients ayant une RPad *RHO* montrent des atteintes fonctionnelles variées selon le type de variant (148). Deux grandes classes de RPad *RHO* ont été décrites dans la littérature, basées sur l'observation clinique. Dans la classe A, la perte de fonction des bâtonnets est diffuse et les patients sont atteints précocement de cécité nocturne (149). Cette perte de fonction des bâtonnets sévère ne semble pas pouvoir être inverser et de ce fait la thérapie devrait se focaliser sur la préservation des cônes. Dans la classe B, les patients ont un phénotype moins sévère, ne montrent pas de décalage temporel implicite à l'ECG et leur atteinte est souvent sectorielle. La dégénération des photorécepteurs est hétérogène et les patients montre une atteinte initialement inférieure qui va progresser vers la rétine supérieure. Dans cette classe B, les bâtonnets pourraient être secourus, et la préservation des bâtonnets devrait être l'objectif à atteindre en vue de protéger les cônes. Aux Etats-Unis la mutation P23H est spécifique de ce pays et représente 10% des RPad par effet fondateur. Pour ce variant, l'atteinte fonctionnelle est modérée (150).

De nombreux mécanismes sous-tendent la RPad *RHO* (151). La Rhodopsine est le pigment visuel des bâtonnets qui facilite la vision scotopique et absorbe à 495 nm (152).

C'est une protéine-G de 348 acides aminés couplée à une protéine de photorécepteur comportant 7 domaines transmembranaires (153).

Il n'y a pas de traitement efficace pour guérir la RPad *RHO*, et de multiples approches sont actuellement étudiées. La transplantation de cellules souches ou de tissu rétinien, des suppléments nutritionnels, la thérapie génique ciblée et non ciblée ont été testées. La transplantation de cellules souches et de tissus rétinien pourrait cependant être bénéfique. Ainsi, des études sur des souris aveugles ont montré que la transplantation de bâtonnets de souriceaux nouveaux-nés restaurait la réponse scotopique (154).

La supplémentation nutritionnelle telle que la vitamine A, l'acide docosahéxoénoïque (DHA) et la lutéine ont produit des résultats mitigés et controversés (155).

Les implants et les prothèses rétiniens ont été étudiés en tant qu'interventions dans la RP avancée, incluant le système de prothèse Argus II et l'Alpha IMS de Retina Implant. Les essais cliniques ont montré des améliorations de la fonction visuelle mais plusieurs événements indésirables graves se sont produits (156). L'optogénétique en tant que thérapie génique non-ciblée dans les cas de RP avancées est également actuellement testée. Il existe actuellement deux essais cliniques d'optogénétique basés sur le canal Rhodopsine (*ChRs*), RST-001 (ClinicalTrials.gov: NCT02556736) et GS030 (ClinicalTrials.gov: NCT03326336). La thérapie génique ciblée semble la plus prometteuse pour les RPad *RHO*.

### **La thérapie génique dans les RPad *RHO***

La thérapie génique consiste à délivrer des acides nucléiques (ADN ou ARN) in vivo.

Il y a eu des avancées récentes dans les thérapies de remplacement de gène pour les dystrophies rétiniennes autosomales récessives et liées à l'X. Dans ces deux cas, puisque qu'il existe une perte de fonction des gènes d'intérêt, une simple supplémentation de gène est appropriée. Pour l'instant, la seule thérapie génique approuvée par la FDA dans les rétinopathies est le voretigène néparvovec-rzyl (Luxturna), une thérapie génique de remplacement ciblant le déficit en enzyme *RPE65* dans l'amaurose congénitale de Leber. Le vecteur est un adenovirus (*AAVs*)-*hRPE65* exprimant *RPE65* et qui restaure sa production dans les cellules de l'EPR. Cela résulte en une amélioration de la sensibilité lumineuse et des capacités de

déplacement.<sup>21</sup> Il existe d'autres essais cliniques en cours pour les RP autosomales récessives et liées à l'X. (<https://clinicaltrials.gov/>).

Par contre, l'approche thérapeutique est plus difficile en cas de gain de fonction comme c'est souvent le cas dans les RPad *RHO*. Le but de la thérapie génique est dans ce cas d'inhiber l'expression du variant pathogène et d'augmenter la proportion de *RHO* sauvage par rapport au *RHO* muté, afin de freiner la dégénération rétinienne. Une approche consiste à concevoir une thérapie très spécifique capable de différencier l'allèle sauvage du variant *RHO* afin de diminuer sélectivement l'expression de la protéine toxique du gène muté. Cependant, une telle approche nécessiterait de produire un traitement spécifique pour chacune des plus de 150 mutations de *RHO*, ce qui semble irréalisable. Une autre approche consisterait à neutraliser les deux copies endogènes (mutant et sauvage) de *RHO* et de les remplacer par un gène *RHO* exogène. Cette stratégie ne dépend pas de la mutation et pourrait offrir un traitement fonctionnant pour tous les patients RPad *RHO*.

### *Thérapeutiques ciblant l'ARN (Fig.67)*

#### ***Thérapies basées sur les ASOs (Antisense Oligonucleotide):***

Les ASOs sont des molécules d'ADN simple brin complémentaires d'un ARNm cible. Par hybridation avec l'ARNm cible via l'appariement de nucléotides spécifiques, l'ASO va entraîner la dégradation de l'ARN cible en recrutant une enzyme cellulaire, la ribonucléase H1, qui va cliver l'ARN cible (157).

L'ASO reste intact au travers de ce processus et peut dégrader de nouvelles cibles d'ARNm. De nouvelles avancées dans la technologie ASO permettent de cibler sélectivement un allèle mutant qui ne diffère de l'allèle sauvage que par une seule paire de base (158).

Trois médicaments ASO sont actuellement commercialisés pour des pathologies génétiques non ophtalmologiques (le Spinraza/nusinersen, le Tegsedi/inotersen et le Waylivra/volanesorsen) et des douzaines d'autres médicaments ASO sont actuellement en essais cliniques pour une large variété de pathologies.

Le PR1123 (anciennement nommé ION357) est un ASO qui cible la mutation P23H de *RHO*. Il a été établi qu'il annulait l'expression du variant pathologique P23H sur culture cellulaires et sur des souris. Il est actuellement en essai clinique de phase II.

#### ***Thérapies basées sur les shRNA (short hairpin RNA)***

Les shRNAs sont de courtes molécules d'ARN qui forment spontanément des structures en épingles à cheveux (hairpin). Les shRNA sont reconnues par la voie intracellulaire d'interférence ARN (RNAi). Cette voie va entraîner la production de siRNA (short interference RNA) et l'activation d'une voie de dégradation enzymatique comportant le complexe *RISC* (RNA-induced-silencing complex) qui va aboutir à la dégradation de l'ARNm ciblé. Les shRNAs sont exprimés par des vecteurs à ADN tels que les adénovirus et les lentivirus (159, 160).

Le vecteur délivre par ailleurs un gène *RHO* modifié résistant à la dégradation induite par les shRNAs. Il s'agit donc d'une stratégie de suppression et de remplacement utilisant des vecteurs viraux.

Depuis 2018, IVERIC bio a obtenu la license des universités de Floride et de Pennsylvanie pour développer et commercialiser cette technologie pour les RPad *RHO*.

Dans d'autres maladies génétiques, il existe déjà des traitements commercialisés basés sur les siRNA.

### *Thérapeutiques basées sur l'édition génomique*

***Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR*** (« Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées »).

Ce sont des familles de séquences répétées dans l'ADN. De telles familles se caractérisent par des séries de répétitions directes courtes (de 21 à 37 paires de bases) et régulièrement espacées par des séquences appelées « *spacer* », généralement uniques, de 20 à 40 paires de bases.

En génie génétique, le système *CRISPR-Cas9*, est devenu un outil de manipulation génétique à fort potentiel. *CRISPR-Cas9* est notamment utilisé comme ciseau moléculaire afin d'introduire des modifications locales du génome (manipulations souvent qualifiées d'édition génomique) de nombreux organismes modèles.

Notamment, la méthode HITI (Homology Independent Targeted Integration) qui permet l'édition génomique dans des cellules post-mitotiques a été utilisée sur un modèle murin de RP humaine pour réparer le défaut génétique et aboutir à des améliorations visuelles et anatomiques (161-164).

La méthode d'édition génomique CRISPR est de plus en plus utilisée dans les maladies génétiques touchant des cellules qui ne se divisent pas.

Les stratégies CRISPR mutation-indépendant pour la RPad *RHO*. En 2018, Tsai et al (165) ont utilisé un double vecteur à adenovirus pour administrer une thérapie génique d'ablation et de remplacement dans un modèle murin de RPad *RHO*. Cette stratégie vise à éliminer tous les gènes *RHO* endogènes, qu'ils soient mutés ou sauvages, et à les remplacer par un gène exogène.

Editas Medicine (166), une société spécialisée dans l'édition génomique CRISPR pour les pathologies oculaires, conduit actuellement un essai thérapeutique de phase 2 pour un traitement de l'amaurose congénitale de Leber.

Stratégies CRISPR pour la RPad *RHO* allèle-spécifique: Plusieurs études sur des modèles murins ont été réalisées, Bakondi et al (167-170).

### ***Technique ARCUS d'édition génomique basée sur les méganucléases***

Les méganucléases sont des ciseaux moléculaires à ADN qui peuvent être utilisés pour remplacer, éliminer ou modifier une séquence d'ADN de façon très ciblée et ainsi la changer.

La grande spécificité des méganucléases leur confère une grande précision et une faible toxicité.

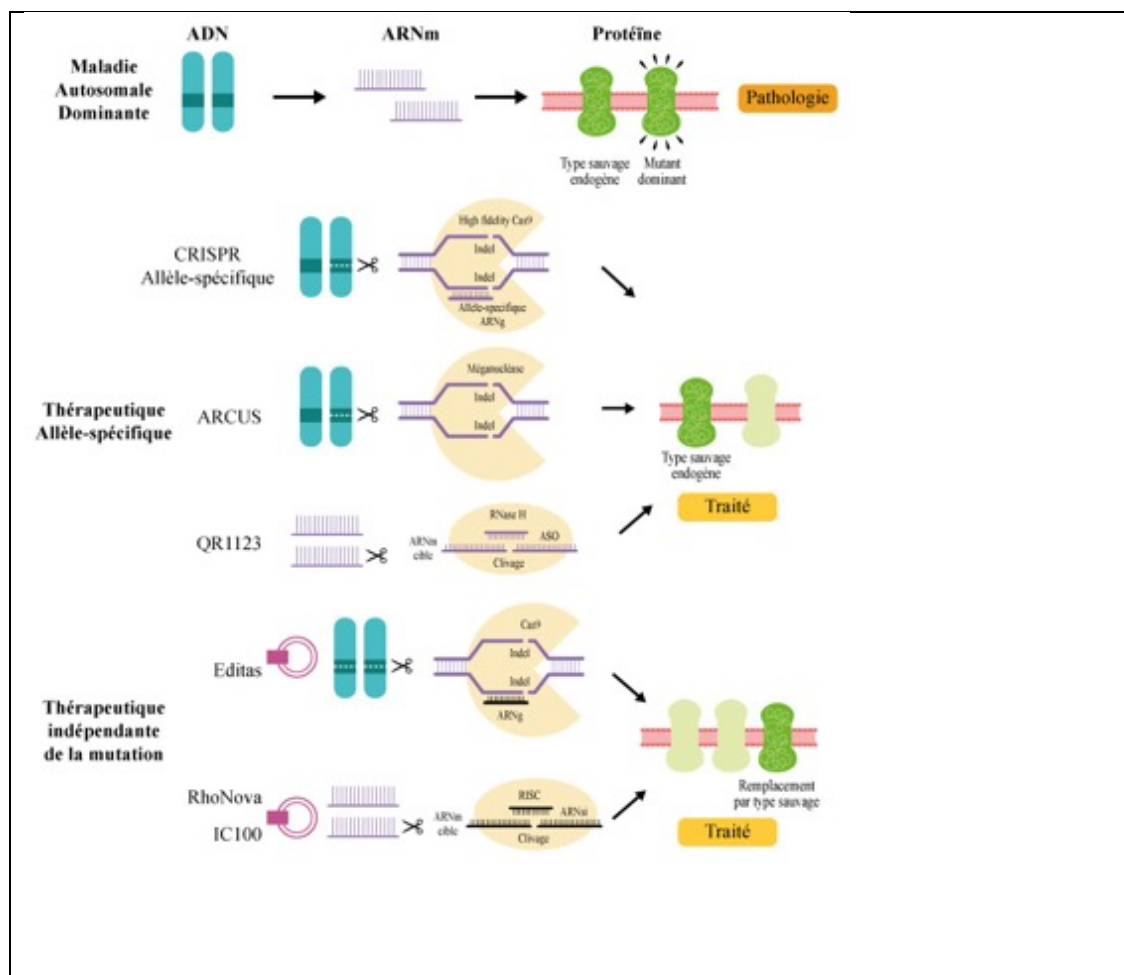
La mégaluoncléase est une endonucléase de type *I-CreI* (chloroplast-encoded homing endonuclease I), découverte initialement chez la *Chlamydomonas reinhardtii*. Elle reconnaît une séquence d'ADN spécifique de 22 pb du gène du chloroplaste ribosomal *RNA23S* et déclenche une coupure double brins sur ce site (171).

Des méganucléases ont été développées en modifiant la surface de reconnaissance de l'ADN de la *I-CreI* afin de cibler une séquence d'ADN précise.

Cette technique d'édition génomique, nommée ARCUS par Precision BioSciences, a été utilisée dans de nombreuses études pré-cliniques, notamment des hépatopathies (172). Un traitement, co-développé par Precision BioSciences et Gilead, pour guérir l'hépatite B est à l'essai.

Une efficacité thérapeutique, utilisant la technologie ARCUS, a été récemment rapportée dans un modèle porcin transgénique de RPad *RHO* P23H humaine (173).





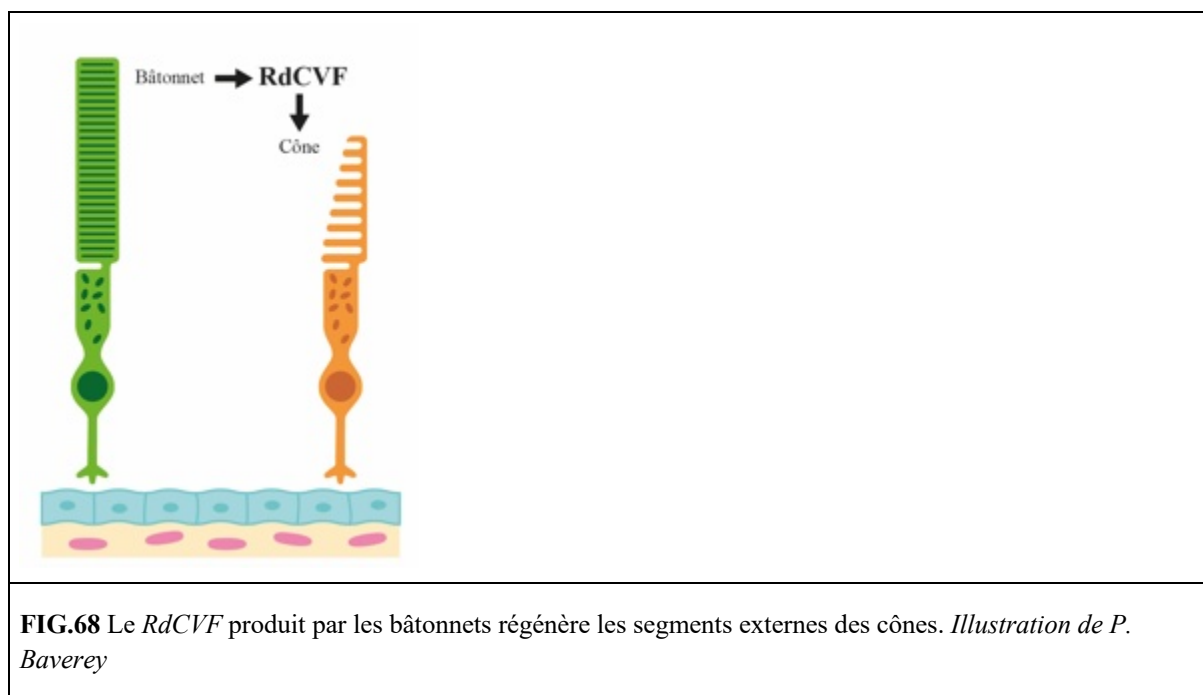
**FIG.67** Les stratégies de thérapies géniques pour les maladies autosomiques dominantes. **En haut:** Dans une maladie autosomale dominante telle que la RPad *RHO*, un seul allèle mutant encodant pour un ARNm et une protéine anormale (en rouge) suffit à causer la maladie. L'allèle sauvage est en vert. **Au milieu:** Une thérapie cible le gène *RHO* mute ou son ARNm sans affecter l'allèle sauvage. **En bas:** Un traitement indépendant de la mutation neutralise à la fois l'allèle mutant et l'allèle sauvage *RHO* ou leur ARNm et les remplace par une copie exogène du codon modifié CRISPR ou l'ARNi résistant du gène *RHO* (en bleu). d'après McCall (173)M.A. et al. (2020). Therapeutic efficacy of ARCUS meganuclease gene editing—arrest of rod degeneration and restoration of rod function in a transgenic pig model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. Mol. Ther. 28 (4 Suppl 1), 1. Illustration P. Baverey

## THÉRAPIES PHARMACOLOGIQUES

### Thérapie *RdCVF*

Contrairement aux cônes, les bâtonnets produisent une protéine (Fig.68), la *RdCVF* (Rod-derived cone viability factor), nécessaires à la régénérescence des segments externes des photorécepteurs (cônes). Ceci pourrait expliquer la dégénérescence secondaire des cônes dans les RP. L'équipe de Thierry Leveillard (174), au travers de la société Sparing Vision produit la *RdCVF* et travaille à un essai clinique qui évaluera les effets de l'administration de *RdCVF* sur une sélection de patients atteint de RP à un stade précoce de la maladie





### *Traitement pharmacologique des complications*

En cas de complications néo-vasculaires, des injections intra-vitréennes d'anti VEGF sont à discuter à la phase active mais non indiqués et inefficaces aux stades de fibrose. De même en cas d'œdème maculaire avéré la prescription de d'acétazolamide est à discuter.

### **Autres prises en charge thérapeutique non pharmacologique**

*d'après Meunier I. et Bocquet B. PNDS HAS 2021 Maculopathies génétiques 2021. (175)*

#### *Objectifs*

- prendre en charge la malvoyance,
- traiter les complications,
- rappeler les recommandations d'usage : pas de tabac, alimentation variée et équilibrée, se protéger de la lumière (verres filtrants, chapeau)
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille

#### *Professionnels impliqués*

La prise en charge du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence impliqué dans la confirmation diagnostique.

La prise en charge globale des patients concerne des professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant et le médecin spécialiste référent du patient.

#### *Traitements préventifs*

Il est recommandé d'avoir une alimentation variée et équilibrée, riche en fruits et légumes et en antioxydants, la consommation de poisson est recommandée trois fois par semaine. Il est également recommandé de ne pas fumer et de pratiquer une activité physique régulière. En cas de photophobie, le

port de verres protecteurs et filtrants adaptés ainsi que le port d'un chapeau à visière, protégeant de la luminosité sont recommandés.

### *Aides visuelles*

L'orthoptiste basse-vision évaluera les besoins du patient et mettra en place des séances de rééducation spécifique « basse-vision ». Il travaillera en étroite relation avec l'ophtalmologiste ainsi qu'avec l'opticien spécialisé en basse-vision.

En cas de photophobie, il est indiqué de proposer des verres filtrants (verres teintés augmentant le contraste) avec une monture adaptée de forme couvrante avec des branches larges. Ceci permet d'améliorer le confort visuel des patients en extérieur.

Une évaluation auprès d'un instructeur en locomotion peut être utile chez certains patients pour sécuriser les déplacements. Un chien guide d'aveugle peut être une aide précieuse en cas de difficultés visuelles sévères, avec possibilité de faire une demande d'aide auprès d'une Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

Tout enfant ayant RPad *RHO* aura une scolarité en milieu normal.

Chez l'adulte, si l'acuité visuelle est inférieure à 5/10ème et/ou le champ visuel trop réduit, la conduite n'est plus autorisée. Une réorientation professionnelle est à envisager selon la profession, le handicap visuel, et les capacités de rééducation. Le médecin du travail et une assistante sociale auront alors un rôle à jouer dans cet aspect de la vie du patient. Il est utile de proposer à ces patients adultes en situation de handicap visuel, une réhabilitation dans un institut spécialisé (de type ARAMAV, centre André Mathis), afin de permettre une prise en charge globale dans leur environnement personnel et professionnel, et de les accompagner dans une reconversion professionnelle en cas de besoin.

### *Psychologique*

Une prise en charge psychologique peut être utile et doit être proposée au patient ou aux membres de sa famille, dans un premier temps pour dépister et réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (troubles anxieux, dépression).

**L'éducation thérapeutique** vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

**Un aménagement du mode de vie**, en tenant compte des difficultés visuelles progressives de l'enfant ou de l'adulte est nécessaire. En complément d'une rééducation, l'équipe multidisciplinaire pourra être amenée à intervenir au domicile du patient afin de l'aider à appliquer les recommandations de sécurité au domicile. Cette équipe participera également à l'aménagement du poste de travail en collaboration avec la médecine du travail.

### *Associations de patients*

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

## Suivi

Il s'effectue par l'ophtalmologiste traitant une fois par an. L'ophtalmologiste du centre de référence ou de compétence ou tout service désigné pourra voir le patient à la demande de son ophtalmologiste ou tous les deux à trois ans.

## XI) Mécanismes chimiques des protéines et Histopathologie

### Et conséquences sur le plan moléculaire d'une mutation d'un gène d'IRD (inherited retinal dystrophy)

Quelques principes généraux peuvent être appliqués concernant les conséquences moléculaires d'une mutation génétique.

Le déficit en produit du gène muté est l'explication la plus probable dans les RPar (176).

L'Haploinsuffisance n'est pas en cause dans les RPad car il est constaté que les porteurs d'un allèle nul ont un phénotype normal. **Rhodopsine mutante :**

Une étude sur des cultures cellulaires a montré que les mutations de la Rhodopsine intervenant dans son domaine intra-discal sont préjudiciables au bon repliement de la protéine (177).

De même, les mutations *RHOad* intervenant au niveau des hélices de la molécule de Rhodopsine causent également des défauts de repliement mais bien moindre, et ont surtout un effet préjudiciable sur sa liaison au retinal (178)

Des études in vitro ont montré que la Rhodopsine mutante peut s'accumuler dans le réticulum endoplasmique rugueux des bâtonnets (179).

Ceci pourrait inhiber le transport de l'allèle sauvage vers la membrane cytoplasmique et conduire à une perte de fonction et pourrait expliquer la pathogénèse de certains cas de dystrophies rétiniennes *RHOad*.

L'haplo-insuffisance semble être le mécanisme derrière la majorité des dégénérescence de photorécepteurs des variants du gène *PRPF31* associés à la RP car la plupart de ces allèles sont prédit comme des mutations en protéines tronquées. Les familles affectées par ces variants expriment un phénotype sur un mode binaire avec des porteurs sains qui ont à la fois des parents et des enfants atteints (180).

Evans et al. (181) ont suggéré que cette expression bimodale pourrait s'expliquer par un facteur génétique du second allèle. McGee et al (182) *ont repris cette idée pour expliquer des différences de pénétrance dans PRPF31 par des caractéristiques de l'allèle sauvage.*

*Vithana et al. (183)* ont montré que des patients asymptomatiques héritaient d'un allèle sauvage différent de leurs frères et sœurs.

### Anomalies du trafic intracellulaire

Une conséquence de variant pathologique pour la rétine d'un gène est le concept de trafic intracellulaire anormal (184, 185).

Par exemple, les dégâts causés aux bâtonnets sont souvent associés avec une accumulation de Rhodopsine mutée dans leurs segments externes (186, 187). On considère que ceci interfère avec le phénomène de transduction normale et causerait le phénomène d'apoptose (188, 189).

Les anomalies du trafic intracellulaire sont responsable de la physiopathologie de la choroïdémie liée à l'X.

## Les voies de la mort cellulaire

### Histopathologie

Les études histopathologiques ont montré que les RP se traduit par l'atteinte de 4 structures (190, 191) :

- Les bâtonnets (1<sup>ère</sup> structure atteinte)
- La rétine externe
- La rétine interne
- La choroïde et la vascularisation rétinienne

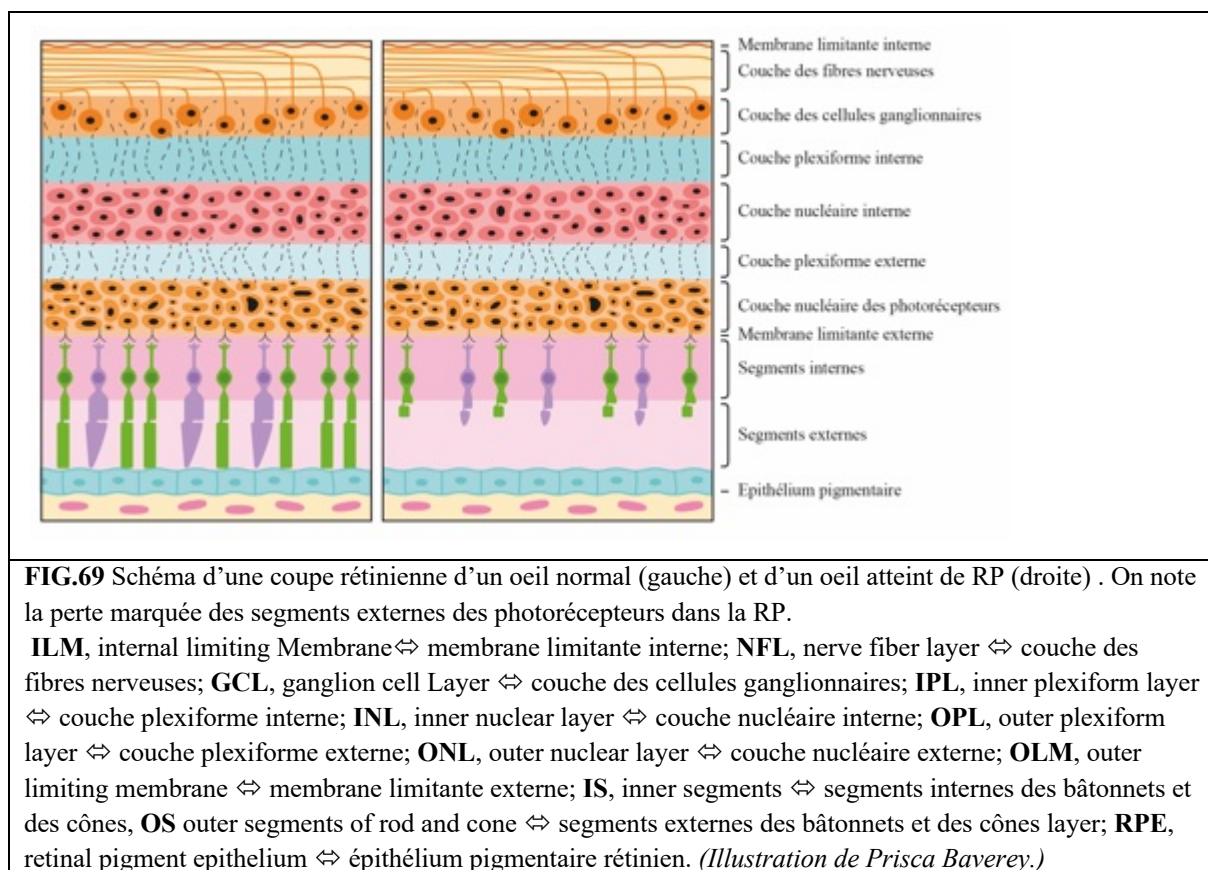
### Anomalies des photorécepteurs

Le premier signe histologique de la dystrophie rétinienne est le raccourcissement des SE des bâtonnets (192) (Fig.69).

. La maladie progressant, ces SE deviennent plus sévèrement raccourcis jusqu'à la disparition des cellules photoréceptrices. Ceci est établi histologiquement par la diminution du nombre de noyaux au niveau de la couche nucléaire. Ces pertes de photorécepteurs sont retrouvées initialement en moyenne périphérie.

Dans certains cas, la perte cellulaire est observée initialement dans la rétine inférieure comme pour le variant Pro23His (193).

. La même chose peut être observée sur un modèle murin transgéniques Pro23His. La protection de ses souris de la lumière entraîne une dégénérescence rétinienne plus homogène et moins sévère (194). Ceci suggère que, chez ces patients, permettrait de limiter la progression de la maladie.



L'immunocytochimie et l'utilisation d'anticorps antiRhodopsine ont montré que si dans des bâtonnets normaux la Rhodopsine est concentrée dans leurs segments externes, il n'en va pas de même avec la Rhodopsine mutante (195). Ainsi certaines molécules de Rhodopsine mutante s'accumuleraient dans le reticulum endoplasmic et l'appareil de Golgi dans le segment interne ce qui entrainerait la mort cellulaire (196)

Clarke et al (197, 198) ont étudiés dans divers modèles animaux de dystrophie de la rétine externe. Ils ont trouvé que la cinétique de mort cellulaire des photorécepteurs suivrait un modèle exponentiel. Ils déduisent de ce modèle que pour toutes les différentes mutations génétiques seules quelques quelques voies déclenchant l'apoptose sont consistantes avec la dégénérescence des photorécepteurs (199).

### ***Maladie de la rétine externe***

Après la mort des photorécepteurs, l'EPR se détache de la membrane de Bruch et migre dans la rétine neurosensorielle. L'espace sous rétinien est aboli. L'accumulation des cellules de l'EPR dans des manchons périvasculaires entraine la pigmentation de type ostéoblastes (200).

Un épaissement de la membrane de Bruch est observe. Dans les RP de début tardif, du matériel peut s'accumuler entre l'EPR et la couche collagèneuse de la membrane de Bruch. (201, 202). La choriocapillaire sous-jacente subit une atrophie (203).

### ***Pathologie de la rétine interne***

Suite à la mort cellulaire des photorécepteurs, des changements réactionnels ont été rapportés dans tous les types cellulaires de la rétine interne (204).

Dans les RP avancées un épaissement des cellules de Müller et une cicatrisation de la rétine résiduelle est observée, ainsi qu'une hyperplasie réactionnelle des astrocytes. Ceci contribue à la pâleur du nerf optique et à la formation d'une membrane épirétinienne (MER) (205).

Stone et al. (206) ont observé une diminution significative du nombre de cellules ganglionnaires dans tous les types de RP quelle que soit le mode de transmission . L'ischémie de la rétine interne due aux atteintes vasculaires et aux manchons périvasculaires d'EP a été proposé comme explication (207).

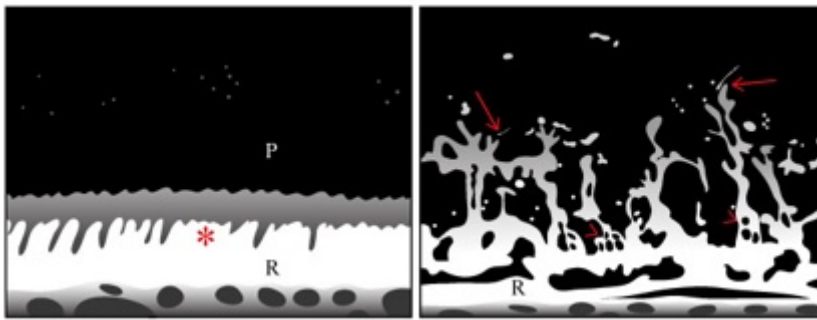
Les changement apparaissent en réponse à la mort cellulaire et prennent surviennent en trois étapes (208) : 1/ les atteintes initiales des photorécepteurs provoquant leur dysfonction et les signes visuels. 2/ La mort des photorécepteurs qui aboli la rétine sensorielle par mort des autres types cellulaires. 3/ Et une période prologée de remodelage de la rétine (660). Ces tentatives de réparations ont pour conséquences a/ l'hypertrophie réactionnelle des cellules de Müller et la formation de joints d'isolation distale entre la neurorétine résiduelle et l'EPR résiduel. b/ la migration neuronale le long de surfaces gliales vers des sites ectopiques. c/ Des recablages et des connections rétinienne aberrantes via la formation de faisceaux de neurites (209). Les cellules horizontales et bipolaires subissent aussi des changements morphologiques significatives en réponse à la dégénération de la rétine externe (210).

### ***Remodelage cellulaire et changements vasculaires***

Dans la rétine dystrophique de dégénérescence lente, surviennent des bourgeonnements pseudo-axonique des bâtonnets qui peuvent s'étendre jusqu'à la membrane limitante interne (MLI) (211)

Ces neurites ont été retrouvés dans des RP *RHO* et aussi dans des cas de RP liées à l'*X*. Ils sont observés dans les zones rétinienne de mort cellulaire marquée mais n'ont encore jamais été observées dans la macula. Ces neurites s'agrègent en arborescence au niveau de la membrane limitante interne pour réaliser

une structure perlée sous la MLI. L'immunocytochimie a montré que la Rhodopsine s'accumule au sein de ces neurites.



**FIG.70** Illustration de l'immunofluorescence de la Rhodopsine dans une rétine normale (gauche) et dans une rétine d'un sujet ayant une RP avec un variant RHO (droite). Dans la rétine normale, la Rhodopsine est confinée dans les segments externes des bâtonnets (asterix \*). Dans l'œil atteint de RP, la Rhodopsine s'étend, via des neurites de bâtonnets, à la rétine interne (Flèche). R = épithélium pigmentaire rétinien, P = corps des photorécepteurs. (Illustration P. Baveray)

La dégénérescence des cônes peut aussi bien intervenir précocément que tardivement dans la RP. Les changements intervenant pour les cônes sont identiques à ceux observés pour les bâtonnets. La densification du cytoplasme, l'élongation des axones et la réduction du nombre de corps cellulaires sont indicatifs de mort cellulaire qui suit le raccourcissement initial des segments externes.

Les cônes ne subissent pas le même phénomène de bourgeonnement de neurites comme constaté dans les bâtonnets (212).

Récemment, un facteur de survie cellulaire important pour les cônes mais exprimé par les bâtonnets, a été découvert (174). Ce facteur, nommé rod-derived cone viability factor (*RdCVF*), est une protéine qui pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique pour la RP.

Les anomalies vasculaires rétinienne font partie des atteintes qui caractérisent la RP. Les manchons périvasculaires (214) et l'atténuation artériolaire sont des caractéristiques communes dans les formes avancées de la maladie. La diminution du débit sanguin pourrait être dû à ces manchons périvasculaires, constitués de débris de matrice extra-cellulaires (MEC) et d'EP ou à une diminution de la demande métabolique (215). Chez certains patients, les changements de la perméabilité rétinienne peuvent conduire à des décollement séreux rétiens (de type pseudo-COATS) (216).

Ceci peut être associé à des téléangiectasies rétinienne périphériques (217).

Des cas d'ischémie rétinienne et de néovascularisation prérétinienne ont également été rapportés (218).



## Annexe 2 : TABLEAUX HORS COHORTE

- Tableau 5 : 34 gènes responsables de RP AD d'après les données de RetNet.org du 21-08-24

Chromosome 1			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
<b>RPE65</b> LCA2, RP20, RP87 180069204000204100268000618697	1p31.2	recessive Leber congenital amaurosis; recessive retinitis pigmentosa; <b>dominant retinitis pigmentosa</b> with choroidal involvement; retinal pigment epithelium-specific 65 kD protein[Gene]	Acland 01 Aguirre 98 Bowne 11 Gu 97 Hanein 04 Lotery 00 Marlhens 97 Morimura 98 Redmond 98 Van Hooser 00 Veske 99
<b>RPF3</b> HPRP3, PRP3, RP18 268000601414607301	1q21.2	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> pre-mRNA processing factor 3[Gene]	Chakarova 02 Heng 98 Xu 96 Xu 98
<b>SEMA4A</b> CORD10, SEMAB, RP35 120970268000607292610282610283	1q22	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> dominant cone-rod dystrophy; semaphorin 4A[Gene]	Abid 06 Kumanogoh 02 Rice 04
<b>ADIPOR1</b> PAQR1 607945	1q32.1	recessive retinitis pigmentosa, syndromic, Bardet-Biedl like; <b>dominant retinitis pigmentosa</b> adiponectin receptor 1[Gene]	Xu 16 Zhang 16
<b>OR2W3</b> 616729	1q44	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> (not likely) olfactory receptor family 2 subfamily W member 3[Gene]	Ma 15 Sharon 16 Zhang 15
Chromosome 2			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
<b>SNRNP200</b> ASCC3L1, BRR2, HECIC2, RP33 268000601664610359	2q11.2	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> small nuclear ribonucleoprotein 200kDa	Benaglio 11 Li 09 Zhao 06 Zhao 09
<b>SPP2</b> SPP24 602637	2q37.1	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> secreted phosphoprotein 2[Gene]	Liu 15
Chromosome 3			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
<b>MAPKAPK3</b> 602130	3p21.2	<b>dominant</b> Martinique retinal dystrophy and <b>retinitis pigmentosa</b> mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 3[Gene]	Meunier 16
<b>RHOCSNBAD1</b> , OPN2, RP4 180380268000310500610445	3q22.1	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> dominant congenital stationary night blindness; recessive retinitis pigmentosa RHO opsin[Gene]	Dryja 90 Dryja 90a Dryja 91 Dryja 93 Farrar 90a Kijas 02 McWilliams 89 Nathans 84 Rosenfeld 92
RP5	same as RHO	<b>not distinct from RHO</b> /RP4	Farrar 92
Chromosome 6			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
<b>GUCA1B</b> GCAP2, RP48 268000602275613827	6p21.1	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> dominant macular dystrophy; guanylate cyclase activating protein 1B[Gene]	Payne 99a Sato 04
<b>PRPH2</b> CACD2, LCA18, MDPT1, RDS, RP7, VMD3 136880169150179605204000268000608133608161613105	6p21.1	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> dominant macular dystrophy; digenic RP with ROM1; dominant adult vitelliform macular dystrophy; dominant cone-rod dystrophy; dominant central areolar	Ali 00 Arikawa 92 Boon 09 Chang 02 Connell 90 Connell 91 Dryja 97 Farrar 91 Felbor 97a Jordan 92a Kajiwar 91 Kajiwar 94 Khan 15 Nakazawa 94a Travis 91 Travis 91a Wang 13



		choroidal dystrophy; recessive LCAperipherin 2[Gene]	
IMPG1IPM150, RP91, SPARC, VDM4, BCAMD 153870602870616151	6q14.1	dominant macular dystrophy, vitelliformrecessive macular dystrophy, vitelliform; <b>dominant retinitis pigmentosa</b> interphotoreceptor matrix proteoglycan 1[Gene][ClinGen]	Brandl 17Gehrig 98Manes 13Meunier 14Olivier 20van Lith-VerHOeven 04Zhang 16a
RP63 268000614494	6q23	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> [Gene]	Kannabiran 12
RCD1 180020	6q25-q26	dominant retinal-cone dystrophy 1[Gene]	OMIM 17
Chromosome 7			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
KLHL7RP42 268000611119612943	7p15.3	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> kelch- like 7 protein ( <i>Drosophila</i> )[Gene]	Friedman 09
RP9PAP1, PIM1K 180104268000607331	7p14.3	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> RP9 protein or PIM1-kinase associated protein 1[Gene]	Inglehearn 93Inglehearn 94bInglehearn 98Keen 02Keen 95Kim 95Maita 04Sullivan 06
IMPDH1LCA11, RP10 146690204000268000180105613837	7q32.1	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> dominant Leber congenital amaurosisinosine monophosphate dehydrogenase 1[Gene]	Bowne 02Bowne 06Daiger 97Jordan 93Kennan 02McGuire 95McGuire 96Millán 95Mohamed 96Mortimer 05Mortimer 08
Chromosome 8			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
RP1ORP1 180100268000603937	8q12.1	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> recessive retinitis pigmentosaRP1 protein[Gene]	Avila-Fernandez 12Blanton 91Daiger 97Bowne 99Guillonneau 99Jacobson 00Khaliq 05Liu 02Pierce 99Sadler 93Riazuddin 05Roderick 97Sullivan 99Xu 96
Chromosome 9			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
TOPORSLUN, P53BP3, RP31 268000609507609923	9p21.1	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> topoisomerase I binding arginine/serine rich protein[Gene]	Chakarova 07Chakarova 11Papaioannou 05
PRPF4RP70 268000607795615922	9q32	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> pre- mRNA processing factor 4[Gene]	Chen 14Linder 14
RP8, RP21 500004	not 9q34-qter	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> with sensorineural deafness[Gene]	Kenna 97Mansergh 99
Chromosome 10			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
HK1RP79 142600235700268000605285617460	10q22.1	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> recessive nonspherocytic hemolytic anemia; recessive hereditary neuropathy (Russe type)hexokinase 1[Gene]	Sullivan 14Wang 14
ARL3RP83 604695618173	10q24.32	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> ADP ribosylation factor like GTPase 3[Ge]	Hanke-Gogokhia 16Strom 16Wright 16
Chromosome 11			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References

BEST1RP50, TU15B, VMD2 153700268000607854613194	11q12.3	dominant macular dystrophy, Best type dominant vitreoretinopathy; recessive bestrophinopathy; recessive retinitis pigmentosa; <b>dominant retinitis pigmentosa</b> bestrophin 1[Gene]	Burgess 08Davidson 09Forsman 92Guziewicz 07Graff 94Lotery 00aMarmorstein 00Marquardt 98Nichols 94Petrushin 98Stone 92aSun 02Wadeilus 93Weber 93Weber 94aWeber 94cYardley 04Zhaung 93
ROM1 180721	11q12.3	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> digenic retinitis pigmentosa with PRPH2retinal outer segment membrane protein 1	Bascom 92Bascom 92aBascom 93Bascom 93aBascom 95Dryja 97Kajiwara 94Martinez-Mir 97aNichols 94Sakuma 95
Chromosome 14			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
NRLRP27 162080268000613750	14q11.2	<b>Dominant retinitis pigmentosa</b> recessive retinitis pigmentosa neural retina lucine zipper	Bessant 99Farjo 97Mears 01Nishiguchi 04aRehmentulla 96Swaroop 92Yang-Feng 92
Chromosome 15			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
NR2E3ESCS, PNR, RP37 268000268100604485611131	15q23	recessive enhanced S-cone syndrome (ESC)recessive retinitis pigmentosa in Portuguese Crypto Jews; recessive Goldmann-Favre syndrome; <b>dominant retinitis pigmentosa</b> ; combined dominant and recessive retinopathynuclear receptor subfamily 2 group E3	Chang 02Coppieters 07Escher 09Gerber 00Gire 07Haider 00Haider 01Kaplan 99Kobayashi 99Sharon 03
Chromosome 17			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
PRPF8PRPC8, RP13 268000600059607300	17p13.3	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> pre-mRNA processing factor 8[Gene]	Goliath 95Greenberg 94Kojis 96McKie 01Tartelin 96
CA4RP17 268000600852114760	17q23.2	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> carbonic anhydrase IV[Gene]	Acland 98Alvarez 07Bardien 95Bardien-Kruger 99den Hollander 99Inglehearn 98Köhn 08Rebello 04
FSCN2RP30 268000607643607921	17q25.3	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> dominant macular dystrophyretinal fascin homolog 2, actin bundling protein[Gene]	Bardien-Kruger 99Tubb 00Wada 01Wada 03Zhang 07a
Chromosome 19			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
CRXCORD2, LCA7 120970204000268000602225613829	19q13.32	dominant cone-rod dystrophyrecessive, dominant and <i>de novo</i> Leber congenital amaurosis; <b>dominant retinitis pigmentosa</b> cone-rod otx-like photoreceptor homeobox transcription factor[Gene]	Bellingham 97Evans 94Evans 95Freund 97Freund 98Furukawa 99Gregory 94Hanein 04Li 98Lotery 00Menotti-Raymond 10Sohocki 98Swain 97Swaroop 99
PRPF31PRP31, RP11 268000600138606419	19q13.42	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> pre-mRNA processing factor 31[Gene]	Al-Magthteh 94Al-Magthteh 96McGee 97Sullivan 06aVenturini 12Vithana 01Vithana 03Vithana 98
Chromosome 20			
Symbols; OMIM Numbers	Location	Diseases; Protein	References
KIF3BRP89 603754618955	20q11.21	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> , non-syndromicdominant retinitis pigmentosa, syndromickinesin family member 3B	Cogné 20Ofri 15
PRPF6RP60 268000613979613983	20q13.33	<b>dominant retinitis pigmentosa</b> pre-mRNA processing factor 6	Tanackovic 11

## Annexe 3 RÉSULTATS STATISTIQUES



### RAPPORT D'ANALYSE STATISTIQUE V2 DU 29/08/2024 Thèse de Eric Maurette

Rôles et responsabilités	Nom/Prénom	Date de validation	Signature
Investigateur coordonnateur	MEUNIER Isabelle ZANLONGHI Xavier		
Méthodologiste	PICOT Marie-Christine		
Statisticien	HERMAN Fanchon		

#### Nom et chemins des documents utilisés pour l'analyse

Fichier(s) de données : S:/RECL/MEUNIER\_Isabelle/2023.Thèse-Zanlonghi/EXPORT/20240822\_XLS

Programme(s) d'analyse : S:/RECL/ MEUNIER\_Isabelle/2023.Thèse-Zanlonghi/PG/3ANALYSE\_THESE\_MAURETTE\_V1.r

Logiciel utilisé : R version 4.3.1

## TABLE DES MATIERES

<b>1. Méthodes statistiques .....</b>	<b>89</b>
<b>2. Descriptif des patients en fonction des phénotypes (N=195 patients) .....</b>	<b>90</b>
<b>3. Comparaison des données patients en fonction des phénotypes (N=183 patients) .....</b>	<b>96</b>
<b>4. Croisement phénotype et mutation (N=195 patients).....</b>	<b>102</b>
<b>5. Evolution TI Esterman (N=195 patients) .....</b>	<b>104</b>
<b>6. Descriptif des données des yeux en fonction des phénotypes (N=390 yeux) .....</b>	<b>105</b>
<b>7. Comparaison des données des yeux en fonction des phénotypes (N=366 yeux) .....</b>	<b>107</b>
<b>8. Modèles linéaires mixtes (N=366 yeux) .....</b>	<b>110</b>
8.1. Outcome : acuité visuelle (AVL) en décimal .....	110
8.2. Outcome : acuité visuelle (AV) en logmar .....	110
8.3. Outcome : équivalent sphérique (ES) .....	111
8.4. Outcome : épaisseur fov rétine .....	111
8.5. Outcome : longueur ellipsoïde maculaire en micron.....	111
8.6. Outcome : épaisseur 1500 nasal .....	111
8.7. Outcome : épaisseur 1500 temporal.....	111
8.8. Outcome : épaisseur 3000 nasal .....	112
8.9. Outcome : épaisseur 3000 temporal.....	112
8.10. Outcome : choroïde en retro fov .....	112
<b>9. Croisement ERG Scot (OD) et phénotype (N=183 patients) .....</b>	<b>112</b>
<b>10. Croisement ERG Photopique (OD) et phénotype (N=183 patients).....</b>	<b>113</b>
<b>11. Croisement EOG (OD) et phénotype (N=183 patients).....</b>	<b>113</b>

## Méthodes statistiques

Une description des données en fonction des phénotypes a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussiennes, la description de ces variables a été faite à l'aide de la moyenne et de la déviation standard mais aussi de la médiane, des valeurs minimales et maximales et des interquartiles (75ème et 25ème centiles).

La comparaison des données patients entre les phénotypes les plus fréquents (Choroidopathie, RPRC mixte,

RP sans pigment, RPS) a été réalisée à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et à l'aide du test du Chi-deux pour les variables qualitatives. Lorsque les conditions de validité du chi-deux n'étaient pas respectées, celui-ci a été remplacé par le test exact de Fisher.

L'évolution du TI Esterman (champ visuel) entre la première et la dernière consultation a été analysée à l'aide du test apparié des rangs signés de Wilcoxon.

Pour les données oculaires, des analyses longitudinales ont été réalisées à l'aide d'un modèle linéaire mixte (LMM), modélisant l'évolution de l'acuité visuelle (en décimales et en logmar) au cours du temps. Ce modèle combine des effets fixes : un effet phénotype, un effet temps (première visite et dernière visite) et un effet interaction phénotype x temps, ainsi qu'un effet aléatoire patient. Les p-values des phénotypes et de l'interaction ont été corrigées avec la méthode False Discovery Rate (FDR).

Pour les autres critères oculaires étudiés (équivalent sphérique, épaisseur fov rétine, longueur ellipsoïde maculaire, épaisseur 1500 et 3000 nasal, épaisseur 1500 et 300 temporal et choroïde en retro fov), des modèles linéaires mixtes contenant l'effet fixe phénotype et un effet aléatoire patient ont été réalisés.

Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

L'analyse statistique a été réalisée à l'Unité de Recherche Clinique et Epidémiologie (Département de l'Information Médicale) du CHU de Montpellier avec le logiciel R version 4.3.1. »

## Descriptif des patients en fonction des phénotypes (N=195 patients)

On souhaite décrire les données au niveau patient en fonction des phénotypes. On se place sur la population totale, i.e. N=195 patients.

Variable	Phénotype									
	Total, N=195	Autre maculopathie, N = 2	Choroidopathie, N = 13	CSNB, N = 1	Normal, N = 4	Réticulée, N = 2	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	Staphylome, N = 3
<b>Centre, n (%)</b>										
LILLE	47 (24.10)	0 (0.00)	2 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (40.00)	35 (31.82)	3 (6.67)	1 (33.33)
MPT	106 (54.36)	2 (100.00)	8 (61.54)	1 (100.00)	4 (100.00)	1 (50.00)	6 (40.00)	61 (55.45)	21 (46.67)	2 (66.67)
NANTES	41 (21.03)	0 (0.00)	3 (23.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	3 (20.00)	14 (12.73)	20 (44.44)	0 (0.00)
RENNES	1 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	0 (0.00)
<b>Genre, n (%)</b>										
F	112 (57.44)	2 (100.00)	5 (38.46)	1 (100.00)	3 (75.00)	1 (50.00)	8 (53.33)	65 (59.09)	25 (55.56)	2 (66.67)
M	83 (42.56)	0 (0.00)	8 (61.54)	0 (0.00)	1 (25.00)	1 (50.00)	7 (46.67)	45 (40.91)	20 (44.44)	1 (33.33)
<b>Age lors du premier examen</b>										
Mean (± SD)	35.54 (± 19.63)	54.91 (± 20.90)	52.29 (± 16.81)	37.30	48.03 (± 15.75)	57.35 (± 2.27)	14.56 (± 12.25)	32.03 (± 18.76)	43.61 (± 16.73)	30.94 (± 15.12)
Median (25% ; 75%)	36.00 (19.34 ; 49.91)	54.91 (47.52 ; 62.30)	51.02 (45.11 ; 62.16)	37.30 (37.30 ; 37.30)	48.62 (41.87 ; 54.78)	57.35 (56.55 ; 58.15)	10.55 (7.06 ; 17.14)	31.73 (16.73 ; 44.30)	43.67 (35.83 ; 53.16)	36.00 (24.97 ; 39.44)
[Minimum ; Maximum]	[0.15 ; 84.35]	[40.13 ; 69.68]	[14.18 ; 78.03]	[37.30 ; 37.30]	[28.28 ; 66.58]	[55.75 ; 58.96]	[0.15 ; 45.24]	[1.36 ; 80.18]	[9.02 ; 84.35]	[13.94 ; 42.89]
<b>Age lors du dernier examen</b>										
Mean (± SD)	40.35 (± 20.05)	57.85 (± 19.12)	55.58 (± 13.70)		46.40	77.73	20.47 (± 17.96)	36.92 (± 17.18)	51.69 (± 19.39)	15.28 (± 1.30)
Median (25% ; 75%)	40.30 (25.37 ; 55.73)	57.85 (51.09 ; 64.61)	55.33 (46.66 ; 67.43)		46.40 (46.40 ; 46.40)	77.73 (77.73 ; 77.73)	12.64 (11.12 ; 21.62)	35.60 (25.37 ; 46.27)	49.16 (38.35 ; 64.15)	15.28 (14.82 ; 15.74)
[Minimum ; Maximum]	[3.12 ; 89.95]	[44.33 ; 71.37]	[34.65 ; 70.87]		[46.40 ; 46.40]	[77.73 ; 77.73]	[4.81 ; 62.49]	[3.12 ; 74.11]	[16.19 ; 89.95]	[14.36 ; 16.21]
Missing	91	0	6	1	3	1	6	50	23	1
<b>phénotype symétrie OD OG, n (%)</b>										
Non	4 (2.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (3.64)	0 (0.00)	0 (0.00)
Oui	191 (97.95)	2 (100.00)	13 (100.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	2 (100.00)	15 (100.00)	106 (96.36)	45 (100.00)	3 (100.00)
<b>phénotype atypique, n (%)</b>										
Non	180 (92.31)	1 (50.00)	10 (76.92)	1 (100.00)	4 (100.00)	0 (0.00)	15 (100.00)	105 (95.45)	44 (97.78)	0 (0.00)
Oui	15 (7.69)	1 (50.00)	3 (23.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	0 (0.00)	5 (4.55)	1 (2.22)	3 (100.00)
<b>Age au diag clinique</b>										
Mean (± SD)	26.27 (± 20.78)	40.00	51.50	5.00	28.00	72.00	6.00 (± 2.28)	21.69 (± 18.17)	43.00 (± 15.16)	9.00
Median (25% ; 75%)	21.00 (8.00 ; 40.00)	40.00 (40.00 ; 40.00)	51.50 (45.75 ; 57.25)	5.00 (5.00 ; 5.00)	28.00 (28.00 ; 28.00)	72.00 (72.00 ; 72.00)	6.00 (4.50 ; 7.50)	17.50 (6.50 ; 30.75)	43.00 (31.50 ; 55.25)	9.00 (9.00 ; 9.00)
[Minimum ; Maximum]	[2.00 ; 72.00]	[40.00 ; 40.00]	[40.00 ; 63.00]	[5.00 ; 5.00]	[28.00 ; 28.00]	[72.00 ; 72.00]	[3.00 ; 9.00]	[2.00 ; 61.00]	[18.00 ; 63.00]	[9.00 ; 9.00]
Missing	146	1	11	0	3	1	9	84	35	2
<b>Age au diag génétique</b>										
Mean (± SD)	42.16 (± 19.87)	44.00	59.67 (± 16.29)	37.00	29.00	66.00 (± 8.49)	12.50 (± 10.61)	39.36 (± 19.06)	48.86 (± 18.49)	15.00 (± 0.00)
Median (25% ; 75%)	41.50 (26.75 ; 59.25)	44.00 (44.00 ; 44.00)	67.00 (54.00 ; 69.00)	37.00 (37.00 ; 37.00)	29.00 (29.00 ; 29.00)	66.00 (63.00 ; 69.00)	12.50 (8.75 ; 16.25)	40.50 (23.00 ; 55.00)	45.50 (39.25 ; 60.75)	15.00 (15.00 ; 15.00)
[Minimum ; Maximum]	[4.00 ; 88.00]	[44.00 ; 44.00]	[41.00 ; 71.00]	[37.00 ; 37.00]	[29.00 ; 29.00]	[60.00 ; 72.00]	[5.00 ; 20.00]	[4.00 ; 75.00]	[14.00 ; 88.00]	[15.00 ; 15.00]
Missing	119	1	10	0	3	0	13	68	23	1
<b>Type de mutation FS, n (%)</b>										
allèle complexe	6 (3.28)	0 (0.00)	1 (8.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.91)	2 (4.76)	0 (0.00)
FS	146 (79.78)	2 (100.00)	8 (66.67)	1 (100.00)	3 (100.00)	2 (100.00)	12 (80.00)	78 (75.73)	38 (90.48)	2 (66.67)
indel	2 (1.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.97)	1 (2.38)	0 (0.00)
misens	25 (13.66)	0 (0.00)	1 (8.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (20.00)	20 (19.42)	0 (0.00)	1 (33.33)

Phénotype										
Variable	Total, N=195	Autre maculopathie, N = 2	Choroidopathie, N = 13	CSNB, N = 1	Normal, N = 4	Réticulée, N = 2	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	Staphylome, N = 3
non sens	2 (1.09)	0 (0.00)	2 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
splice	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.97)	0 (0.00)	0 (0.00)
variant d'épissage	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.38)	0 (0.00)
Missing	12	0	1	0	1	0	0	7	3	0
<b>exon A, n (%)</b>										
1	49 (26.34)	1 (50.00)	2 (15.38)		1 (33.33)	1 (50.00)	0 (0.00)	16 (14.81)	28 (66.67)	0 (0.00)
2	74 (39.78)	1 (50.00)	3 (23.08)		0 (0.00)	0 (0.00)	9 (64.29)	50 (46.30)	10 (23.81)	1 (50.00)
3	29 (15.59)	0 (0.00)	4 (30.77)		0 (0.00)	0 (0.00)	1 (7.14)	20 (18.52)	3 (7.14)	1 (50.00)
4	2 (1.08)	0 (0.00)	0 (0.00)		0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
5	31 (16.67)	0 (0.00)	4 (30.77)		2 (66.67)	1 (50.00)	4 (28.57)	19 (17.59)	1 (2.38)	0 (0.00)
intron 4	1 (0.54)	0 (0.00)	0 (0.00)		0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	9	0	0	1	1	0	1	2	3	1
<b>variance du premier gène, n (%)</b>										
hétér	2 (100.00)		1 (100.00)					1 (100.00)		
Missing	193	2	12	1	4	2	15	109	45	3
<b>second gène, n (%)</b>										
IMPG2	1 (10.00)		0 (0.00)					0 (0.00)	1 (25.00)	
RHO	9 (90.00)		1 (100.00)					5 (100.00)	3 (75.00)	
Missing	185	2	12	1	4	2	15	105	41	3
<b>Mutation B RHO ou autre, n (%)</b>										
Attn Asn15Ser ds arbre	2 (13.33)		0 (0.00)					1 (16.67)	1 (16.67)	
c.251T>C	6 (46.15)		1 (100.00)					3 (50.00)	2 (33.33)	
c.439C>T	1 (7.69)		0 (0.00)					0 (0.00)	1 (16.67)	
c.513T>G	1 (7.69)		0 (0.00)					0 (0.00)	1 (16.67)	
c.646del	1 (7.69)		0 (0.00)					1 (16.67)	0 (0.00)	
p.Asn15Ser	1 (7.69)		0 (0.00)					0 (0.00)	1 (16.67)	
p.Glu134Ter	1 (7.69)		0 (0.00)					1 (16.67)	0 (0.00)	
Missing	182	2	12	1	4	2	15	104	39	3
<b>exon B, n (%)</b>										
1	6 (75.00)		1 (100.00)					3 (75.00)	2 (66.67)	
2	1 (12.50)		0 (0.00)					0 (0.00)	1 (33.33)	
3	1 (12.50)		0 (0.00)					1 (25.00)	0 (0.00)	
Missing	187	2	12	1	4	2	15	106	42	3
<b>protéine B, n (%)</b>										
p.(Arg147Cys)	1 (11.11)		0 (0.00)					0 (0.00)	1 (25.00)	
p.Leu84Pro	6 (66.67)		1 (100.00)					3 (75.00)	2 (50.00)	
p.Met216*	1 (11.11)		0 (0.00)					1 (25.00)	0 (0.00)	
p.Tyr171Ter	1 (11.11)		0 (0.00)					0 (0.00)	1 (25.00)	
Missing	186	2	12	1	4	2	15	106	41	3
<b>variance du second variant hétéro homo de novo, n (%)</b>										
hétérozygote	7 (70.00)							1 (25.00)	6 (100.00)	
homozygote	3 (30.00)							3 (75.00)	0 (0.00)	
Missing	185	2	13	1	4	2	15	106	39	3
<b>Technique utilisé, n (%)</b>										
génom	6 (10.91)	0 (0.00)	0 (0.00)		0 (0.00)		1 (20.00)	3 (9.68)	1 (7.69)	1 (100.00)
grand panel 230 gènes lille	2 (3.64)	1 (100.00)	0 (0.00)		0 (0.00)		0 (0.00)	0 (0.00)	1 (7.69)	0 (0.00)
NGS1	25 (45.45)	0 (0.00)	2 (100.00)		0 (0.00)		1 (20.00)	15 (48.39)	7 (53.85)	0 (0.00)



Variable	Phénotype									
	Total, N=195	Autre maculopathie, N = 2	Choroidopathie, N = 13	CSNB, N = 1	Normal, N = 4	Réticulée, N = 2	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	Staphylome, N = 3
NGS2	3 (5.45)	0 (0.00)	0 (0.00)		0 (0.00)		0 (0.00)	3 (9.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
panel recherche 108 gènes puis sanger	10 (18.18)	0 (0.00)	0 (0.00)		2 (100.00)		3 (60.00)	4 (12.90)	1 (7.69)	0 (0.00)
Sanger	9 (16.36)	0 (0.00)	0 (0.00)		0 (0.00)		0 (0.00)	6 (19.35)	3 (23.08)	0 (0.00)
Missing	140	1	11	1	2	2	10	79	32	2
<b>Transmission AD AR cas simplex, n (%)</b>										
AD	35 (92.11)		1 (100.00)		2 (100.00)	0 (0.00)	3 (100.00)	22 (95.65)	6 (85.71)	1 (100.00)
AR	2 (5.26)		0 (0.00)		0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	1 (14.29)	0 (0.00)
de novo cas simplex	1 (2.63)		0 (0.00)		0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	157	2	12	1	2	1	12	87	38	2
<b>Héméralopie au premier bilan, n (%)</b>										
Non	13 (9.77)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (66.67)	1 (50.00)	0 (0.00)	5 (5.81)	5 (23.81)	0 (0.00)
Oui	120 (90.23)	1 (100.00)	7 (100.00)	1 (100.00)	1 (33.33)	1 (50.00)	9 (100.00)	81 (94.19)	16 (76.19)	3 (100.00)
Missing	62	1	6	0	1	0	6	24	24	0
<b>Age Hémalopie</b>										
Mean (± SD)	13.13 (± 12.76)	20.00	11.50 (± 6.35)	5.00		6.00	13.25 (± 10.11)	10.97 (± 10.02)	27.67 (± 19.75)	2.67 (± 0.58)
Median (25% ; 75%)	10.00 (5.00 ; 15.75)	20.00 (20.00 ; 20.00)	11.50 (5.75 ; 15.75)	5.00 (5.00 ; 5.00)		6.00 (6.00 ; 6.00)	10.00 (8.75 ; 14.50)	10.00 (5.00 ; 14.00)	20.50 (13.75 ; 37.00)	3.00 (2.50 ; 3.00)
[Minimum ; Maximum]	[1.00 ; 68.00]	[20.00 ; 20.00]	[5.00 ; 20.00]	[5.00 ; 5.00]		[6.00 ; 6.00]	[5.00 ; 28.00]	[1.00 ; 50.00]	[5.00 ; 68.00]	[2.00 ; 3.00]
Missing	109	1	7	0	4	1	11	52	33	0
<b>Photophobie au premier bilan, n (%)</b>										
Non	32 (31.37)	0 (0.00)	1 (14.29)	0 (0.00)	2 (100.00)	2 (100.00)	2 (33.33)	15 (25.00)	9 (45.00)	1 (33.33)
Oui	70 (68.63)	1 (100.00)	6 (85.71)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (66.67)	45 (75.00)	11 (55.00)	2 (66.67)
Missing	93	1	6	0	2	0	9	50	25	0
<b>Age apparition photophobie</b>										
Mean (± SD)	24.20 (± 16.93)	39.00	50.00 (± 5.66)	10.00			10.00 (± 0.00)	19.74 (± 12.98)	47.20 (± 15.16)	15.00 (± 18.38)
Median (25% ; 75%)	20.00 (10.00 ; 34.50)	39.00 (39.00 ; 39.00)	50.00 (48.00 ; 52.00)	10.00 (10.00 ; 10.00)			10.00 (10.00 ; 10.00)	18.00 (11.50 ; 25.00)	50.00 (33.00 ; 60.00)	15.00 (8.50 ; 21.50)
[Minimum ; Maximum]	[1.00 ; 63.00]	[39.00 ; 39.00]	[46.00 ; 54.00]	[10.00 ; 10.00]			[10.00 ; 10.00]	[1.00 ; 50.00]	[30.00 ; 63.00]	[2.00 ; 28.00]
Missing	155	1	11	0	4	2	13	83	40	1
<b>verres teintés (endehors des solaires classiques), n (%)</b>										
Non	15 (25.42)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	0 (0.00)	2 (28.57)	6 (16.67)	4 (50.00)	0 (0.00)
Oui	44 (74.58)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	5 (71.43)	30 (83.33)	4 (50.00)	2 (100.00)
Missing	136	1	12	0	2	1	8	74	37	1
<b>CV diminution à la premiere consult, n (%)</b>										
Non	23 (24.21)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (100.00)	1 (50.00)	3 (50.00)	10 (16.95)	7 (41.18)	0 (0.00)
Oui	72 (75.79)	1 (100.00)	6 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	3 (50.00)	49 (83.05)	10 (58.82)	2 (100.00)
Missing	100	1	7	0	3	0	9	51	28	1
<b>Age apparition diminution du CV</b>										
Mean (± SD)	28.59 (± 17.49)		39.50 (± 16.66)			50.00	5.00	23.45 (± 14.54)	48.00 (± 11.95)	15.00 (± 18.38)
Median (25% ; 75%)	30.00 (15.00 ; 40.00)		39.00 (31.25 ; 47.25)			50.00 (50.00 ; 50.00)	5.00 (5.00 ; 5.00)	23.00 (11.00 ; 30.00)	49.00 (39.00 ; 57.00)	15.00 (8.50 ; 21.50)
[Minimum ; Maximum]	[1.00 ; 64.00]		[20.00 ; 60.00]			[50.00 ; 50.00]	[5.00 ; 5.00]	[1.00 ; 52.00]	[30.00 ; 64.00]	[2.00 ; 28.00]
Missing	146	2	9	1	4	1	14	77	37	1
<b>BAV à la première consult, n (%)</b>										
Non	39 (44.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (100.00)	2 (100.00)	4 (100.00)	16 (30.19)	14 (77.78)	1 (33.33)
Oui	49 (55.68)	1 (100.00)	5 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	37 (69.81)	4 (22.22)	2 (66.67)
Missing	107	1	8	0	3	0	11	57	27	0

Variable	Phénotype									
	Total, N=195	Autre maculopathie, N = 2	Choroidopathie, N = 13	CSNB, N = 1	Normal, N = 4	Réticulée, N = 2	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	Staphylome, N = 3
<b>Age BAV</b>										
Mean (± SD)	28.06 (± 14.63)	36.00	45.00 (± 7.07)					24.40 (± 12.23)	26.33 (± 22.74)	
Median (25% ; 75%)	31.50 (17.50 ; 40.00)	36.00 (36.00 ; 36.00)	45.00 (42.50 ; 47.50)					21.50 (16.50 ; 31.75)	33.00 (17.00 ; 39.00)	
[Minimum ; Maximum]	[1.00 ; 50.00]	[36.00 ; 36.00]	[40.00 ; 50.00]					[9.00 ; 45.00]	[1.00 ; 45.00]	
Missing	179	1	11	1	4	2	15	100	42	3
<b>Dyschromatopsie au test première consult, n (%)</b>										
Non	63 (67.02)	0 (0.00)	3 (75.00)	1 (100.00)	2 (100.00)	2 (100.00)	6 (66.67)	37 (66.07)	11 (73.33)	1 (33.33)
Oui	31 (32.98)	2 (100.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (33.33)	19 (33.93)	4 (26.67)	2 (66.67)
Missing	101	0	9	0	2	0	6	54	30	0
<b>Age apparition dyschromatopsie</b>										
Mean (± SD)	25.75 (± 14.59)	39.00						18.00 (± 18.38)		28.00
Median (25% ; 75%)	29.50 (22.25 ; 33.00)	39.00 (39.00 ; 39.00)						18.00 (11.50 ; 24.50)		28.00 (28.00 ; 28.00)
[Minimum ; Maximum]	[5.00 ; 39.00]	[39.00 ; 39.00]						[5.00 ; 31.00]		[28.00 ; 28.00]
Missing	191	1	13	1	4	2	15	108	45	2
<b>FO Normal, n (%)</b>										
Non	131 (90.34)	1 (100.00)	10 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	10 (76.92)	80 (96.39)	25 (89.29)	3 (100.00)
Oui	14 (9.66)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	0 (0.00)	3 (23.08)	3 (3.61)	3 (10.71)	0 (0.00)
Missing	50	1	3	0	0	0	2	27	17	0
<b>Atrophie, n (%)</b>										
Non	82 (56.94)	1 (100.00)	1 (10.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	2 (100.00)	12 (92.31)	45 (54.88)	15 (53.57)	1 (33.33)
Oui	62 (43.06)	0 (0.00)	9 (90.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (7.69)	37 (45.12)	13 (46.43)	2 (66.67)
Missing	51	1	3	0	0	0	2	28	17	0
<b>Poivre et sel, n (%)</b>										
Non	114 (79.17)	0 (0.00)	10 (100.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	2 (100.00)	11 (84.62)	63 (76.83)	21 (75.00)	2 (66.67)
Oui	30 (20.83)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (15.38)	19 (23.17)	7 (25.00)	1 (33.33)
Missing	51	1	3	0	0	0	2	28	17	0
<b>petits pigments noirs, n (%)</b>										
Non	126 (87.50)	1 (100.00)	9 (90.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	1 (50.00)	10 (76.92)	74 (90.24)	23 (82.14)	3 (100.00)
Oui	18 (12.50)	0 (0.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	3 (23.08)	8 (9.76)	5 (17.86)	0 (0.00)
Missing	51	1	3	0	0	0	2	28	17	0
<b>points blanchâtres, n (%)</b>										
Non	96 (66.67)	1 (100.00)	8 (80.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	0 (0.00)	8 (61.54)	50 (60.98)	21 (75.00)	3 (100.00)
Oui	48 (33.33)	0 (0.00)	2 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	5 (38.46)	32 (39.02)	7 (25.00)	0 (0.00)
Missing	51	1	3	0	0	0	2	28	17	0
<b>Albinoïde, n (%)</b>										
Non	132 (91.67)	1 (100.00)	9 (90.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	2 (100.00)	10 (76.92)	77 (93.90)	26 (92.86)	2 (66.67)
Oui	12 (8.33)	0 (0.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (23.08)	5 (6.10)	2 (7.14)	1 (33.33)
Missing	51	1	3	0	0	0	2	28	17	0
<b>drusen, n (%)</b>										
Non	142 (98.61)	1 (100.00)	10 (100.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	2 (100.00)	13 (100.00)	81 (98.78)	28 (100.00)	2 (66.67)
Oui	2 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)	1 (33.33)
Missing	51	1	3	0	0	0	2	28	17	0
<b>osteoblastes, n (%)</b>										
Non	52 (35.62)	1 (100.00)	4 (40.00)	1 (100.00)	3 (100.00)	2 (100.00)	13 (86.67)	19 (22.89)	7 (25.00)	2 (66.67)
Oui	94 (64.38)	0 (0.00)	6 (60.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (13.33)	64 (77.11)	21 (75.00)	1 (33.33)
Missing	49	1	3	0	1	0	0	27	17	0

Variable	Phénotype									
	Total, N=195	Autre maculopathie, N = 2	Choroidopathie, N = 13	CSNB, N = 1	Normal, N = 4	Réticulée, N = 2	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	Staphylome, N = 3
<b>Vx grêles au dela arcade vasculaire, n (%)</b>										
Non	43 (27.74)	1 (100.00)	2 (18.18)	1 (100.00)	4 (100.00)	1 (50.00)	9 (64.29)	12 (13.95)	12 (36.36)	1 (33.33)
Oui	112 (72.26)	0 (0.00)	9 (81.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	5 (35.71)	74 (86.05)	21 (63.64)	2 (66.67)
Missing	40	1	2	0	0	0	1	24	12	0
<b>Paleur NO, n (%)</b>										
Non	73 (48.03)	1 (100.00)	4 (36.36)	1 (100.00)	4 (100.00)	2 (100.00)	10 (71.43)	30 (35.71)	20 (62.50)	1 (33.33)
Oui	79 (51.97)	0 (0.00)	7 (63.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (28.57)	54 (64.29)	12 (37.50)	2 (66.67)
Missing	43	1	2	0	0	0	1	26	13	0
<b>FO symétrie OD OG, n (%)</b>										
Non	4 (2.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (6.67)	3 (3.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
Oui	143 (97.28)	1 (100.00)	10 (100.00)	1 (100.00)	4 (100.00)	1 (100.00)	14 (93.33)	82 (96.47)	27 (100.00)	3 (100.00)
Missing	48	1	3	0	0	1	0	25	18	0
<b>FO atypique , n (%)</b>										
Non	104 (84.55)	0 (0.00)	5 (55.56)	1 (100.00)	3 (100.00)	1 (100.00)	9 (75.00)	59 (90.77)	25 (89.29)	1 (33.33)
Oui	19 (15.45)	1 (100.00)	4 (44.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (25.00)	6 (9.23)	3 (10.71)	2 (66.67)
Missing	72	1	4	0	1	1	3	45	17	0
<b>liseré mac , oui complet, oui incomplet, non, n (%)</b>										
Non	32 (23.02)	2 (100.00)	6 (66.67)	1 (100.00)	3 (100.00)	2 (100.00)	1 (8.33)	10 (12.99)	6 (20.00)	1 (33.33)
Oui	107 (76.98)	0 (0.00)	3 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (91.67)	67 (87.01)	24 (80.00)	2 (66.67)
Missing	56	0	4	0	1	0	3	33	15	0
<b>liseré mac complet, n (%)</b>										
Non	32 (23.02)	2 (100.00)	6 (66.67)	1 (100.00)	3 (100.00)	2 (100.00)	1 (8.33)	10 (12.99)	6 (20.00)	1 (33.33)
Oui	10 (7.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (8.33)	9 (11.69)	0 (0.00)	0 (0.00)
oui complet	80 (57.55)	0 (0.00)	3 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (66.67)	55 (71.43)	12 (40.00)	2 (66.67)
oui incomplet	17 (12.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (16.67)	3 (3.90)	12 (40.00)	0 (0.00)
Missing	56	0	4	0	1	0	3	33	15	0
<b>AF symétrie OD OG, n (%)</b>										
Non	1 (0.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
Oui	137 (99.28)	2 (100.00)	9 (100.00)	1 (100.00)	3 (100.00)	2 (100.00)	11 (100.00)	74 (98.67)	32 (100.00)	3 (100.00)
Missing	57	0	4	0	1	0	4	35	13	0
<b>DRUSEN papille , n (%)</b>										
Non	92 (90.20)	1 (100.00)	4 (80.00)	1 (100.00)	2 (100.00)	0 (0.00)	7 (100.00)	50 (87.72)	25 (96.15)	2 (100.00)
Oui	10 (9.80)	0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	7 (12.28)	1 (3.85)	0 (0.00)
Missing	93	1	8	0	2	1	8	53	19	1
<b>MER TVR , n (%)</b>										
Non	60 (84.51)	2 (100.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	2 (100.00)	1 (100.00)	3 (100.00)	40 (83.33)	8 (88.89)	3 (100.00)
Oui	11 (15.49)	0 (0.00)	2 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (16.67)	1 (11.11)	0 (0.00)
Missing	124	0	11	0	2	1	12	62	36	0
<b>Logettes, n (%)</b>										
non	2 (1.27)	0 (0.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	0 (0.00)	0 (0.00)
Non	105 (66.46)	2 (100.00)	7 (70.00)	1 (100.00)	3 (100.00)	1 (100.00)	9 (75.00)	52 (58.43)	28 (75.68)	2 (66.67)
Oui	50 (31.65)	0 (0.00)	2 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (25.00)	36 (40.45)	8 (21.62)	1 (33.33)
Trou lam +- complet	1 (0.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)
Missing	37	0	3	0	1	1	3	21	8	0
<b>OMC logettes de grande tailles qui touche la fovéz , n (%)</b>										
Non	132 (86.27)	2 (100.00)	9 (100.00)	1 (100.00)	3 (100.00)	1 (100.00)	10 (83.33)	71 (83.53)	32 (86.49)	3 (100.00)
Oui	21 (13.73)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (16.67)	14 (16.47)	5 (13.51)	0 (0.00)

Phénotype										
Variable	Total, N=195	Autre maculopathie, N = 2	Choroidopathie, N = 13	CSNB, N = 1	Normal, N = 4	Réticulée, N = 2	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	Staphylome, N = 3
Missing	42	0	4	0	1	1	3	25	8	0
<b>ligne ellipsoïde Mitée, n (%)</b>										
Non	60 (75.95)	1 (100.00)	1 (33.33)	1 (100.00)	2 (100.00)	0 (0.00)	5 (83.33)	38 (74.51)	10 (83.33)	2 (100.00)
Oui	19 (24.05)	0 (0.00)	2 (66.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (16.67)	13 (25.49)	2 (16.67)	0 (0.00)
Missing	116	1	10	0	2	1	9	59	33	1
<b>OCT symétrie OD OG, n (%)</b>										
Non	4 (5.41)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (6.25)	0 (0.00)	0 (0.00)
Oui	70 (94.59)	2 (100.00)	2 (100.00)	1 (100.00)	1 (50.00)	1 (100.00)	5 (100.00)	45 (93.75)	10 (100.00)	3 (100.00)
Missing	121	0	11	0	2	1	10	62	35	0
<b>MERG, n (%)</b>										
A	4 (66.67)	1 (100.00)	0 (0.00)				1 (100.00)	1 (50.00)	1 (100.00)	
N	1 (16.67)	0 (0.00)	1 (100.00)				0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
TA	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)				0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	
Missing	189	1	12	1	4	2	14	108	44	3
<b>taille en degre diametre isop III 4 E sur axe horizontal au premier bilan</b>										
Mean (± SD)	53.05 (± 51.53)	170.00	16.17 (± 10.28)	175.00	180.00	175.00	96.00 (± 33.43)	36.88 (± 34.41)	82.64 (± 59.87)	23.00
Median (25% ; 75%)	33.00 (16.50 ; 79.50)	170.00 (170.00 ; 170.00)	14.00 (11.50 ; 20.25)	175.00 (175.00 ; 175.00)	180.00 (180.00 ; 180.00)	175.00 (175.00 ; 175.00)	100.00 (85.00 ; 120.00)	24.00 (16.00 ; 40.50)	55.00 (38.00 ; 140.00)	23.00 (23.00 ; 23.00)
[Minimum ; Maximum]	[2.00 ; 180.00]	[170.00 ; 170.00]	[3.00 ; 33.00]	[175.00 ; 175.00]	[180.00 ; 180.00]	[175.00 ; 175.00]	[45.00 ; 130.00]	[2.00 ; 155.00]	[3.00 ; 160.00]	[23.00 ; 23.00]
Missing	120	1	7	0	3	1	10	62	34	2
<b>TI Esterman (sur 85 rectangles) initial date 1ere cs</b>										
Mean (± SD)	54.36 (± 31.55)	0.00	76.00 (± 25.32)	0.00	0.00	0.00	32.13 (± 26.24)	60.55 (± 28.48)	39.88 (± 30.36)	81.00
Median (25% ; 75%)	68.00 (20.75 ; 81.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	84.50 (77.25 ; 85.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	30.50 (15.25 ; 46.00)	75.00 (39.00 ; 82.00)	37.00 (10.00 ; 65.25)	81.00 (81.00 ; 81.00)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 100.00]	[0.00 ; 0.00]	[16.00 ; 100.00]	[0.00 ; 0.00]	[0.00 ; 0.00]	[0.00 ; 0.00]	[0.00 ; 73.00]	[2.00 ; 85.00]	[2.00 ; 85.00]	[81.00 ; 81.00]
Missing	89	1	5	0	3	1	7	41	29	2
<b>TI Esterman (sur 85 rectangles) final date dernière CS</b>										
Mean (± SD)	57.10 (± 31.96)	0.00	65.75 (± 33.23)			0.00	29.00	64.11 (± 28.74)	28.40 (± 27.02)	56.50 (± 37.48)
Median (25% ; 75%)	75.00 (22.00 ; 84.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	81.00 (64.00 ; 82.75)			0.00 (0.00 ; 0.00)	29.00 (29.00 ; 29.00)	78.50 (54.50 ; 85.00)	18.00 (12.00 ; 31.00)	56.50 (43.25 ; 69.75)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 94.00]	[0.00 ; 0.00]	[16.00 ; 85.00]			[0.00 ; 0.00]	[29.00 ; 29.00]	[3.00 ; 94.00]	[7.00 ; 74.00]	[30.00 ; 83.00]
Missing	145	1	9	1	4	1	14	74	40	1
<b>Variation TI Esterman entre dernière et première consultation</b>										
Mean (± SD)	9.76 (± 15.98)	0.00	2.67 (± 3.79)			0.00	5.00	13.07 (± 17.87)	1.20 (± 5.93)	2.00
Median (25% ; 75%)	4.00 (1.00 ; 12.00)	0.00 (0.00 ; 0.00)	1.00 (0.50 ; 4.00)			0.00 (0.00 ; 0.00)	5.00 (5.00 ; 5.00)	6.00 (3.00 ; 18.00)	2.00 (0.00 ; 4.00)	2.00 (2.00 ; 2.00)
[Minimum ; Maximum]	[-17.00 ; 63.00]	[0.00 ; 0.00]	[0.00 ; 7.00]			[0.00 ; 0.00]	[5.00 ; 5.00]	[-17.00 ; 63.00]	[-8.00 ; 8.00]	[2.00 ; 2.00]
Missing	154	1	10	1	4	1	14	81	40	2
<b>Durée de suivi entre dernière et première consultation (en année)</b>										
Mean (± SD)	8.02 (± 6.40)	2.94 (± 1.78)	10.17 (± 6.86)		0.00	21.99	7.36 (± 6.52)	7.65 (± 5.98)	9.26 (± 7.01)	3.35 (± 4.15)
Median (25% ; 75%)	5.81 (3.19 ; 13.07)	2.94 (2.31 ; 3.57)	8.55 (5.08 ; 13.95)		0.00 (0.00 ; 0.00)	21.99 (21.99 ; 21.99)	4.27 (2.57 ; 12.93)	6.10 (3.22 ; 11.13)	6.86 (3.43 ; 16.22)	3.35 (1.89 ; 4.82)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 23.90]	[1.69 ; 4.20]	[4.10 ; 20.47]		[0.00 ; 0.00]	[21.99 ; 21.99]	[2.09 ; 17.25]	[0.00 ; 23.90]	[0.00 ; 20.26]	[0.42 ; 6.29]
Missing	91	0	6	1	3	1	6	50	23	1

## Comparaison des données patients en fonction des phénotypes (N=183 patients)

Dans cette section, on souhaite comparer les données au niveau patient en fonction des phénotypes.

En sélectionnant la sous-population des phénotypes ayant au moins 5 patients par groupe, nous nous plaçons sur N=183 patients.

Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
<b>Centre, n (%)</b>						
LILLE	46 (25.14)	2 (15.38)	6 (40.00)	35 (31.82)	3 (6.67)	
MPT	96 (52.46)	8 (61.54)	6 (40.00)	61 (55.45)	21 (46.67)	
NANTES	40 (21.86)	3 (23.08)	3 (20.00)	14 (12.73)	20 (44.44)	
RENNES	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	
<b>Genre, n (%)</b>						0.553 <sup>2</sup>
F	103 (56.28)	5 (38.46)	8 (53.33)	65 (59.09)	25 (55.56)	
M	80 (43.72)	8 (61.54)	7 (46.67)	45 (40.91)	20 (44.44)	
<b>Age lors du premier examen</b>						<0.001 <sup>3</sup>
Mean (± SD)	34.89 (± 19.70)	52.29 (± 16.81)	14.56 (± 12.25)	32.03 (± 18.76)	43.61 (± 16.73)	
Median (25% ; 75%)	34.26 (18.45 ; 49.19)	51.02 (45.11 ; 62.16)	10.55 (7.06 ; 17.14)	31.73 (16.73 ; 44.30)	43.67 (35.83 ; 53.16)	
[Minimum ; Maximum]	[0.15 ; 84.35]	[14.18 ; 78.03]	[0.15 ; 45.24]	[1.36 ; 80.18]	[9.02 ; 84.35]	
<b>Age lors du dernier examen</b>						<0.001 <sup>3</sup>
Mean (± SD)	40.06 (± 19.72)	55.58 (± 13.70)	20.47 (± 17.96)	36.92 (± 17.18)	51.69 (± 19.39)	
Median (25% ; 75%)	39.80 (25.59 ; 55.19)	55.33 (46.66 ; 67.43)	12.64 (11.12 ; 21.62)	35.60 (25.37 ; 46.27)	49.16 (38.35 ; 64.15)	
[Minimum ; Maximum]	[3.12 ; 89.95]	[34.65 ; 70.87]	[4.81 ; 62.49]	[3.12 ; 74.11]	[16.19 ; 89.95]	
Missing	85	6	6	50	23	
<b>phénotype symétrie OD OG, n (%)</b>						0.638 <sup>1</sup>
Non	4 (2.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (3.64)	0 (0.00)	
Oui	179 (97.81)	13 (100.00)	15 (100.00)	106 (96.36)	45 (100.00)	
<b>phénotype atypique, n (%)</b>						0.046 <sup>1</sup>
Non	174 (95.08)	10 (76.92)	15 (100.00)	105 (95.45)	44 (97.78)	
Oui	9 (4.92)	3 (23.08)	0 (0.00)	5 (4.55)	1 (2.22)	
<b>Age au diag clinique</b>						<0.001 <sup>3</sup>
Mean (± SD)	25.75 (± 20.28)	51.50 (± 16.26)	6.00 (± 2.28)	21.69 (± 18.17)	43.00 (± 15.16)	
Median (25% ; 75%)	20.50 (7.50 ; 40.00)	51.50 (45.75 ; 57.25)	6.00 (4.50 ; 7.50)	17.50 (6.50 ; 30.75)	43.00 (31.50 ; 55.25)	
[Minimum ; Maximum]	[2.00 ; 63.00]	[40.00 ; 63.00]	[3.00 ; 9.00]	[2.00 ; 61.00]	[18.00 ; 63.00]	
Missing	139	11	9	84	35	
<b>Age au diag génétique</b>						0.028 <sup>3</sup>

Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
Mean (± SD)	42.49 (± 19.82)	59.67 (± 16.29)	12.50 (± 10.61)	39.36 (± 19.06)	48.86 (± 18.49)	
Median (25% ; 75%)	42.00 (27.00 ; 59.00)	67.00 (54.00 ; 69.00)	12.50 (8.75 ; 16.25)	40.50 (23.00 ; 55.00)	45.50 (39.25 ; 60.75)	
[Minimum ; Maximum]	[4.00 ; 88.00]	[41.00 ; 71.00]	[5.00 ; 20.00]	[4.00 ; 75.00]	[14.00 ; 88.00]	
Missing	114	10	13	68	23	
<b>Type de mutation FS, n (%)</b>						<b>0.004<sup>1</sup></b>
allèle complexe	6 (3.49)	1 (8.33)	0 (0.00)	3 (2.91)	2 (4.76)	
FS	136 (79.07)	8 (66.67)	12 (80.00)	78 (75.73)	38 (90.48)	
indel	2 (1.16)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.97)	1 (2.38)	
misens	24 (13.95)	1 (8.33)	3 (20.00)	20 (19.42)	0 (0.00)	
non sens	2 (1.16)	2 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
splice	1 (0.58)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.97)	0 (0.00)	
variant d'épissage	1 (0.58)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.38)	
Missing	11	1	0	7	3	
<b>exon A, n (%)</b>						<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
1	46 (25.99)	2 (15.38)	0 (0.00)	16 (14.81)	28 (66.67)	
2	72 (40.68)	3 (23.08)	9 (64.29)	50 (46.30)	10 (23.81)	
3	28 (15.82)	4 (30.77)	1 (7.14)	20 (18.52)	3 (7.14)	
4	2 (1.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.85)	0 (0.00)	
5	28 (15.82)	4 (30.77)	4 (28.57)	19 (17.59)	1 (2.38)	
intron 4	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.93)	0 (0.00)	
Missing	6	0	1	2	3	
<b>variance du premier gène, n (%)</b>						
hétéro	2 (100.00)	1 (100.00)		1 (100.00)		
Missing	181	12	15	109	45	
<b>second gène, n (%)</b>						0.524 <sup>1</sup>
IMPG2	1 (10.00)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (25.00)	
RHO	9 (90.00)	1 (100.00)		5 (100.00)	3 (75.00)	
Missing	173	12	15	105	41	
<b>Mutation B RHO ou autre, n (%)</b>						>0.999 <sup>1</sup>
Attn Asn15Ser ds arbre	2 (13.33)	0 (0.00)		1 (16.67)	0 (0.00)	
c.251T>C	6 (46.15)	1 (100.00)		3 (50.00)	2 (33.33)	
c.439C>T	1 (7.69)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (16.67)	
c.513T>G	1 (7.69)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (16.67)	
c.646del	1 (7.69)	0 (0.00)		1 (16.67)	0 (0.00)	
p.Asn15Ser	1 (7.69)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (16.67)	
p.Glu134Ter	1 (7.69)	0 (0.00)		1 (16.67)	0 (0.00)	
Missing	170	12	15	104	39	
<b>exon B, n (%)</b>						>0.999 <sup>1</sup>
1	6 (75.00)	1 (100.00)		3 (75.00)	2 (66.67)	
2	1 (12.50)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (33.33)	
3	1 (12.50)	0 (0.00)		1 (25.00)	0 (0.00)	
Missing	175	12	15	106	42	
<b>protéine B, n (%)</b>						>0.999 <sup>1</sup>
p.(Arg147Cys)	1 (11.11)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (25.00)	
p.Leu84Pro	6 (66.67)	1 (100.00)		3 (75.00)	2 (50.00)	
p.Met216*	1 (11.11)	0 (0.00)		1 (25.00)	0 (0.00)	
p.Tyr171Ter	1 (11.11)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (25.00)	
Missing	174	12	15	106	41	
<b>variance du second variant hétéro homo de novo, n (%)</b>						<b>0.038<sup>1</sup></b>

Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
heterozygote	7 (70.00)			1 (25.00)	6 (100.00)	
homozygote	3 (30.00)			3 (75.00)	0 (0.00)	
Missing	173	13	15	106	39	
<b>Technique utilisé, n (%)</b>						0.422 <sup>1</sup>
génomé	5 (9.80)	0 (0.00)	1 (20.00)	3 (9.68)	1 (7.69)	
grand panel 230 gènes lille	1 (1.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (7.69)	
NGS1	25 (49.02)	2 (100.00)	1 (20.00)	15 (48.39)	7 (53.85)	
NGS2	3 (5.88)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (9.68)	0 (0.00)	
panel recherche 108 gènes puis sanger	8 (15.69)	0 (0.00)	3 (60.00)	4 (12.90)	1 (7.69)	
Sanger	9 (17.65)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (19.35)	3 (23.08)	
Missing	132	11	10	79	32	
<b>Transmission AD AR cas simplex, n (%)</b>						0.536 <sup>1</sup>
AD	32 (94.12)	1 (100.00)	3 (100.00)	22 (95.65)	6 (85.71)	
AR	2 (5.88)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	1 (14.29)	
de novo cas simplex	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Missing	149	12	12	87	38	
<b>Héméralopie au premier bilan, n (%)</b>						0.063 <sup>1</sup>
Non	10 (8.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (5.81)	5 (23.81)	
Oui	113 (91.87)	7 (100.00)	9 (100.00)	81 (94.19)	16 (76.19)	
Missing	60	6	6	24	24	
<b>Age Héméralopie</b>						0.005 <sup>3</sup>
Mean (± SD)	13.63 (± 12.99)	11.50 (± 6.35)	13.25 (± 10.11)	10.97 (± 10.02)	27.67 (± 19.75)	
Median (25% ; 75%)	10.00 (5.00 ; 16.00)	11.50 (5.75 ; 15.75)	10.00 (8.75 ; 14.50)	10.00 (5.00 ; 14.00)	20.50 (13.75 ; 37.00)	
[Minimum ; Maximum]	[1.00 ; 68.00]	[5.00 ; 20.00]	[5.00 ; 28.00]	[1.00 ; 50.00]	[5.00 ; 68.00]	
Missing	103	7	11	52	33	
<b>Photophobie au premier bilanc, n (%)</b>						0.279 <sup>1</sup>
Non	27 (29.03)	1 (14.29)	2 (33.33)	15 (25.00)	9 (45.00)	
Oui	66 (70.97)	6 (85.71)	4 (66.67)	45 (75.00)	11 (55.00)	
Missing	90	6	9	50	25	
<b>Age apparition photophobie</b>						0.002 <sup>3</sup>
Mean (± SD)	24.69 (± 17.10)	50.00 (± 5.66)	10.00 (± 0.00)	19.74 (± 12.98)	47.20 (± 15.16)	
Median (25% ; 75%)	20.00 (12.25 ; 34.50)	50.00 (48.00 ; 52.00)	10.00 (10.00 ; 10.00)	18.00 (11.50 ; 25.00)	50.00 (33.00 ; 60.00)	
[Minimum ; Maximum]	[1.00 ; 63.00]	[46.00 ; 54.00]	[10.00 ; 10.00]	[1.00 ; 50.00]	[30.00 ; 63.00]	
Missing	147	11	13	83	40	
<b>verres teintés (endehors des solaires classiques), n (%)</b>						0.187 <sup>1</sup>
Non	12 (23.08)	0 (0.00)	2 (28.57)	6 (16.67)	4 (50.00)	
Oui	40 (76.92)	1 (100.00)	5 (71.43)	30 (83.33)	4 (50.00)	
Missing	131	12	8	74	37	
<b>CV diminution à la première consult, n (%)</b>						0.031 <sup>1</sup>
Non	20 (22.73)	0 (0.00)	3 (50.00)	10 (16.95)	7 (41.18)	
Oui	68 (77.27)	6 (100.00)	3 (50.00)	49 (83.05)	10 (58.82)	
Missing	95	7	9	51	28	
<b>Age apparition diminution du CV</b>						0.001 <sup>3</sup>
Mean (± SD)	28.72 (± 17.33)	39.50 (± 16.66)	5.00	23.45 (± 14.54)	48.00 (± 11.95)	
Median (25% ; 75%)	30.00 (15.25 ; 40.00)	39.00 (31.25 ; 47.25)	5.00 (5.00 ; 5.00)	23.00 (11.00 ; 30.00)	49.00 (39.00 ; 57.00)	
[Minimum ; Maximum]	[1.00 ; 64.00]	[20.00 ; 60.00]	[5.00 ; 5.00]	[1.00 ; 52.00]	[30.00 ; 64.00]	
Missing	137	9	14	77	37	
<b>BAV à la première consult, n (%)</b>						<0.001 <sup>1</sup>
Non	34 (42.50)	0 (0.00)	4 (100.00)	16 (30.19)	14 (77.78)	



Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
Oui	46 (57.50)	5 (100.00)	0 (0.00)	37 (69.81)	4 (22.22)	
Missing	103	8	11	57	27	
<b>Age BAV</b>						0.185 <sup>3</sup>
Mean (± SD)	27.53 (± 14.99)	45.00 (± 7.07)		24.40 (± 12.23)	26.33 (± 22.74)	
Median (25% ; 75%)	31.00 (17.00 ; 40.00)	45.00 (42.50 ; 47.50)		21.50 (16.50 ; 31.75)	33.00 (17.00 ; 39.00)	
[Minimum ; Maximum]	[1.00 ; 50.00]	[40.00 ; 50.00]		[9.00 ; 45.00]	[1.00 ; 45.00]	
Missing	168	11	15	100	42	
<b>Dyschromatopsie au test première consult, n (%)</b>						0.972 <sup>1</sup>
Non	57 (67.86)	3 (75.00)	6 (66.67)	37 (66.07)	11 (73.33)	
Oui	27 (32.14)	1 (25.00)	3 (33.33)	19 (33.93)	4 (26.67)	
Missing	99	9	6	54	30	
<b>Age apparition dyschromatopsie</b>						
Mean (± SD)	18.00 (± 18.38)			18.00 (± 18.38)		
Median (25% ; 75%)	18.00 (11.50 ; 24.50)			18.00 (11.50 ; 24.50)		
[Minimum ; Maximum]	[5.00 ; 31.00]			[5.00 ; 31.00]		
Missing	181	13	15	108	45	
<b>FO Normal, n (%)</b>						0.036 <sup>1</sup>
Non	125 (93.28)	10 (100.00)	10 (76.92)	80 (96.39)	25 (89.29)	
Oui	9 (6.72)	0 (0.00)	3 (23.08)	3 (3.61)	3 (10.71)	
Missing	49	3	2	27	17	
<b>Atrophie, n (%)</b>						0.002 <sup>1</sup>
Non	73 (54.89)	1 (10.00)	12 (92.31)	45 (54.88)	15 (53.57)	
Oui	60 (45.11)	9 (90.00)	1 (7.69)	37 (45.12)	13 (46.43)	
Missing	50	3	2	28	17	
<b>Poivre et sel, n (%)</b>						0.349 <sup>1</sup>
Non	105 (78.95)	10 (100.00)	11 (84.62)	63 (76.83)	21 (75.00)	
Oui	28 (21.05)	0 (0.00)	2 (15.38)	19 (23.17)	7 (25.00)	
Missing	50	3	2	28	17	
<b>petits pigments noirs, n (%)</b>						0.394 <sup>1</sup>
Non	116 (87.22)	9 (90.00)	10 (76.92)	74 (90.24)	23 (82.14)	
Oui	17 (12.78)	1 (10.00)	3 (23.08)	8 (9.76)	5 (17.86)	
Missing	50	3	2	28	17	
<b>points blanchâtres, n (%)</b>						0.441 <sup>1</sup>
Non	87 (65.41)	8 (80.00)	8 (61.54)	50 (60.98)	21 (75.00)	
Oui	46 (34.59)	2 (20.00)	5 (38.46)	32 (39.02)	7 (25.00)	
Missing	50	3	2	28	17	
<b>Albinoïde, n (%)</b>						0.192 <sup>1</sup>
Non	122 (91.73)	9 (90.00)	10 (76.92)	77 (93.90)	26 (92.86)	
Oui	11 (8.27)	1 (10.00)	3 (23.08)	5 (6.10)	2 (7.14)	
Missing	50	3	2	28	17	
<b>drusen, n (%)</b>						>0.999 <sup>1</sup>
Non	132 (99.25)	10 (100.00)	13 (100.00)	81 (98.78)	28 (100.00)	
Oui	1 (0.75)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)	
Missing	50	3	2	28	17	
<b>osteoblastes, n (%)</b>						<0.001 <sup>1</sup>
Non	43 (31.62)	4 (40.00)	13 (86.67)	19 (22.89)	7 (25.00)	
Oui	93 (68.38)	6 (60.00)	2 (13.33)	64 (77.11)	21 (75.00)	
Missing	47	3	0	27	17	
<b>Vx grêles au dela arcade vasculaire, n (%)</b>						0.001 <sup>1</sup>

Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
Non	35 (24.31)	2 (18.18)	9 (64.29)	12 (13.95)	12 (36.36)	
Oui	109 (75.69)	9 (81.82)	5 (35.71)	74 (86.05)	21 (63.64)	
Missing	39	2	1	24	12	
<b>Paleur NO, n (%)</b>						<b>0.010<sup>1</sup></b>
Non	64 (45.39)	4 (36.36)	10 (71.43)	30 (35.71)	20 (62.50)	
Oui	77 (54.61)	7 (63.64)	4 (28.57)	54 (64.29)	12 (37.50)	
Missing	42	2	1	26	13	
<b>FO symétrie OD OG, n (%)</b>						0.679 <sup>1</sup>
Non	4 (2.92)	0 (0.00)	1 (6.67)	3 (3.53)	0 (0.00)	
Oui	133 (97.08)	10 (100.00)	14 (93.33)	82 (96.47)	27 (100.00)	
Missing	46	3	0	25	18	
<b>FO atypique , n (%)</b>						<b>0.029<sup>1</sup></b>
Non	98 (85.96)	5 (55.56)	9 (75.00)	59 (90.77)	25 (89.29)	
Oui	16 (14.04)	4 (44.44)	3 (25.00)	6 (9.23)	3 (10.71)	
Missing	69	4	3	45	17	
<b>liseré mac , oui complet, oui incomplet, non, n (%)</b>						<b>0.003<sup>1</sup></b>
Non	23 (17.97)	6 (66.67)	1 (8.33)	10 (12.99)	6 (20.00)	
Oui	105 (82.03)	3 (33.33)	11 (91.67)	67 (87.01)	24 (80.00)	
Missing	55	4	3	33	15	
<b>liseré mac complet, n (%)</b>						<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
Non	23 (17.97)	6 (66.67)	1 (8.33)	10 (12.99)	6 (20.00)	
Oui	10 (7.81)	0 (0.00)	1 (8.33)	9 (11.69)	0 (0.00)	
oui complet	78 (60.94)	3 (33.33)	8 (66.67)	55 (71.43)	12 (40.00)	
oui incomplet	17 (13.28)	0 (0.00)	2 (16.67)	3 (3.90)	12 (40.00)	
Missing	55	4	3	33	15	
<b>AF symétrie OD OG, n (%)</b>						>0.999 <sup>1</sup>
Non	1 (0.79)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	
Oui	126 (99.21)	9 (100.00)	11 (100.00)	74 (98.67)	32 (100.00)	
Missing	56	4	4	35	13	
<b>DRUSEN papille , n (%)</b>						0.374 <sup>1</sup>
Non	86 (90.53)	4 (80.00)	7 (100.00)	50 (87.72)	25 (96.15)	
Oui	9 (9.47)	1 (20.00)	0 (0.00)	7 (12.28)	1 (3.85)	
Missing	88	8	8	53	19	
<b>MER TVR , n (%)</b>						0.062 <sup>1</sup>
Non	51 (82.26)	0 (0.00)	3 (100.00)	40 (83.33)	8 (88.89)	
Oui	11 (17.74)	2 (100.00)	0 (0.00)	8 (16.67)	1 (11.11)	
Missing	121	11	12	62	36	
<b>Logettes, n (%)</b>						0.121 <sup>1</sup>
non	2 (1.35)	1 (10.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	0 (0.00)	
Non	96 (64.86)	7 (70.00)	9 (75.00)	52 (58.43)	28 (75.68)	
Oui	49 (33.11)	2 (20.00)	3 (25.00)	36 (40.45)	8 (21.62)	
Trou lam +- complet	1 (0.68)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	
Missing	35	3	3	21	8	
<b>OMC logettes de grande tailles qui touche la fovéz , n (%)</b>						0.719 <sup>1</sup>
Non	122 (85.31)	9 (100.00)	10 (83.33)	71 (83.53)	32 (86.49)	
Oui	21 (14.69)	0 (0.00)	2 (16.67)	14 (16.47)	5 (13.51)	
Missing	40	4	3	25	8	
<b>ligne ellipsoïde Mitée, n (%)</b>						0.339 <sup>1</sup>
Non	54 (75.00)	1 (33.33)	5 (83.33)	38 (74.51)	10 (83.33)	

Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
Oui	18 (25.00)	2 (66.67)	1 (16.67)	13 (25.49)	2 (16.67)	>0.999 <sup>1</sup>
Missing	111	10	9	59	33	
<b>OCT symétrie OD OG, n (%)</b>						
Non	3 (4.62)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (6.25)	0 (0.00)	>0.999 <sup>1</sup>
Oui	62 (95.38)	2 (100.00)	5 (100.00)	45 (93.75)	10 (100.00)	
Missing	118	11	10	62	35	
<b>MERG, n (%)</b>						>0.999 <sup>1</sup>
A	3 (60.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (50.00)	1 (100.00)	
N	1 (20.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
TA	1 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	<0.001 <sup>3</sup>
Missing	178	12	14	108	44	
<b>taille en degre diametre isop III 4 E sur axe horizontal au premier bilan</b>						
Mean (± SD)	46.51 (± 43.92)	16.17 (± 10.28)	96.00 (± 33.43)	36.88 (± 34.41)	82.64 (± 59.87)	<0.001 <sup>3</sup>
Median (25% ; 75%)	31.00 (16.00 ; 55.00)	14.00 (11.50 ; 20.25)	100.00 (85.00 ; 120.00)	24.00 (16.00 ; 40.50)	55.00 (38.00 ; 140.00)	
[Minimum ; Maximum]	[2.00 ; 160.00]	[3.00 ; 33.00]	[45.00 ; 130.00]	[2.00 ; 155.00]	[3.00 ; 160.00]	
Missing	113	7	10	62	34	<0.001 <sup>3</sup>
<b>TI Esterman (sur 85 rectangles) initial date 1ere cs</b>						
Mean (± SD)	56.25 (± 30.27)	76.00 (± 25.32)	32.13 (± 26.24)	60.55 (± 28.48)	39.88 (± 30.36)	<0.001 <sup>3</sup>
Median (25% ; 75%)	70.00 (26.00 ; 81.00)	84.50 (77.25 ; 85.00)	30.50 (15.25 ; 46.00)	75.00 (39.00 ; 82.00)	37.00 (10.00 ; 65.25)	
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 100.00]	[16.00 ; 100.00]	[0.00 ; 73.00]	[2.00 ; 85.00]	[2.00 ; 85.00]	
Missing	82	5	7	41	29	
<b>TI Esterman (sur 85 rectangles) final date dernière CS</b>						
Mean (± SD)	59.61 (± 30.49)	65.75 (± 33.23)	29.00	64.11 (± 28.74)	28.40 (± 27.02)	
Median (25% ; 75%)	76.00 (26.00 ; 84.00)	81.00 (64.00 ; 82.75)	29.00 (29.00 ; 29.00)	78.50 (54.50 ; 85.00)	18.00 (12.00 ; 31.00)	
[Minimum ; Maximum]	[3.00 ; 94.00]	[16.00 ; 85.00]	[29.00 ; 29.00]	[3.00 ; 94.00]	[7.00 ; 74.00]	
Missing	137	9	14	74	40	
<b>Variation TI Esterman entre dernière et première consultation</b>						
Mean (± SD)	10.47 (± 16.40)	2.67 (± 3.79)	5.00	13.07 (± 17.87)	1.20 (± 5.93)	
Median (25% ; 75%)	4.00 (2.00 ; 12.00)	1.00 (0.50 ; 4.00)	5.00 (5.00 ; 5.00)	6.00 (3.00 ; 18.00)	2.00 (0.00 ; 4.00)	
[Minimum ; Maximum]	[-17.00 ; 63.00]	[0.00 ; 7.00]	[5.00 ; 5.00]	[-17.00 ; 63.00]	[-8.00 ; 8.00]	0.529 <sup>3</sup>
Missing	145	10	14	81	40	
<b>Durée de suivi entre dernière et première consultation (en année)</b>						
Mean (± SD)	8.16 (± 6.29)	10.17 (± 6.86)	7.36 (± 6.52)	7.65 (± 5.98)	9.26 (± 7.01)	0.529 <sup>3</sup>
Median (25% ; 75%)	6.23 (3.29 ; 13.36)	8.55 (5.08 ; 13.95)	4.27 (2.57 ; 12.93)	6.10 (3.22 ; 11.13)	6.86 (3.43 ; 16.22)	
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 23.90]	[4.10 ; 20.47]	[2.09 ; 17.25]	[0.00 ; 23.90]	[0.00 ; 20.26]	
Missing	85	6	6	50	23	

<sup>1</sup>Fisher's Exact Test

<sup>2</sup>Pearson's Chi-squared test

<sup>3</sup>Kruskal-Wallis rank sum test

## Croisement phénotype et mutation (N=195 patients)

Variable	Phénotype								
	autre maculopathie, N = 2	choroidopathie, N = 13	CSNB, N = 1	Normal, N = 4	Réticulée, N = 2	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	staphylome, N = 3
<b>Mutation A RHO, n (%)</b>									
c.[164A>G; 251T>C]	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>3 (2.73)</b>	<b>2 (4.44)</b>	0 (0.00)
c.1028G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (66.67)</b>	0 (0.00)	<b>3 (20.00)</b>	<b>4 (3.64)</b>	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.1032G>C	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (50.00)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.1033G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.1039C>T	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (6.67)</b>	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.1040C>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>7 (6.36)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.140T>C	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	<b>2 (4.44)</b>	0 (0.00)
c.158C>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.173C>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.176T>G	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.185C>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (50.00)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.289A>C	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	<b>2 (4.44)</b>	0 (0.00)
c.311_316del	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.316G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	<b>4 (8.89)</b>	0 (0.00)
c.31G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.325G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (33.33)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.328T>C	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.340G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (4.44)</b>	0 (0.00)
c.341G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.380C>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (6.67)</b>	<b>3 (2.73)</b>	<b>3 (6.67)</b>	0 (0.00)
c.400G>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.403C>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.403C>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (13.33)</b>	<b>16 (14.55)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.404G>C	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (6.67)</b>	<b>1 (0.91)</b>	<b>3 (6.67)</b>	0 (0.00)
c.409G>A	<b>1 (50.00)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.44A>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	<b>9 (20.00)</b>	0 (0.00)
c.491C>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	<b>2 (4.44)</b>	0 (0.00)
c.497C>A	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.49A>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	<b>2 (4.44)</b>	0 (0.00)
c.500G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.501C>G	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>3 (20.00)</b>	<b>20 (18.18)</b>	0 (0.00)	<b>1 (33.33)</b>
C.509C>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.50C>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.510C>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (13.33)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.512C>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>3 (2.73)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.531-2A>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)

Variable	Phénotype								
	autre maculopathie, N = 2	choroidopathie, N = 13	CSNB, N = 1	Normal, N = 4	Réticulée, N = 2	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	staphylome, N = 3
c.53G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.53G>C	<b>1 (50.00)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.541G>A	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>4 (3.64)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.544G>C	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.545G>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (6.67)</b>	<b>4 (3.64)</b>	0 (0.00)	<b>1 (33.33)</b>
c.556T>C	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
C.562G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.568G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>3 (6.67)</b>	0 (0.00)
c.568G>T	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>3 (2.73)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.616_624del	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>3 (2.73)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.646del	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.647T>A	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.647T>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.66C>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.736G>T	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.793T>C	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (100.00)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.886A>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>2 (1.82)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.891C>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (6.67)</b>	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	<b>1 (33.33)</b>
c.937-1G>A	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (0.91)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
c.937-2A>G	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>1 (2.22)</b>	0 (0.00)
c.955dup	0 (0.00)	2 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
c.998_999insAGGC	0 (0.00)	<b>1 (7.69)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	<b>6 (5.45)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	0	0	0	1	0	0	0	0	0

## Evolution TI Esterman (N=195 patients)

On réalise un test apparié entre le TI Esterman initial et le TI Esterman final sur la population totale, i.e. N=195 patients.

Variable	Initial, N = 195	Final, N = 195	Variation, N=195	p-value
<b>TI Esterman</b>				<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
Mean (± SD)	50.59 (± 31.61)	60.34 (± 31.82)	9.76 (± 15.98)	
Median (25% ; 75%)	66.00 (16.00 ; 77.00)	78.00 (29.00 ; 84.00)	4.00 (1.00 ; 12.00)	
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 85.00]	[0.00 ; 89.00]	[-17.00 ; 63.00]	
Missing	154	154	154	

<sup>1</sup>Wilcoxon signed rank test with continuity correction

## Descriptif des données des yeux en fonction des phénotypes (N=390 yeux)

Nous avons N=195 patients dans la base de donnée.

Le descriptif réalisé ci-dessous porte sur les deux yeux, on se place donc sur N=390 yeux.

Variable	Phénotype									
	Population, N=300	Autre maculopathie, N = 4	Choroidopathie, N = 26	CSNB, N = 2	Normal, N = 8	Réticulée, N = 4	RP sans pigment, N = 30	RPRC mixte, N = 220	RPS, N = 90	Staphylome, N = 6
<b>AVL en décimal au premier bilan</b>										
Mean (± SD)	0.73 (± 0.30)	0.53 (± 0.21)	0.48 (± 0.32)	1.00 (± 0.00)	1.09 (± 0.18)	0.83 (± 0.10)	0.71 (± 0.29)	0.67 (± 0.29)	0.94 (± 0.20)	0.38 (± 0.20)
Median (25% ; 75%)	0.80 (0.50 ; 1.00)	0.50 (0.45 ; 0.58)	0.50 (0.14 ; 0.70)	1.00 (1.00 ; 1.00)	1.00 (1.00 ; 1.05)	0.85 (0.78 ; 0.90)	0.79 (0.50 ; 1.00)	0.70 (0.50 ; 1.00)	1.00 (1.00 ; 1.00)	0.45 (0.22 ; 0.50)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 1.50]	[0.30 ; 0.80]	[0.00 ; 1.00]	[1.00 ; 1.00]	[1.00 ; 1.50]	[0.70 ; 0.90]	[0.13 ; 1.20]	[0.00 ; 1.20]	[0.02 ; 1.30]	[0.10 ; 0.60]
<b>AVL logmar au premier bilan</b>										
Mean (± SD)	0.23 (± 0.43)	0.31 (± 0.17)	0.63 (± 0.83)	0.00 (± 0.00)	-0.03 (± 0.06)	0.09 (± 0.05)	0.20 (± 0.23)	0.27 (± 0.43)	0.06 (± 0.22)	0.50 (± 0.32)
Median (25% ; 75%)	0.10 (0.00 ; 0.30)	0.30 (0.25 ; 0.36)	0.30 (0.15 ; 0.90)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.00 (-0.02 ; 0.00)	0.07 (0.05 ; 0.11)	0.10 (0.00 ; 0.30)	0.15 (0.00 ; 0.30)	0.00 (0.00 ; 0.00)	0.35 (0.30 ; 0.70)
[Minimum ; Maximum]	[-0.18 ; 3.00]	[0.10 ; 0.52]	[0.00 ; 3.00]	[0.00 ; 0.00]	[-0.18 ; 0.00]	[0.05 ; 0.15]	[-0.08 ; 0.89]	[-0.08 ; 3.00]	[-0.11 ; 1.70]	[0.22 ; 1.00]
<b>AVP en parinaud à 40 cm au premier bilan</b>										
Mean (± SD)	4.12 (± 9.05)	2.75 (± 0.50)	7.25 (± 14.65)	1.50 (± 0.00)	1.75 (± 0.27)	2.00 (± 0.00)	2.65 (± 1.59)	4.75 (± 10.37)	2.87 (± 5.82)	2.42 (± 0.80)
Median (25% ; 75%)	2.00 (2.00 ; 2.50)	3.00 (2.75 ; 3.00)	2.00 (2.00 ; 3.25)	1.50 (1.50 ; 1.50)	1.75 (1.50 ; 2.00)	2.00 (2.00 ; 2.00)	2.00 (2.00 ; 2.50)	2.00 (2.00 ; 2.50)	2.00 (2.00 ; 2.00)	2.00 (2.00 ; 2.38)
[Minimum ; Maximum]	[1.50 ; 100.00]	[2.00 ; 3.00]	[1.50 ; 50.00]	[1.50 ; 1.50]	[1.50 ; 2.00]	[2.00 ; 2.00]	[1.50 ; 8.00]	[1.50 ; 100.00]	[1.50 ; 50.00]	[2.00 ; 4.00]
Missing	32	0	6	0	2	0	4	18	2	0
<b>AVL en décimal au dernier bilan</b>										
Mean (± SD)	0.63 (± 0.33)	0.48 (± 0.05)	0.37 (± 0.32)		1.35 (± 0.21)	0.95 (± 0.07)	0.68 (± 0.29)	0.61 (± 0.33)	0.75 (± 0.30)	0.43 (± 0.09)
Median (25% ; 75%)	0.65 (0.40 ; 1.00)	0.50 (0.48 ; 0.51)	0.30 (0.07 ; 0.68)		1.35 (1.28 ; 1.43)	0.95 (0.93 ; 0.98)	0.75 (0.50 ; 0.90)	0.65 (0.32 ; 0.90)	0.80 (0.50 ; 1.00)	0.45 (0.38 ; 0.50)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 1.50]	[0.40 ; 0.52]	[0.00 ; 0.90]		[1.20 ; 1.50]	[0.90 ; 1.00]	[0.16 ; 1.00]	[0.01 ; 1.20]	[0.01 ; 1.20]	[0.32 ; 0.50]
Missing	182	0	12	2	6	2	12	100	46	2
<b>AVL logmar au dernier bilan</b>										
Mean (± SD)	0.34 (± 0.49)	0.32 (± 0.05)	0.83 (± 0.88)		-0.13 (± 0.07)	0.02 (± 0.03)	0.22 (± 0.26)	0.35 (± 0.47)	0.21 (± 0.40)	0.37 (± 0.09)
Median (25% ; 75%)	0.19 (0.00 ; 0.40)	0.30 (0.30 ; 0.33)	0.55 (0.17 ; 1.19)		-0.13 (-0.15 ; -0.10)	0.02 (0.01 ; 0.03)	0.13 (0.05 ; 0.30)	0.19 (0.05 ; 0.49)	0.10 (0.00 ; 0.30)	0.35 (0.30 ; 0.42)
[Minimum ; Maximum]	[-0.18 ; 3.00]	[0.28 ; 0.40]	[0.05 ; 3.00]		[-0.18 ; -0.08]	[0.00 ; 0.05]	[0.00 ; 0.80]	[-0.08 ; 2.30]	[-0.08 ; 2.30]	[0.30 ; 0.49]
Missing	182	0	12	2	6	2	12	100	46	2
<b>AVP en parinaud à 40 cm au dernier bilan</b>										
Mean (± SD)	5.47 (± 11.72)	3.00 (± 1.41)	11.58 (± 14.29)		1.50 (± 0.00)	2.00 (± 0.00)	3.06 (± 2.41)	6.66 (± 14.44)	2.49 (± 1.22)	2.50 (± 1.00)
Median (25% ; 75%)	2.00 (2.00 ; 4.00)	2.50 (2.00 ; 3.50)	3.50 (2.75 ; 20.00)		1.50 (1.50 ; 1.50)	2.00 (2.00 ; 2.00)	2.00 (2.00 ; 2.00)	2.00 (2.00 ; 4.00)	2.00 (2.00 ; 2.00)	2.00 (2.00 ; 2.50)
[Minimum ; Maximum]	[1.50 ; 100.00]	[2.00 ; 5.00]	[2.00 ; 50.00]		[1.50 ; 1.50]	[2.00 ; 2.00]	[1.50 ; 10.00]	[1.50 ; 100.00]	[1.50 ; 6.00]	[2.00 ; 4.00]
Missing	191	0	14	2	6	2	12	106	47	2
<b>ES équivalent sphérique au premier bilan</b>										
Mean (± SD)	-0.59 (± 2.75)	-1.38 (± 1.05)	-0.81 (± 2.45)	-0.38 (± 0.18)	-1.58 (± 2.46)	0.75 (± 0.46)	0.36 (± 2.00)	-0.72 (± 3.00)	0.14 (± 1.72)	-6.88 (± 1.20)
Median (25% ; 75%)	0.00 (-1.50 ; 0.75)	-1.38 (-2.13 ; -0.63)	-0.38 (-1.31 ; 0.56)	-0.38 (-0.44 ; -0.31)	0.00 (-3.38 ; 0.00)	0.75 (0.44 ; 1.06)	0.75 (-1.19 ; 1.63)	-0.25 (-1.75 ; 0.75)	0.25 (-0.69 ; 1.00)	-7.00 (-7.75 ; -6.63)
[Minimum ; Maximum]	[-13.25 ; 6.00]	[-2.50 ; -0.25]	[-6.00 ; 2.00]	[-0.50 ; -0.25]	[-5.00 ; 0.00]	[0.25 ; 1.25]	[-3.50 ; 3.75]	[-13.25 ; 6.00]	[-3.75 ; 4.50]	[-8.00 ; -4.75]
Missing	131	0	14	0	2	0	12	75	28	0
<b>Vision des couleurs, n (%)</b>										
deuteranomalie	4 (2.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (4.08)	0 (0.00)	0 (0.00)



Phénotype										
Variable	Population, N=300	Autre maculopathie, N = 4	Choroidopathie, N = 26	CSNB, N = 2	Normal, N = 8	Réticulée, N = 4	RP sans pigment, N = 30	RPRC mixte, N = 220	RPS, N = 90	Staphylome, N = 6
Normal	126 (77.30)	1 (25.00)	6 (100.00)	2 (100.00)	4 (100.00)	4 (100.00)	12 (66.67)	74 (75.51)	21 (91.30)	2 (50.00)
protanomalie	1 (0.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.02)	0 (0.00)	0 (0.00)
sans axe	6 (3.68)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (11.11)	2 (2.04)	0 (0.00)	2 (50.00)
tritanomalie	26 (15.95)	3 (75.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (22.22)	17 (17.35)	2 (8.70)	0 (0.00)
Missing	227	0	20	0	4	0	12	122	67	2
<b>Epaisseur fov rétiné</b>										
Mean (± SD)	246.00 (± 94.04)	181.00 (± 17.63)	230.75 (± 104.99)	227.00 (± 1.41)	233.00 (± 9.32)	207.25 (± 30.67)	221.08 (± 31.48)	257.26 (± 113.08)	244.69 (± 43.06)	137.00 (± 42.85)
Median (25% ; 75%)	232.00 (200.50 ; 273.50)	183.00 (168.00 ; 196.00)	259.50 (175.25 ; 301.25)	227.00 (226.50 ; 227.50)	229.00 (227.00 ; 239.25)	202.50 (183.00 ; 226.75)	225.50 (188.50 ; 236.25)	239.00 (197.50 ; 290.50)	245.50 (222.75 ; 261.50)	135.00 (100.00 ; 172.00)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 775.00]	[162.00 ; 196.00]	[0.00 ; 411.00]	[226.00 ; 228.00]	[224.00 ; 247.00]	[180.00 ; 244.00]	[180.00 ; 271.00]	[25.00 ; 775.00]	[113.00 ; 428.00]	[100.00 ; 178.00]
Missing	127	0	6	0	2	0	18	73	26	2
<b>Longueur elipsoïde maculaire en micron</b>										
Mean (± SD)	3 090.92 (± 2 888.76)	5 439.00 (± 5 267.04)	1 645.00 (± 1 751.37)	10 000.00 (± 0.00)	10 000.00 (± 0.00)	10 000.00 (± 0.00)	4 588.58 (± 2 691.12)	2 153.16 (± 2 024.46)	4 277.85 (± 2 991.67)	1 234.00 (± 32.53)
Median (25% ; 75%)	2 230.00 (1 160.00 ; 4 017.00)	5 481.00 (920.00 ; 10 000.00)	1 359.00 (37.50 ; 2 864.50)	10 000.00 (10 000.00 ; 10 000.00)	10 000.00 (10 000.00 ; 10 000.00)	10 000.00 (10 000.00 ; 10 000.00)	3 877.50 (3 028.00 ; 4 769.00)	1 638.50 (877.50 ; 2 997.25)	3 367.00 (1 978.00 ; 5 753.00)	1 234.00 (1 222.50 ; 1 245.50)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 10 000.00]	[794.00 ; 10 000.00]	[0.00 ; 5 285.00]	[10 000.00 ; 10 000.00]	[10 000.00 ; 10 000.00]	[10 000.00 ; 10 000.00]	[2 028.00 ; 10 000.00]	[0.00 ; 10 000.00]	[372.00 ; 10 000.00]	[1 211.00 ; 1 257.00]
Missing	157	0	6	0	4	2	18	92	31	4
<b>Epaisseur 1500 nasal</b>										
Mean (± SD)	308.94 (± 51.21)	280.50 (± 41.40)	272.80 (± 68.93)	377.00 (± 2.83)	347.33 (± 18.69)	310.50 (± 68.59)	317.10 (± 46.81)	308.22 (± 53.48)	315.53 (± 37.01)	334.00 (± 0.00)
Median (25% ; 75%)	315.50 (275.50 ; 344.75)	280.50 (247.50 ; 313.50)	272.00 (231.00 ; 322.75)	377.00 (376.00 ; 378.00)	356.50 (332.75 ; 359.25)	310.50 (286.25 ; 334.75)	319.50 (269.75 ; 356.25)	299.00 (274.75 ; 341.75)	326.50 (290.75 ; 343.00)	334.00 (334.00 ; 334.00)
[Minimum ; Maximum]	[98.00 ; 419.00]	[240.00 ; 321.00]	[98.00 ; 373.00]	[375.00 ; 379.00]	[322.00 ; 364.00]	[262.00 ; 359.00]	[261.00 ; 378.00]	[188.00 ; 419.00]	[228.00 ; 369.00]	[334.00 ; 334.00]
Missing	160	0	6	0	2	2	20	100	26	4
<b>Epaisseur 1500 temporal</b>										
Mean (± SD)	271.94 (± 53.92)	261.00 (± 28.31)	227.20 (± 85.17)	349.50 (± 0.71)	319.50 (± 21.35)	318.50 (± 7.78)	278.70 (± 42.75)	272.17 (± 52.25)	277.06 (± 41.68)	263.00 (± 4.24)
Median (25% ; 75%)	273.00 (238.00 ; 310.00)	258.00 (237.50 ; 281.50)	231.00 (188.25 ; 285.25)	349.50 (349.25 ; 349.75)	326.00 (303.75 ; 332.50)	318.50 (315.75 ; 321.25)	264.50 (242.50 ; 318.25)	261.00 (239.00 ; 304.00)	291.00 (239.50 ; 307.75)	263.00 (261.50 ; 264.50)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 448.00]	[236.00 ; 292.00]	[0.00 ; 349.00]	[349.00 ; 350.00]	[290.00 ; 344.00]	[313.00 ; 324.00]	[231.00 ; 338.00]	[143.00 ; 448.00]	[173.00 ; 361.00]	[260.00 ; 266.00]
Missing	159	0	6	0	2	2	20	99	26	4
<b>Epaisseur 3000 nasal</b>										
Mean (± SD)	253.19 (± 39.96)	241.00 (± 49.30)	240.78 (± 41.27)	322.00 (± 0.00)	310.50 (± 19.00)	316.50 (± 4.95)	234.70 (± 28.18)	254.63 (± 39.81)	247.03 (± 34.77)	312.00
Median (25% ; 75%)	251.00 (226.75 ; 279.25)	239.00 (199.25 ; 280.75)	225.50 (207.25 ; 279.25)	322.00 (322.00 ; 322.00)	316.50 (298.00 ; 323.75)	316.50 (314.75 ; 318.25)	223.00 (215.50 ; 244.25)	251.00 (231.50 ; 275.50)	245.50 (221.25 ; 273.75)	312.00 (312.00 ; 312.00)
[Minimum ; Maximum]	[158.00 ; 410.00]	[197.00 ; 289.00]	[187.00 ; 315.00]	[322.00 ; 322.00]	[282.00 ; 330.00]	[313.00 ; 320.00]	[209.00 ; 286.00]	[158.00 ; 410.00]	[168.00 ; 328.00]	[312.00 ; 312.00]
Missing	166	0	8	0	2	2	20	101	28	5
<b>Epaisseur 3000 temporal</b>										
Mean (± SD)	204.35 (± 35.04)	241.33 (± 3.51)	186.74 (± 43.43)	277.00 (± 0.00)	239.17 (± 15.65)	254.50 (± 2.12)	192.10 (± 17.36)	208.32 (± 33.10)	193.23 (± 30.55)	262.50 (± 6.36)
Median (25% ; 75%)	202.00 (179.00 ; 226.00)	241.00 (239.50 ; 243.00)	178.00 (168.00 ; 209.00)	277.00 (277.00 ; 277.00)	231.50 (228.50 ; 250.25)	254.50 (253.75 ; 255.25)	193.00 (177.50 ; 209.00)	206.00 (188.00 ; 222.00)	184.00 (172.25 ; 219.25)	262.50 (260.25 ; 264.75)
[Minimum ; Maximum]	[103.00 ; 305.00]	[238.00 ; 245.00]	[107.00 ; 305.00]	[277.00 ; 277.00]	[226.00 ; 262.00]	[253.00 ; 256.00]	[168.00 ; 211.00]	[103.00 ; 304.00]	[142.00 ; 255.00]	[258.00 ; 267.00]
Missing	167	1	7	0	2	2	20	103	28	4
<b>Choroïde en retro fov</b>										
Mean (± SD)	242.85 (± 87.95)	134.00 (± 57.35)	169.15 (± 100.64)	341.50 (± 0.71)	328.67 (± 116.39)	236.00 (± 7.07)	309.80 (± 42.52)	236.21 (± 84.82)	263.06 (± 72.52)	298.00 (± 15.56)

Variable	Phénotype									
	Population, N=300	Autre maculopathie, N = 4	Choroidopathie, N = 26	CSNB, N = 2	Normal, N = 8	Réticulée, N = 4	RP sans pigment, N = 30	RPRC mixte, N = 220	RPS, N = 90	Staphylome, N = 6
Median (25% ; 75%)	247.50 (186.75 ; 295.00)	136.00 (87.25 ; 182.75)	155.50 (131.75 ; 227.00)	341.50 (341.25 ; 341.75)	342.50 (231.50 ; 404.00)	236.00 (233.50 ; 238.50)	313.50 (288.25 ; 331.25)	239.00 (186.00 ; 274.25)	275.00 (239.50 ; 303.50)	298.00 (292.50 ; 303.50)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 484.00]	[79.00 ; 185.00]	[0.00 ; 388.00]	[341.00 ; 342.00]	[190.00 ; 478.00]	[231.00 ; 241.00]	[231.00 ; 384.00]	[0.00 ; 484.00]	[81.00 ; 442.00]	[287.00 ; 309.00]
Missing	150	0	6	0	2	2	20	90	26	4
<b>ERG scot, n (%)</b>										
A	56 (17.72)	1 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (25.00)	2 (50.00)	8 (26.67)	11 (6.47)	32 (45.71)	0 (0.00)
N	22 (6.96)	0 (0.00)	2 (9.09)	0 (0.00)	6 (75.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (2.35)	10 (14.29)	0 (0.00)
P	189 (59.81)	2 (50.00)	18 (81.82)	2 (100.00)	0 (0.00)	2 (50.00)	18 (60.00)	131 (77.06)	10 (14.29)	6 (100.00)
TA	49 (15.51)	1 (25.00)	2 (9.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (13.33)	24 (14.12)	18 (25.71)	0 (0.00)
Missing	74	0	4	0	0	0	0	50	20	0
<b>ERG photopique, n (%)</b>										
A	83 (26.10)	3 (75.00)	4 (18.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (26.67)	28 (16.47)	40 (55.56)	0 (0.00)
N	45 (14.15)	1 (25.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	8 (100.00)	2 (50.00)	4 (13.33)	4 (2.35)	24 (33.33)	0 (0.00)
P	117 (36.79)	0 (0.00)	14 (63.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (20.00)	91 (53.53)	4 (5.56)	2 (33.33)
TA	73 (22.96)	0 (0.00)	4 (18.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (50.00)	12 (40.00)	47 (27.65)	4 (5.56)	4 (66.67)
Missing	72	0	4	0	0	0	0	50	18	0
<b>EOG, n (%)</b>										
A	13 (54.17)					0 (0.00)	1 (50.00)	3 (30.00)	9 (90.00)	
N	4 (16.67)					2 (100.00)	0 (0.00)	2 (20.00)	0 (0.00)	
P	7 (29.17)					0 (0.00)	1 (50.00)	5 (50.00)	1 (10.00)	
Missing	366	4	26	2	8	2	28	210	80	6

## Comparaison des données des yeux en fonction des phénotypes (N=366 yeux)

Nous avons N=183 patients dans la base de donnée.

Le descriptif réalisé ci-dessous porte sur les deux yeux, on se place donc sur N=366 yeux.

Variable	Phénotype				
	Population	Choroidopathie, N = 26	RP sans pigment, N = 30	RPRC mixte, N = 220	RPS, N = 90
AVL en décimal au premier bilan					

Variable	Population	Phénotype			
		Choroidopathie, N = 26	RP sans pigment, N = 30	RPRC mixte, N = 220	RPS, N = 90
Mean (± SD)	0.73 (± 0.30)	0.48 (± 0.32)	0.71 (± 0.29)	0.67 (± 0.29)	0.94 (± 0.20)
Median (25% ; 75%)	0.80 (0.50 ; 1.00)	0.50 (0.14 ; 0.70)	0.79 (0.50 ; 1.00)	0.70 (0.50 ; 1.00)	1.00 (1.00 ; 1.00)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 1.30]	[0.00 ; 1.00]	[0.13 ; 1.20]	[0.00 ; 1.20]	[0.02 ; 1.30]
<b>AVL logmar au premier bilan</b>					
Mean (± SD)	0.24 (± 0.44)	0.63 (± 0.83)	0.20 (± 0.23)	0.27 (± 0.43)	0.06 (± 0.22)
Median (25% ; 75%)	0.10 (0.00 ; 0.30)	0.30 (0.15 ; 0.90)	0.10 (0.00 ; 0.30)	0.15 (0.00 ; 0.30)	0.00 (0.00 ; 0.00)
[Minimum ; Maximum]	[-0.11 ; 3.00]	[0.00 ; 3.00]	[-0.08 ; 0.89]	[-0.08 ; 3.00]	[-0.11 ; 1.70]
<b>AVP en parinaud à 40 cm au premier bilan</b>					
Mean (± SD)	4.25 (± 9.33)	7.25 (± 14.65)	2.65 (± 1.59)	4.75 (± 10.37)	2.87 (± 5.82)
Median (25% ; 75%)	2.00 (2.00 ; 2.50)	2.00 (2.00 ; 3.25)	2.00 (2.00 ; 2.50)	2.00 (2.00 ; 2.50)	2.00 (2.00 ; 2.00)
[Minimum ; Maximum]	[1.50 ; 100.00]	[1.50 ; 50.00]	[1.50 ; 8.00]	[1.50 ; 100.00]	[1.50 ; 50.00]
Missing	30	6	4	18	2
<b>AVL en décimal au dernier bilan</b>					
Mean (± SD)	0.63 (± 0.33)	0.37 (± 0.32)	0.68 (± 0.29)	0.61 (± 0.33)	0.75 (± 0.30)
Median (25% ; 75%)	0.69 (0.40 ; 1.00)	0.30 (0.07 ; 0.68)	0.75 (0.50 ; 0.90)	0.65 (0.32 ; 0.90)	0.80 (0.50 ; 1.00)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 1.20]	[0.00 ; 0.90]	[0.16 ; 1.00]	[0.01 ; 1.20]	[0.01 ; 1.20]
Missing	170	12	12	100	46
<b>AVL logmar au dernier bilan</b>					
Mean (± SD)	0.34 (± 0.50)	0.83 (± 0.88)	0.22 (± 0.26)	0.35 (± 0.47)	0.21 (± 0.40)
Median (25% ; 75%)	0.16 (0.00 ; 0.40)	0.55 (0.17 ; 1.19)	0.13 (0.05 ; 0.30)	0.19 (0.05 ; 0.49)	0.10 (0.00 ; 0.30)
[Minimum ; Maximum]	[-0.08 ; 3.00]	[0.05 ; 3.00]	[0.00 ; 0.80]	[-0.08 ; 2.30]	[-0.08 ; 2.30]
Missing	170	12	12	100	46
<b>AVP en parinaud à 40 cm au dernier bilan</b>					
Mean (± SD)	5.67 (± 12.06)	11.58 (± 14.29)	3.06 (± 2.41)	6.66 (± 14.44)	2.49 (± 1.22)
Median (25% ; 75%)	2.00 (2.00 ; 4.00)	3.50 (2.75 ; 20.00)	2.00 (2.00 ; 2.00)	2.00 (2.00 ; 4.00)	2.00 (2.00 ; 2.00)
[Minimum ; Maximum]	[1.50 ; 100.00]	[2.00 ; 50.00]	[1.50 ; 10.00]	[1.50 ; 100.00]	[1.50 ; 6.00]
Missing	179	14	12	106	47
<b>ES équivalent sphérique au premier bilan</b>					
Mean (± SD)	-0.42 (± 2.65)	-0.81 (± 2.45)	0.36 (± 2.00)	-0.72 (± 3.00)	0.14 (± 1.72)
Median (25% ; 75%)	0.00 (-1.50 ; 1.00)	-0.38 (-1.31 ; 0.56)	0.75 (-1.19 ; 1.63)	-0.25 (-1.75 ; 0.75)	0.25 (-0.69 ; 1.00)
[Minimum ; Maximum]	[-13.25 ; 6.00]	[-6.00 ; 2.00]	[-3.50 ; 3.75]	[-13.25 ; 6.00]	[-3.75 ; 4.50]
Missing	129	14	12	75	28
<b>Vision des couleurs, n (%)</b>					
deuteranomalie	4 (2.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (4.08)	0 (0.00)
Normal	113 (77.93)	6 (100.00)	12 (66.67)	74 (75.51)	21 (91.30)
protanomalie	1 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.02)	0 (0.00)
sans axe	4 (2.76)	0 (0.00)	2 (11.11)	2 (2.04)	0 (0.00)
tritanomalie	23 (15.86)	0 (0.00)	4 (22.22)	17 (17.35)	2 (8.70)
Missing	221	20	12	122	67
<b>Epaisseur fov rétine</b>					
Mean (± SD)	249.98 (± 96.02)	230.75 (± 104.99)	221.08 (± 31.48)	257.26 (± 113.08)	244.69 (± 43.06)
Median (25% ; 75%)	241.00 (205.00 ; 279.50)	259.50 (175.25 ; 301.25)	225.50 (188.50 ; 236.25)	239.00 (197.50 ; 290.50)	245.50 (222.75 ; 261.50)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 775.00]	[0.00 ; 411.00]	[180.00 ; 271.00]	[25.00 ; 775.00]	[113.00 ; 428.00]
Missing	123	6	18	73	26
<b>Longueur ellipse maculaire en micron</b>					
Mean (± SD)	2 812.61 (± 2 556.69)	1 645.00 (± 1 751.37)	4 588.58 (± 2 691.12)	2 153.16 (± 2 024.46)	4 277.85 (± 2 991.67)
Median (25% ; 75%)	2 146.00 (1 128.50 ; 3 796.00)	1 359.00 (37.50 ; 2 864.50)	3 877.50 (3 028.00 ; 4 769.00)	1 638.50 (877.50 ; 2 997.25)	3 367.00 (1 978.00 ; 5 753.00)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 10 000.00]	[0.00 ; 5 285.00]	[2 028.00 ; 10 000.00]	[0.00 ; 10 000.00]	[372.00 ; 10 000.00]
Missing	147	6	18	92	31

		Phénotype			
Variable	Population	Choroidopathie, N = 26	RP sans pigment, N = 30	RPRC mixte, N = 220	RPS, N = 90
Epaisseur 1500 nasal					
Mean (± SD)	307.51 (± 51.54)	272.80 (± 68.93)	317.10 (± 46.81)	308.22 (± 53.48)	315.53 (± 37.01)
Median (25% ; 75%)	310.50 (274.25 ; 342.75)	272.00 (231.00 ; 322.75)	319.50 (269.75 ; 356.25)	299.00 (274.75 ; 341.75)	326.50 (290.75 ; 343.00)
[Minimum ; Maximum]	[98.00 ; 419.00]	[98.00 ; 373.00]	[261.00 ; 378.00]	[188.00 ; 419.00]	[228.00 ; 369.00]
Missing	152	6	20	100	26
Epaisseur 1500 temporal					
Mean (± SD)	269.74 (± 54.36)	227.20 (± 85.17)	278.70 (± 42.75)	272.17 (± 52.25)	277.06 (± 41.68)
Median (25% ; 75%)	267.00 (237.50 ; 305.50)	231.00 (188.25 ; 285.25)	264.50 (242.50 ; 318.25)	261.00 (239.00 ; 304.00)	291.00 (239.50 ; 307.75)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 448.00]	[0.00 ; 349.00]	[231.00 ; 338.00]	[143.00 ; 448.00]	[173.00 ; 361.00]
Missing	151	6	20	99	26
Epaisseur 3000 nasal					
Mean (± SD)	250.23 (± 38.22)	240.78 (± 41.27)	234.70 (± 28.18)	254.63 (± 39.81)	247.03 (± 34.77)
Median (25% ; 75%)	248.00 (225.00 ; 275.00)	225.50 (207.25 ; 279.25)	223.00 (215.50 ; 244.25)	251.00 (231.50 ; 275.50)	245.50 (221.25 ; 273.75)
[Minimum ; Maximum]	[158.00 ; 410.00]	[187.00 ; 315.00]	[209.00 ; 286.00]	[158.00 ; 410.00]	[168.00 ; 328.00]
Missing	157	8	20	101	28
Epaisseur 3000 temporal					
Mean (± SD)	201.07 (± 33.72)	186.74 (± 43.43)	192.10 (± 17.36)	208.32 (± 33.10)	193.23 (± 30.55)
Median (25% ; 75%)	196.50 (178.00 ; 220.00)	178.00 (168.00 ; 209.00)	193.00 (177.50 ; 209.00)	206.00 (188.00 ; 222.00)	184.00 (172.25 ; 219.25)
[Minimum ; Maximum]	[103.00 ; 305.00]	[107.00 ; 305.00]	[168.00 ; 211.00]	[103.00 ; 304.00]	[142.00 ; 255.00]
Missing	158	7	20	103	28
Choroïde en retro fov					
Mean (± SD)	241.18 (± 86.09)	169.15 (± 100.64)	309.80 (± 42.52)	236.21 (± 84.82)	263.06 (± 72.52)
Median (25% ; 75%)	247.50 (186.75 ; 292.00)	155.50 (131.75 ; 227.00)	313.50 (288.25 ; 331.25)	239.00 (186.00 ; 274.25)	275.00 (239.50 ; 303.50)
[Minimum ; Maximum]	[0.00 ; 484.00]	[0.00 ; 388.00]	[231.00 ; 384.00]	[0.00 ; 484.00]	[81.00 ; 442.00]
Missing	142	6	20	90	26
ERG scot, n (%)					
A	51 (17.47)	0 (0.00)	8 (26.67)	11 (6.47)	32 (45.71)
N	16 (5.48)	2 (9.09)	0 (0.00)	4 (2.35)	10 (14.29)
P	177 (60.62)	18 (81.82)	18 (60.00)	131 (77.06)	10 (14.29)
TA	48 (16.44)	2 (9.09)	4 (13.33)	24 (14.12)	18 (25.71)
Missing	74	4	0	50	20
ERG photopique, n (%)					
A	80 (27.21)	4 (18.18)	8 (26.67)	28 (16.47)	40 (55.56)
N	32 (10.88)	0 (0.00)	4 (13.33)	4 (2.35)	24 (33.33)
P	115 (39.12)	14 (63.64)	6 (20.00)	91 (53.53)	4 (5.56)
TA	67 (22.79)	4 (18.18)	12 (40.00)	47 (27.65)	4 (5.56)
Missing	72	4	0	50	18
EOG, n (%)					
A	13 (59.09)		1 (50.00)	3 (30.00)	9 (90.00)
N	2 (9.09)		0 (0.00)	2 (20.00)	0 (0.00)
P	7 (31.82)		1 (50.00)	5 (50.00)	1 (10.00)
Missing	344	26	28	210	80

## Modèles linéaires mixtes (N=366 yeux)

L'ensemble des modèles mixtes ci-dessus sont réalisés sur les 183 patients, nous avons donc N=366 données.

### Outcome : acuité visuelle (AVL) en décimal

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour expliquer l'acuité visuelle (en décimale). Les effets fixes entrés dans le modèle sont le temps (initial et final), le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte), l'interaction entre le temps et le phénotype et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Temps	Final (référence=initial)	-0.0907	0.0209	<b>&lt;0.001</b>	-
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-0.1911	0.0791	0.0166	<b>0.0249</b>
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	0.0385	0.0742	0.6043	0.6043
	RPS (référence = RPRC mixte)	0.2635	0.0477	<0.001	<b>&lt;0.001</b>
Temps*Phénotype	Final * Choroidopathie	-0.0648	0.0645	0.3156	0.3156
	Final * RP sans pigment	0.1113	0.0579	0.0553	0.1659
	Final * RPS	-0.0534	0.0402	0.1847	0.2771

Globalement, l'acuité visuelle (AV) diminue significativement en moyenne de 0.0907 décimales entre le temps initial et le temps final ( $p<0.001$ ).

Les patients atteints de choroidopathie ont une AV en moyenne plus faible de 0.1911 décimales que ceux avec le phénotype RPRC mixte ( $p=0.0249$ ). Pour les patients avec le phénotype RP sans pigment, l'AV ne diffère pas significativement par rapport à RPRC mixte ( $p=0.6043$ ). Les patients dont le phénotype est RPS ont une AV en moyenne plus haute de 0.2635 décimales par rapport au phénotype RPRC mixte ( $p<0.001$ ).

L'évolution au cours du temps ne varie pas entre les phénotypes (interaction temps x phénotype)

### Outcome : acuité visuelle (AV) en logmar

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour expliquer l'acuité visuelle (en logmar). Les effets fixes entrés dans le modèle sont le temps (initial et final), le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte), l'interaction entre le temps et le phénotype et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Temps	Final (référence=initial)	0.1394	0.0374	<b>0.0002</b>	-
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	0.3564	0.1192	0.0032	<b>0.0495</b>
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	-0.0731	0.1119	0.5145	0.5145
	RPS (référence = RPRC mixte)	-0.2142	0.0719	0.0033	<b>0.0050</b>
Temps*Phénotype	Final * Choroidopathie	0.2932	0.1155	0.0116	<b>0.0350</b>
	Final * RP sans pigment	-0.1469	0.1038	0.1577	0.2366
	Final * RPS	0.0099	0.0719	0.8909	0.8909

Globalement, l'acuité visuelle en logmar augmente significativement en moyenne de 0.1394 logmar entre le temps initial et le temps final ( $p=0.0002$ ).

Les patients dont le phénotype est choroidopathie ont une AV en moyenne plus haute de 0.3564 logmar que ceux avec le phénotype RPRC mixte ( $p=0.0495$ ). Pour les patients avec le phénotype RP sans pigment, l'AV ne diffère pas significativement par rapport à RPRC mixte ( $p=0.5145$ ). Les patients dont le phénotype est RPS ont une AV en moyenne plus basse de 0.2142 logmar par rapport au phénotype RPRC mixte ( $p=0.0050$ ).

La variation de l'AV pour le phénotype Choroidopathie est en moyenne plus haute de 0.2932 logmar ( $p=0.0350$ ) par rapport à RPRC mixte, mais ne change pas significativement pour les autres phénotypes ( $p=0.2366$  et 0.8909 pour RP sans pigment et RPS respectivement).

### Outcome : équivalent sphérique (ES)

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour expliquer l'équivalent sphérique. Le seul effet fixe entré dans le modèle est le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte) et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-0.0869	1.1025	0.9373	0.9373
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	1.0867	0.9172	0.2385	0.3578
	RPS (référence = RPRC mixte)	0.8668	0.5566	0.1221	0.3578

Il n'y a aucune différence significative sur l'équivalent sphérique entre les phénotypes.

### Outcome : épaisseur fov rétiné

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour expliquer l'épaisseur fov rétiné. Le seul effet fixe entré dans le modèle est le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte) et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-28.04	32.22	0.386	0.487
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	-37.70	40.60	0.355	0.487
	RPS (référence = RPRC mixte)	-14.10	20.21	0.487	0.487

Il n'y a aucune différence significative sur l'épaisseur fov rétiné entre les phénotypes.

### Outcome : longueur elipsoide maculaire en micron

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour expliquer la longueur elipsoide maculaire en micron. Le seul effet fixe entré dans le modèle est le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte) et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-506.5	801.9	0.5290	0.5290
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	2437.1	1007.6	0.0173	<b>0.0260</b>
	RPS (référence = RPRC mixte)	2219.3	520.5	<0.001	<0.001

Pour les patients avec le phénotype choroidopathie, la longueur elipsoide maculaire ne diffère pas significativement par rapport à RPRC mixte ( $p=0.5290$ ). Les patients dont le phénotype est RP sans pigment ont une longueur elipsoide maculaire en moyenne plus haute de 2437.1 micron que ceux avec le phénotype RPRC mixte ( $p=0.0260$ ). Les patients dont le phénotype est RPS ont une longueur elipsoide maculaire en moyenne plus haute de 2219.3 micron par rapport au phénotype RPRC mixte ( $p<0.001$ ).

### Outcome : épaisseur 1500 nasal

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour expliquer l'épaisseur 1500 nasal. Le seul effet fixe entré dans le modèle est le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte) et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-36.77	16.845	0.0313	<b>0.0390</b>
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	7.53	22.977	0.7438	0.7438
	RPS (référence = RPRC mixte)	5.961	10.765	0.5809	0.7438

Les patients dont le phénotype est choroidopathie ont une épaisseur 1500 nasal en moyenne plus basse de 36.77 que ceux avec le phénotype RPRC mixte ( $p=0.0390$ ). Pour les patients avec le phénotype RP sans pigment et RPS, l'épaisseur 1500 nasal ne diffère pas significativement par rapport à RPRC mixte.

### Outcome : épaisseur 1500 temporal

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour l'épaisseur 1500 temporal. Le seul effet fixe entré dans le modèle est le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte) et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-45.805	17.691	0.011	<b>0.033</b>
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	5.695	24.132	0.814	0.814
	RPS (référence = RPRC mixte)	4.057	11.303	0.720	0.814

Les patients dont le phénotype est choroidopathie ont une épaisseur 1500 temporal en moyenne plus basse de 45.805 que ceux avec le phénotype RPRC mixte ( $p=0.033$ ). Pour les patients avec le phénotype RP sans pigment et RPS, l'épaisseur 1500 temporal ne diffère pas significativement par rapport à RPRC mixte.

#### Outcome : épaisseur 3000 nasal

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour l'épaisseur 3000 nasal. Le seul effet fixe entré dans le modèle est le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte) et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-14.115	12.569	0.264	0.313
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	-20.193	16.376	0.220	0.313
	RPS (référence = RPRC mixte)	-7.860	7.760	0.313	0.313

Il n'y a aucune différence significative sur l'épaisseur 3000 nasal entre les phénotypes.

#### Outcome : épaisseur 3000 temporal

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour l'épaisseur 3000 temporal. Le seul effet fixe entré dans le modèle est le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte) et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-19.593	10.908	0.0754	0.1410
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	-15.793	14.808	0.2887	0.2887
	RPS (référence = RPRC mixte)	-14.667	7.028	0.0394	0.1410

Il n'y a aucune différence significative sur l'épaisseur 3000 temporal entre les phénotypes.

#### Outcome : choroïde en retro fov

Un modèle linéaire mixte est réalisé pour la choroïde en rétro fov. Le seul effet fixe entré dans le modèle est le phénotype (choroidopathie, RP sans pigment, RPS et RPRC mixte) et un effet aléatoire sujet.

Variable	Effet	Estimation	SD	p-value	p-value corrigée
Phénotype	Choroidopathie (référence = RPRC mixte)	-70.761	27.291	0.0108	<b>0.0324</b>
	RP sans pigment (référence = RPRC mixte)	69.889	37.316	0.0638	0.0957
	RPS (référence = RPRC mixte)	23.151	17.306	0.1838	0.1838

Les patients dont le phénotype est choroidopathie ont une choroïde en moyenne plus basse de 70.761 que ceux avec le phénotype RPRC mixte ( $p=0.0324$ ). Pour les patients avec le phénotype RP sans pigment et RPS, la choroïde ne diffère pas significativement par rapport à RPRC mixte.

### Croisement ERG Scot (OD) et phénotype (N=183 patients)

Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
<b>ERG scot OD, n (%)</b>						<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
A	25 (17.12)	0 (0.00)	4 (26.67)	5 (5.88)	16 (45.71)	
N	8 (5.48)	1 (9.09)	0 (0.00)	2 (2.35)	5 (14.29)	
P	89 (60.96)	9 (81.82)	9 (60.00)	66 (77.65)	5 (14.29)	



Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
TA	24 (16.44)	1 (9.09)	2 (13.33)	12 (14.12)	9 (25.71)	
Missing	37	2	0	25	10	

<sup>1</sup>Fisher's Exact Test

### Tests multiples avec correction FDR

Variable	Modalite1	Modalite2	Test	Pvalue corrigée
ERG scot OD	choroidopathie	RP sans pigment	Fisher	0.224
ERG scot OD	choroidopathie	RPRC mixte	Fisher	0.600
ERG scot OD	choroidopathie	RPS	Fisher	0.001
ERG scot OD	RP sans pigment	RPRC mixte	Fisher	0.114
ERG scot OD	RP sans pigment	RPS	Fisher	0.024
ERG scot OD	RPRC mixte	RPS	Fisher	0.001

## Croisement ERG Photopique (OD) et phénotype (N=183 patients)

Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
<b>ERG OD photopique, n (%)</b>						<b>&lt;0.001<sup>1</sup></b>
A	39 (26.53)	2 (18.18)	4 (26.67)	13 (15.29)	20 (55.56)	
N	16 (10.88)	0 (0.00)	2 (13.33)	2 (2.35)	12 (33.33)	
P	58 (39.46)	7 (63.64)	3 (20.00)	46 (54.12)	2 (5.56)	
TA	34 (23.13)	2 (18.18)	6 (40.00)	24 (28.24)	2 (5.56)	
Missing	36	2	0	25	9	

<sup>1</sup>Fisher's Exact Test

### Tests multiples avec correction FDR

Variable	Modalite1	Modalite2	Test	Pvalue corrigée
ERG OD photopique	choroidopathie	RP sans pigment	Fisher	0.199
ERG OD photopique	choroidopathie	RPRC mixte	Fisher	0.865
ERG OD photopique	choroidopathie	RPS	Fisher	0.001
ERG OD photopique	RP sans pigment	RPRC mixte	Fisher	0.043
ERG OD photopique	RP sans pigment	RPS	Fisher	0.007
ERG OD photopique	RPRC mixte	RPS	Fisher	0.001

## Croisement EOG (OD) et phénotype (N=183 patients)

Variable	Phénotype					p-value
	Population, N=183	Choroidopathie, N = 13	RP sans pigment, N = 15	RPRC mixte, N = 110	RPS, N = 45	
<b>EOG OD, n (%)</b>						<b>0.390<sup>1</sup></b>
A	6 (54.55)		0 (0.00)	2 (40.00)	4 (80.00)	
N	1 (9.09)		0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)	
P	4 (36.36)		1 (100.00)	2 (40.00)	1 (20.00)	
Missing	172	13	14	105	40	

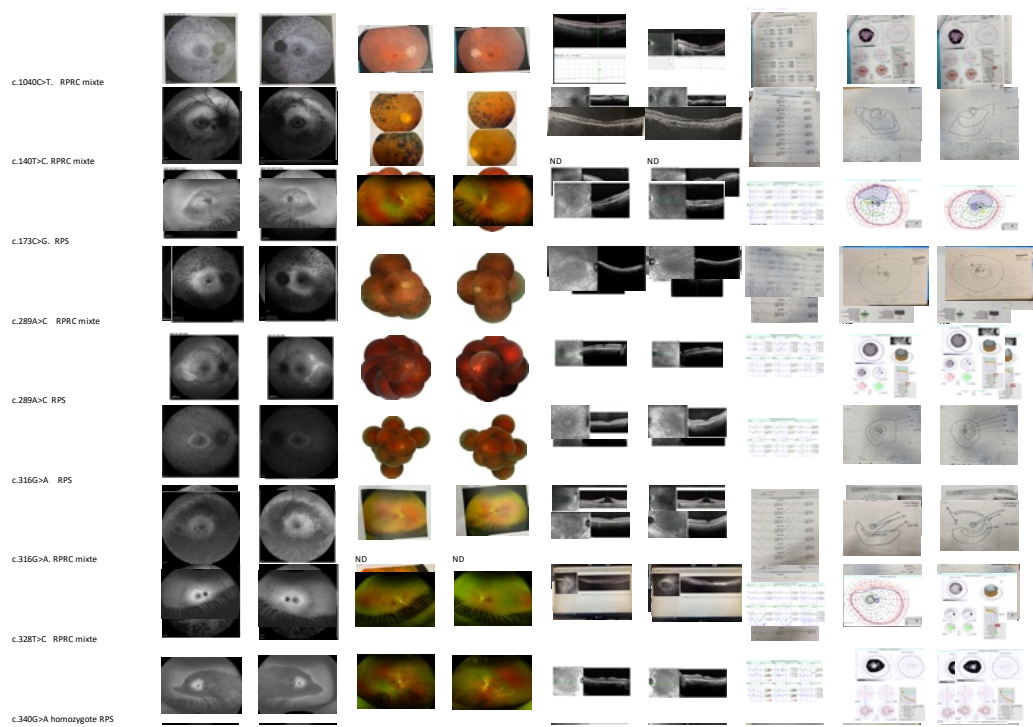
<sup>1</sup>Fisher's Exact Test

# Annexe 4 TABLEAU ICONOGRAPHIES DE 99 PATIENTS DE LA COHORTE

phénotype N Normal, RPRC mixte, RPCR, RPS (RPS sectorielle), RP sans pigment, maculopathie, pseudo vit, fundus albipunctatus (points blanc-journe radiaire), CSNB (hémi-rétinopathie), staphylome, autre								
	AF OD (le plus récent)	AF OG	FG OD (le plus récent)	FG OG	OCT OD (le plus récent)	OCT OG	ERG le plus récent	CV OD périphérique ou CV OG périphérique ou complet
c.289A>C RPS								
c.501C>G RP sans pigment								
c.[164A>G; 251T>C] RPRC mixte								
c.[164A>G; 251T>C] RPCR mixte								
c.[164A>G; 251T>C] RPS								
c.[164A>G; 251T>C] RPCR mixte								
c.[164A>G; 251T>C] RPS								
c.1028G>A RPCR mixte								

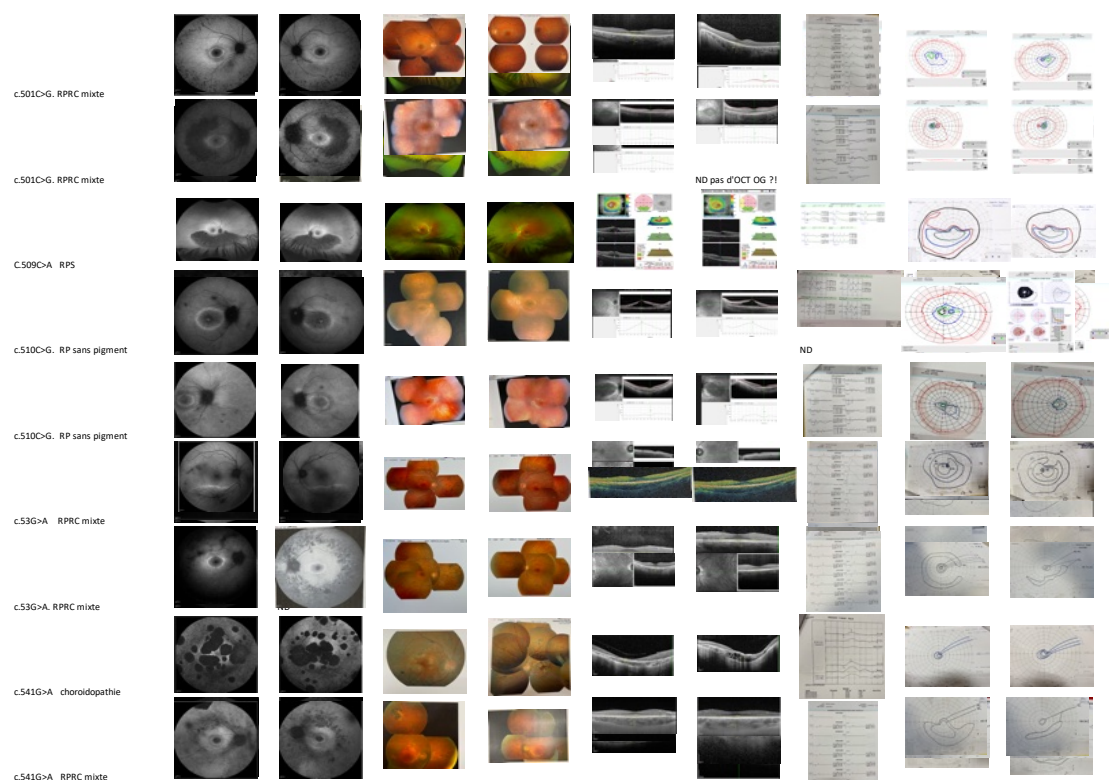
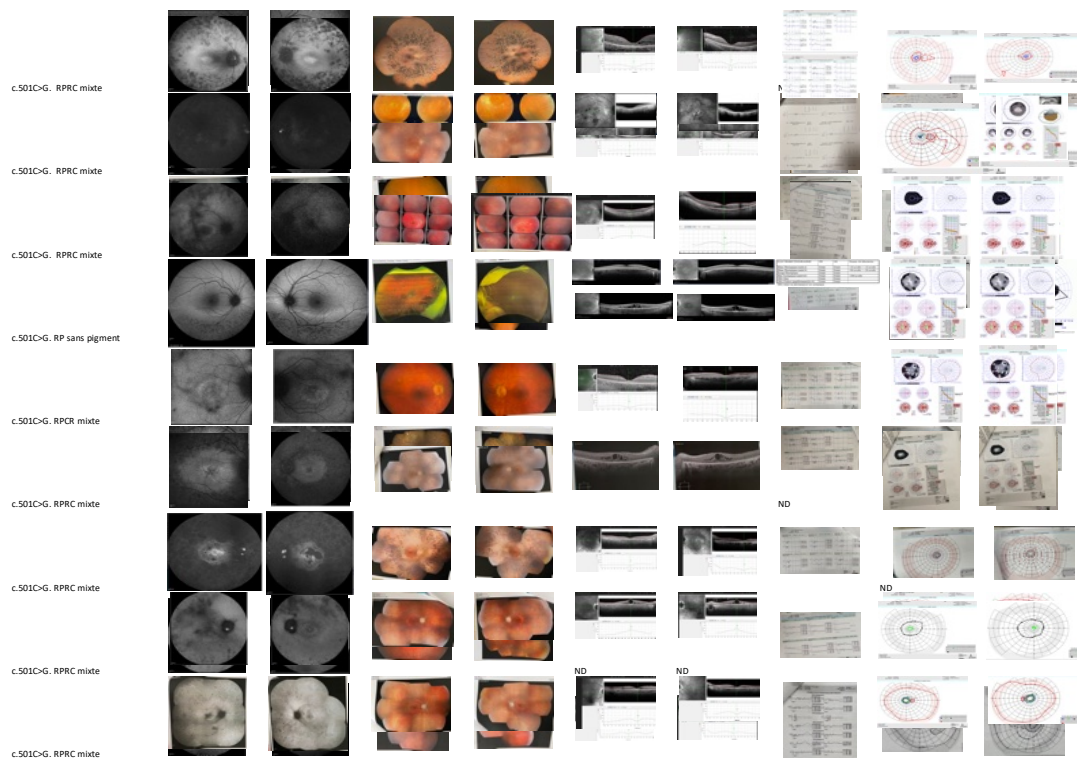
RELIRE E2E OUR LECTEUR H1 HRE

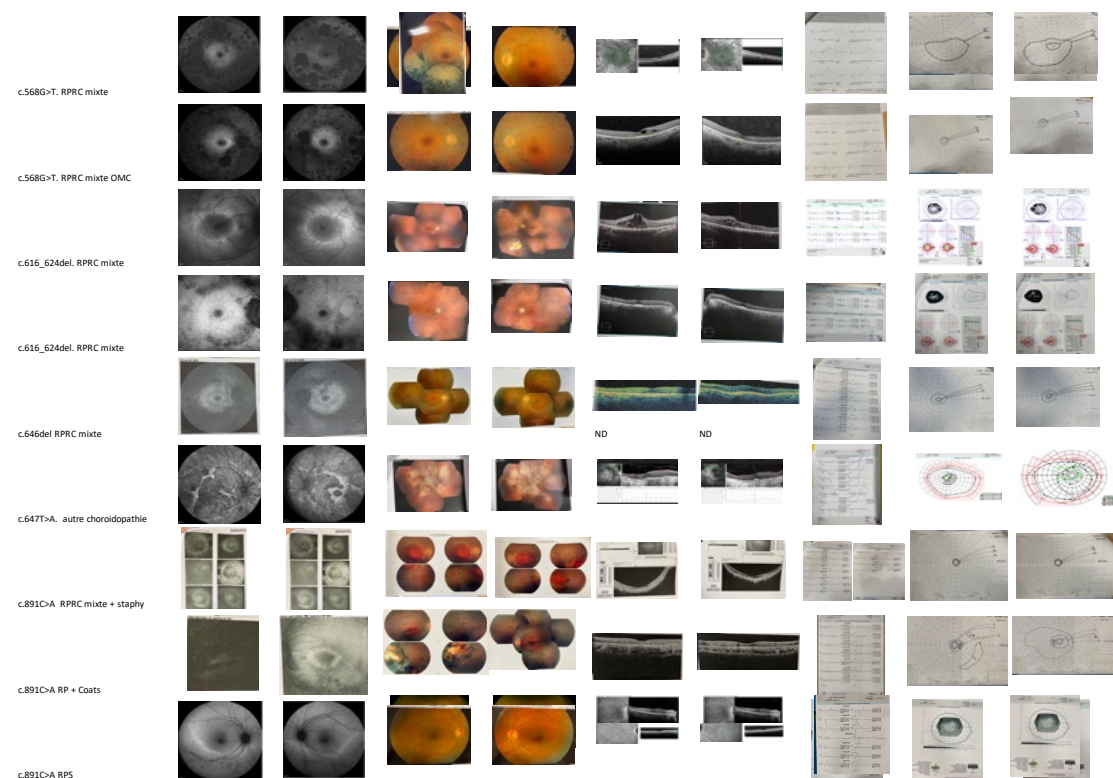
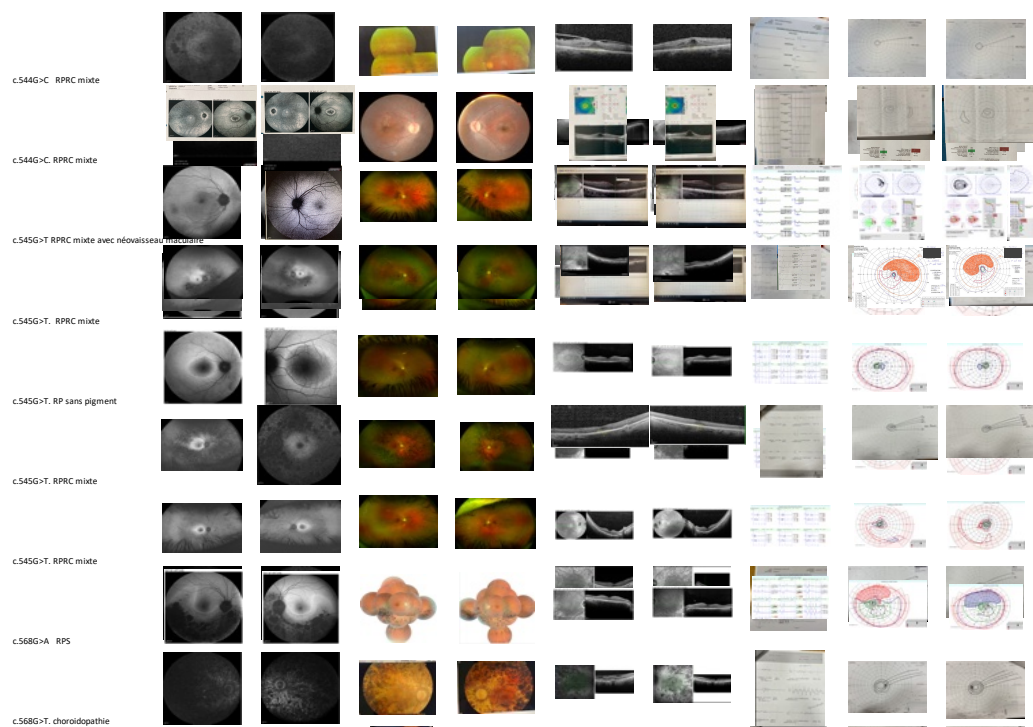
c.1028G>A RPS								
c.1028G>A Normal								
c.1028G>A RP sans pigment								
c.1028G>A RP sans pigment								
c.1032G>C dystrophie réticulée								
c.1039C>T RP sans pigment								
c.1039C>T RPCR mixte								
c.1039C>T choroidopathie								
c.1040C>T RPCR mixte								











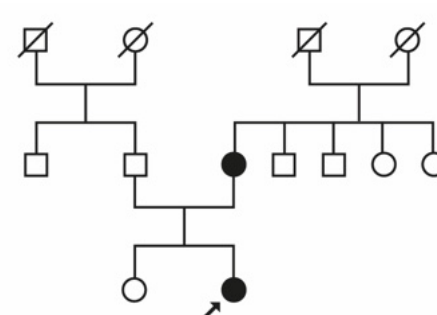
c.891C>A, RP sans pigment									
c.937-1G>A, RPRC mixte									
c.955dup autre choroidopathie									
c.955dup choroidopathie									
c.998_999insAGGC, RPRC mixte									
c.998_999insAGGC, RPRC mixte									
maculopathie									
p.Arg135Trp RPRC mixte									
RPRC mixte									




# Annexe 5 FICHES DES PHÉNOTYPES RARE OU ATYPIQUES

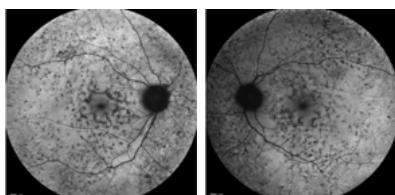
## Choroïdopathie ponctuée

OD		OG
-0,25	ES	-0,5
10/10 <sup>e</sup> P2	AV	10/10 <sup>e</sup> P2

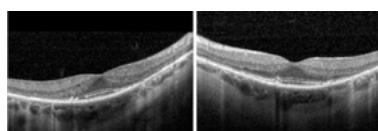


 Mme L. 51 ans

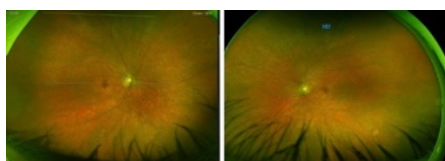
- AF



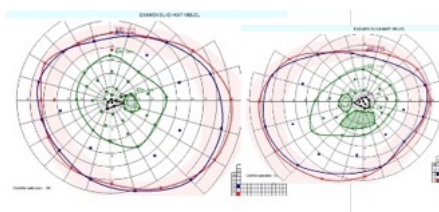
- OCT



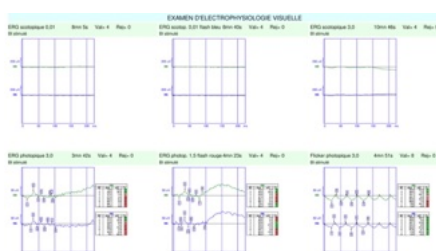
- FO



- CV



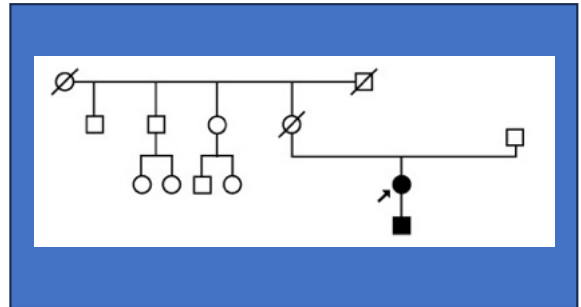
- ERG



« Sanger petit panel 18 gènes, Variant hétérozygote c.955dup, p.(Thr319Asnfs\*12) exon 5 RHO  
Variant non décrit dans la littérature. Cause vraisemblable de la rétinopathie »

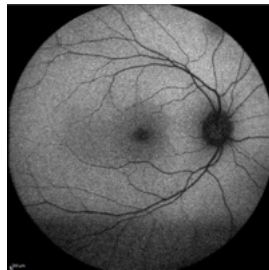
## RHO CSNB

OD		OG
-0,75	ES	-0,25
10/10 <sup>e</sup> P1,5	AV	10/10 <sup>e</sup> P1,5

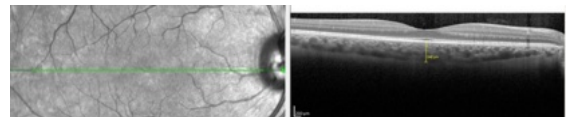


Mme B. 37 ans

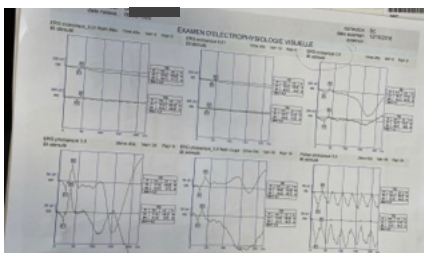
- AF



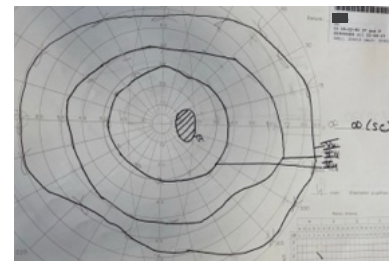
- OCT



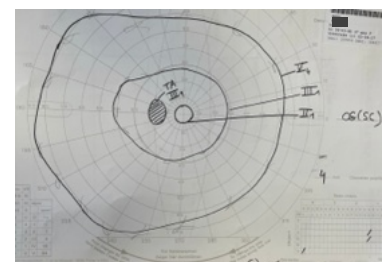
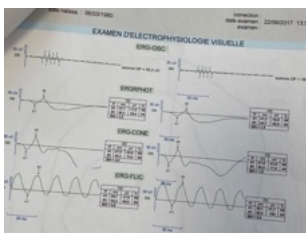
- ERG 



- CV



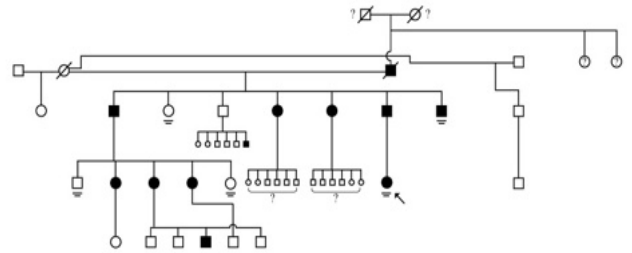
- ERG 



Mutation c.793T>C p.Trp265Arg Exon 4  
héméralopie essentielle de transmission autosomique dominante probable (fils probablement atteint), RHO a donc été séquencé directement en première intention par Sanger.

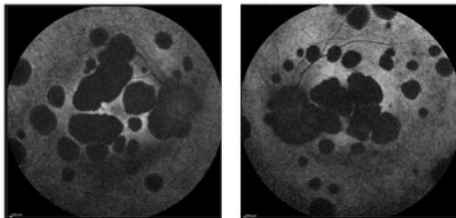
## RHO Choroïdopathie

OD		OG
+0,75	ES	-0,75
2/10 P4	AV	0,2/10 P10

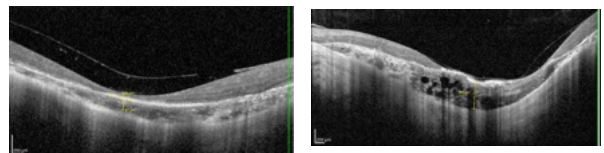


Mme G. 34 ans

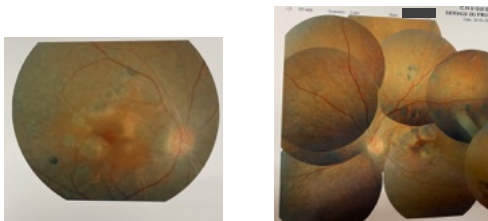
- AF



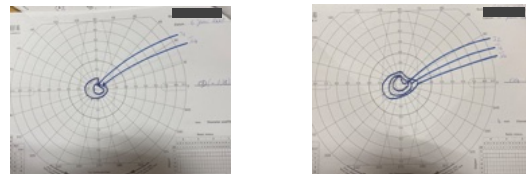
- OCT



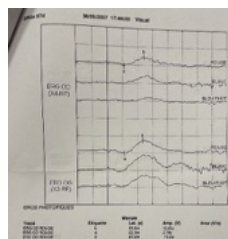
- FO



- CV



- ERG

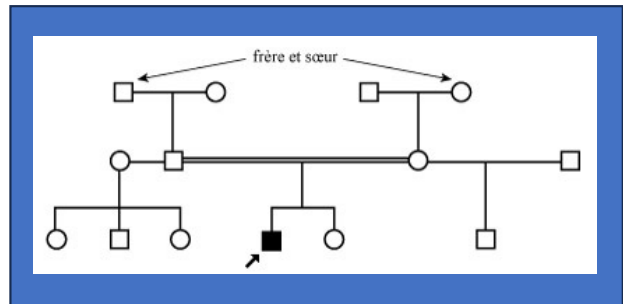


Mutation : **c.541G>A p.(Glu181Lys) exon 3**

Il s'agit d'une patiente incluse dans le PHRC adRP, il y a eu pour elle un criblage par Sanger des 10 gènes les plus fréquemment mutés de l'époque (2013)

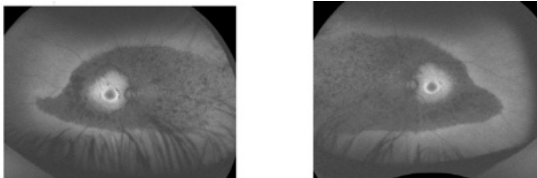
## RHO AR

OD		OG
2,5	ES	3
10/10 P2	AV	10/10 P2

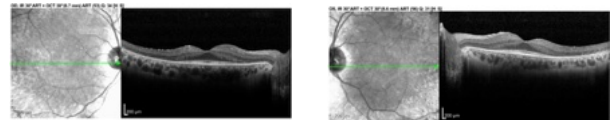


Mr V. 31 ans

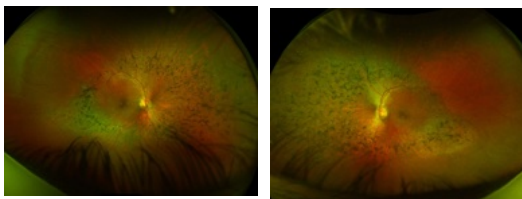
- AF



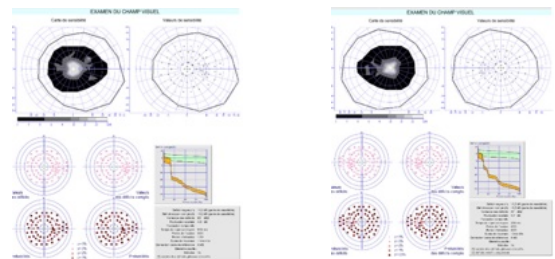
- OCT



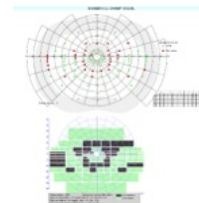
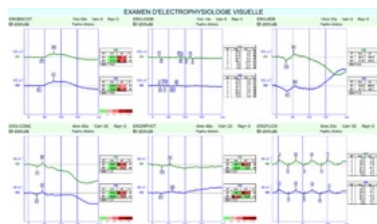
- FO



- CV



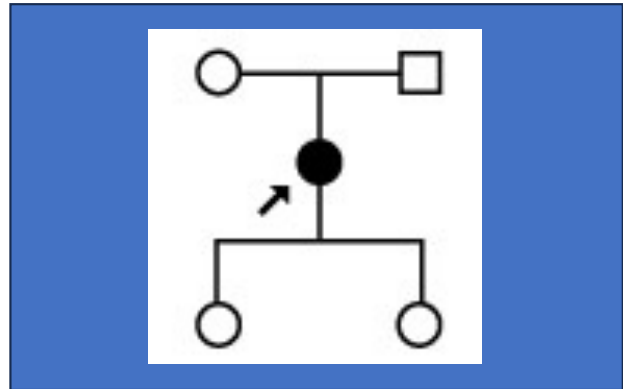
- ERG



Patient porteur à l'état **homozygote** de la mutation c.340G>A (p.Gly114Ser) située dans l'exon 1 du gène RHO. **Commentaire:** Cette mutation n'est pas décrite dans la littérature mais est considérée comme probablement délétère par les logiciels de prédiction de l'effet des mutations faux-sens 'Polyphen, SIFT et GVGD »

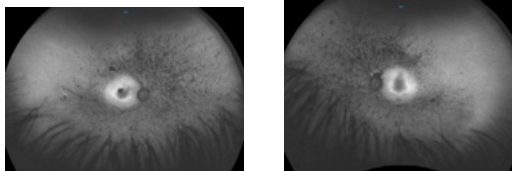
## RHO néo-vaisseaux

OD		OG
-1	ES	-2
5/10 P3	AV	8/10 P2

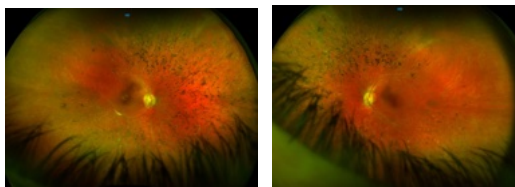


 Mme D. 35 ans.

- AF



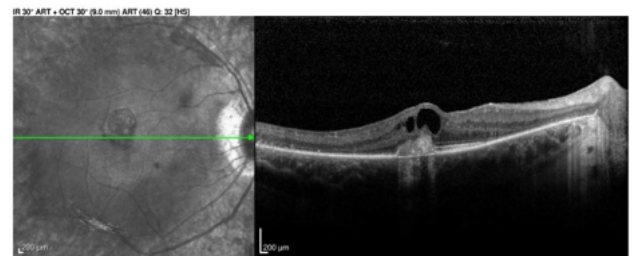
- FO



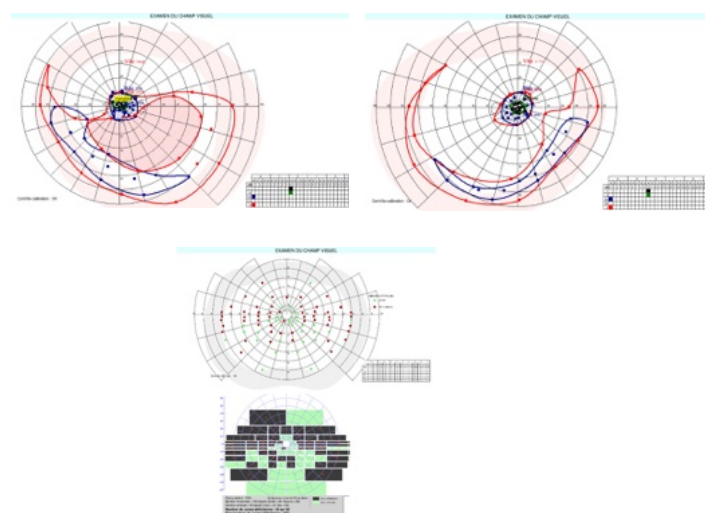
- ERG



- OCT



- CV



Patiente porteuse à l'état hétérozygote de la mutation c.545G>T (p.Gly182Val) située dans l'exon 3 du gène RHO. Cette mutation n'est pas décrite dans la littérature mais est considérée comme probablement délétère par les logiciels de prédiction de l'effet des mutations faux-sens « Polyphen, SIFT et GVG D »

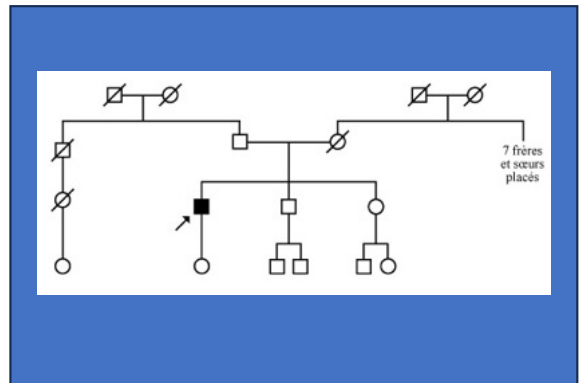


## Maculopathie unilatérale

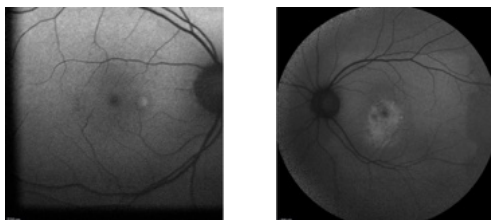
OD		OG
-2	ES	-2,25
10/10	AV	6,3/10



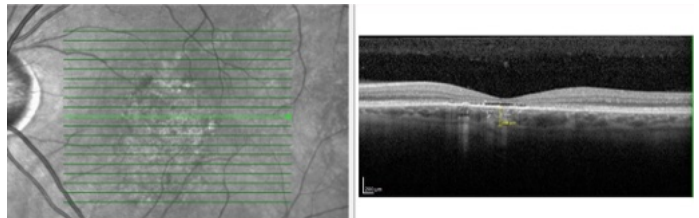
Mr B. 51 ans



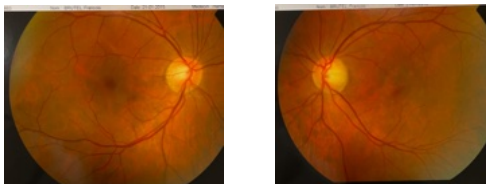
- AF



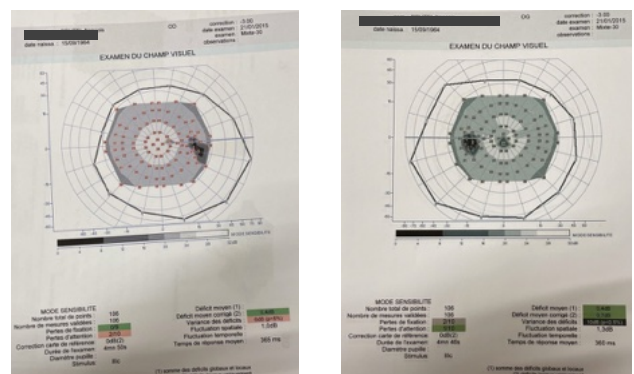
- OCT



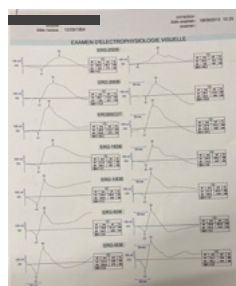
- FO



- CV



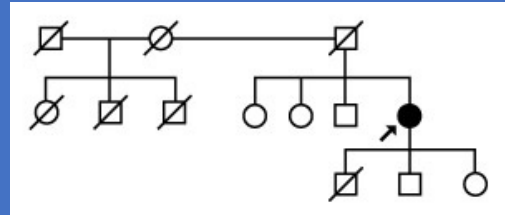
- ERG



« Patient porteur à l'état hétérozygote de la mutation c.755G>C (p.Arg252Pro) située dans l'exon 4 du gène RHO »

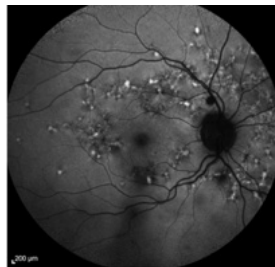
## RHO Pattern Dystrophy

OD		OG
0,5	ES	0,25
9/10 P2	AV	1/10 P2

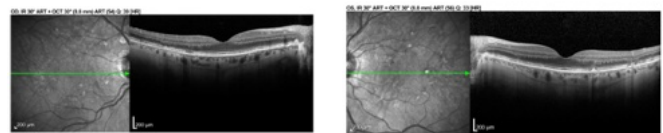


Mme BA. 78 ans

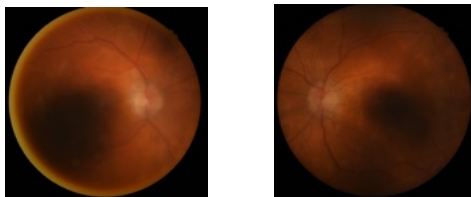
- AF



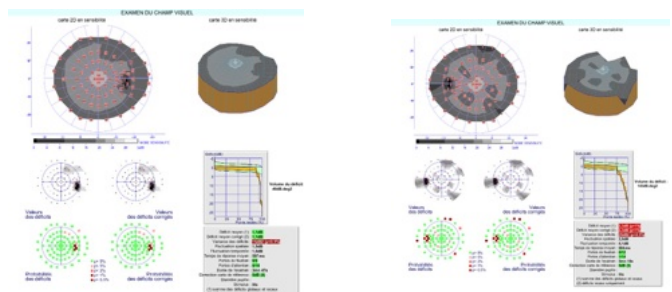
- OCT



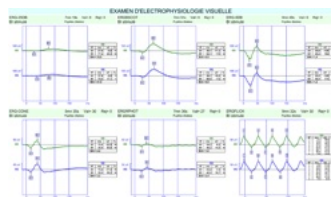
- FO



- CV



- ERG



Résultat partiel de la recherche de mutation de 6 gènes.  
Aucune anomalie dans les séquences codantes du gène ABCA4, RDS, ELOVL4, BEST1 et RS1.

Variation nucléotidique c.1032G>C (p.Gln344His) située dans l'exon 5 du gène RHO identifiée. Sur les trois logiciels de prédiction, deux d'entre eux considèrent cette variation comme possiblement délétère. La p.Gln344His n'est pas décrite à notre connaissance.

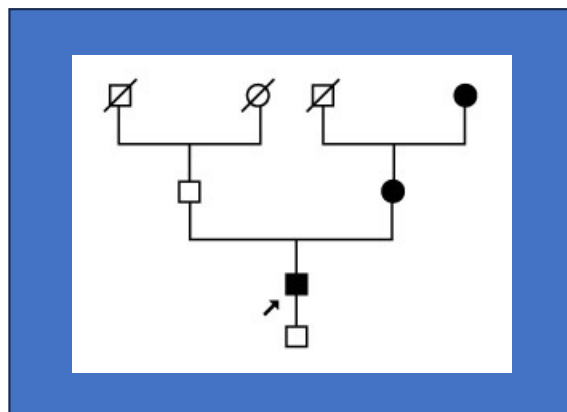


## RHO CHOROÏDOPATHIE

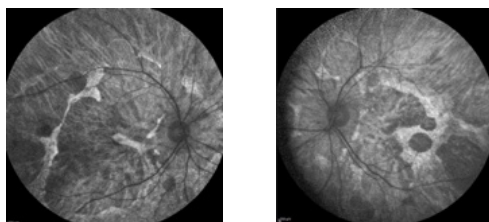
OD		OG
0,5	ES	0,5
5/10 P5	AV	6/10 P4



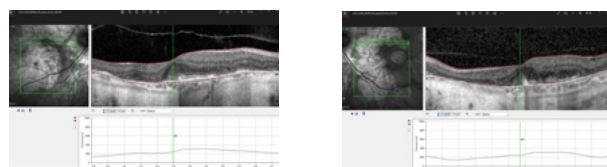
Mr C. 59 ans



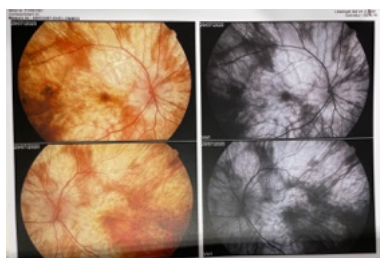
- AF



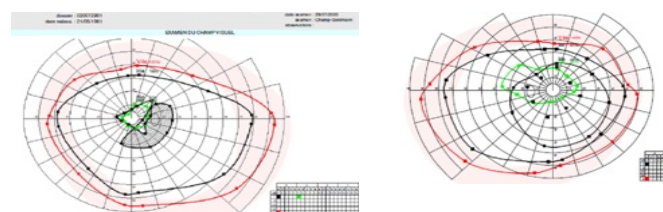
- OCT



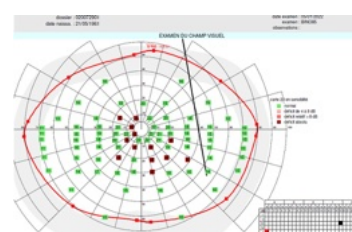
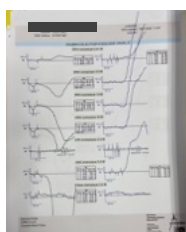
- FO



- CV



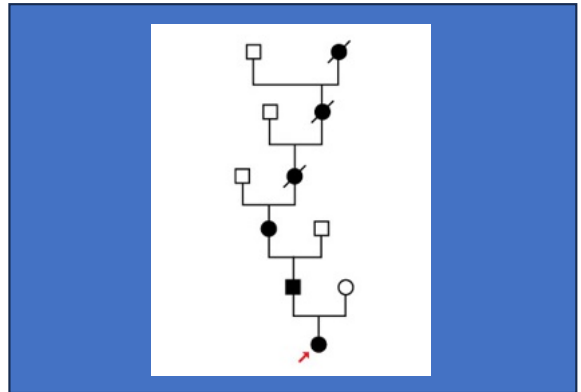
- ERG




Téchnique utilisée : NGS  
Mutation : c.647T>A, p.(Met216Lys) Exon 3

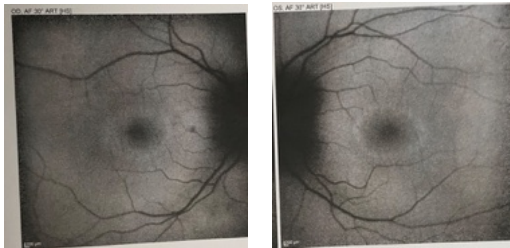
## RHO STAPHYLOME

OD		OG
-8	ES	-8
4P2	AV	3,2P4

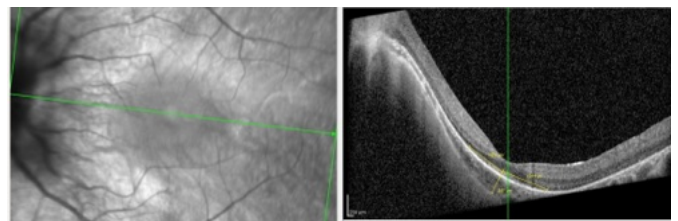


 Mlle C. 10 ans

- AF



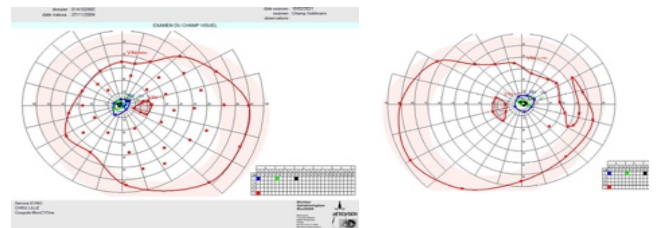
- OCT



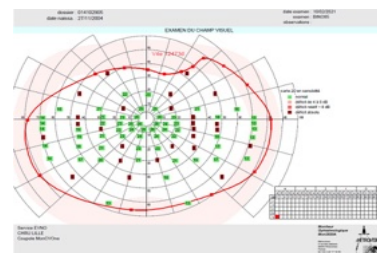
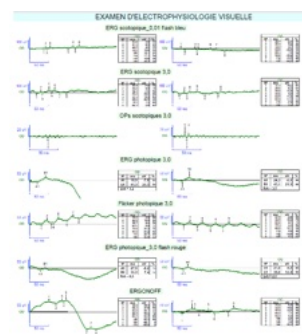
- FO



- CV



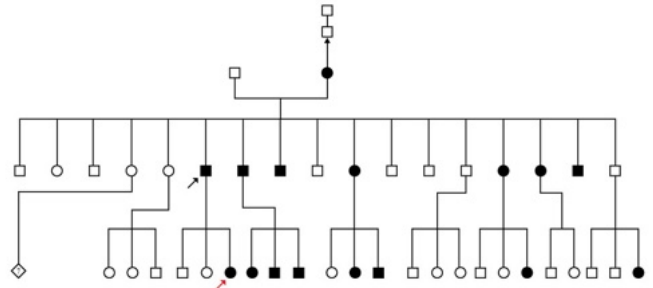
- ERG



« Présence à l'état hétérozygote de la variation c.501C>G, p.(cys167Trp) située dans l'exon 2 du gène RHO »

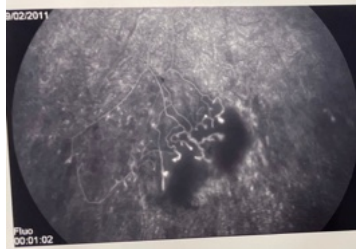
## RHO type COATS

OD		OG
-0,5	ES	+0,5
10/10	AV	1/10

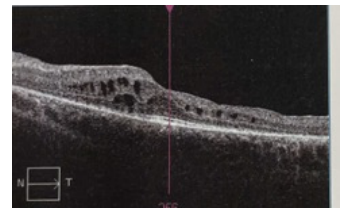
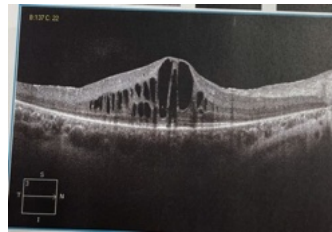


♀ Mlle L. 15 ans (flèche en rouge)

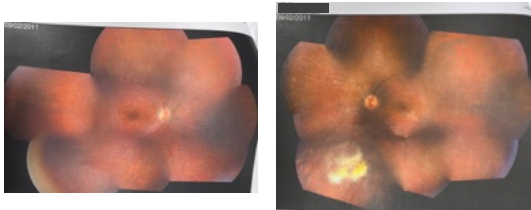
- AF



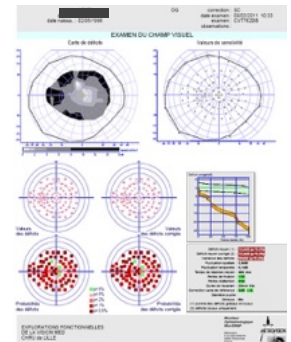
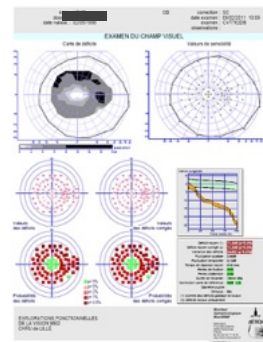
- OCT



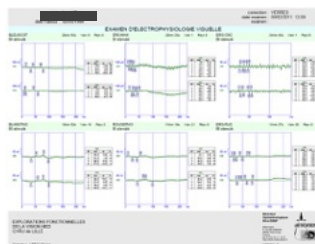
- FO



- CV



- ERG

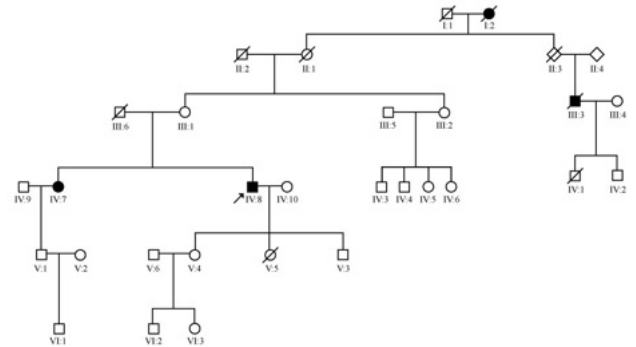


« ... est porteur à l'état hétérozygote de la mutation c.616\_624del, (p.Tyr206\_Phe208del) située dans l'exon 3 du gène RHO.»

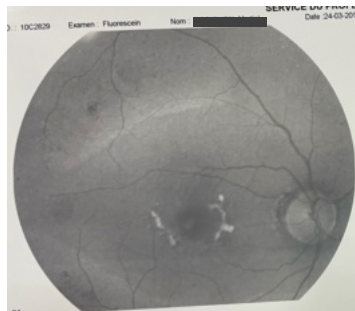
## RHO pseudo-vitelliforme dystrophie réticulée

OD		OG
+1	ES	+1,25
8/10	AV	9/10

 Mr R. 58ans

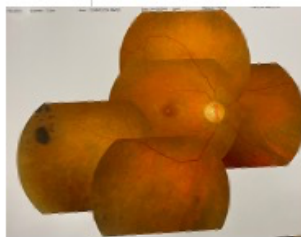


- AF

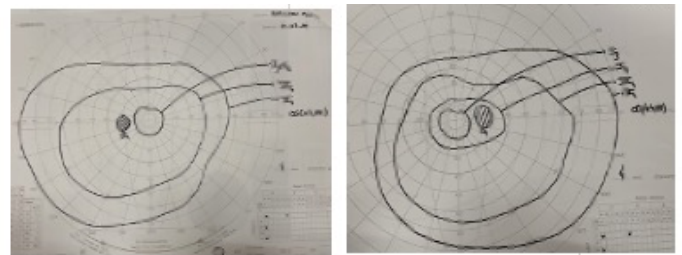


- OCT

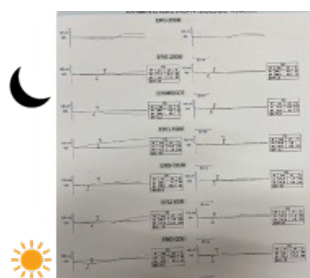
- FO



- CV



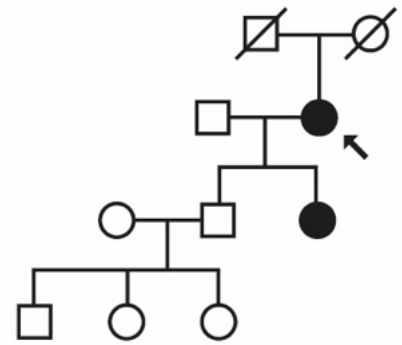
- ERG




« Pas de mutations de BEST1 par PCR sur ses 11 exons. Patient porteur à l'état hétérozygote de la mutation c.185C>A, (p.Thr62Asn) située dans l'exon 1 du gène RHO. »

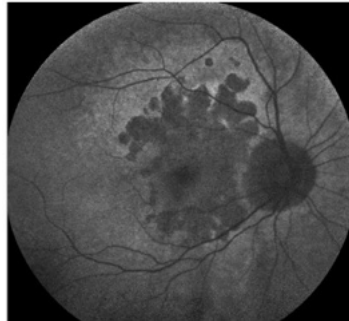
## RHO maculopathie type EMAP

OD		OG
-0,75	ES	-0,25
5/10	AV	4/10



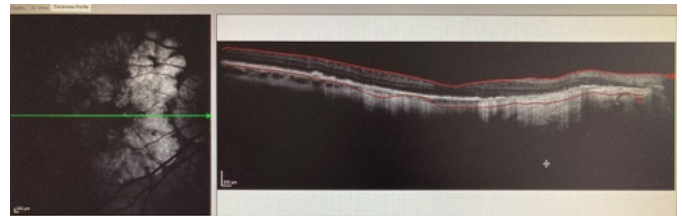
 Mme P. 78ans

- AF

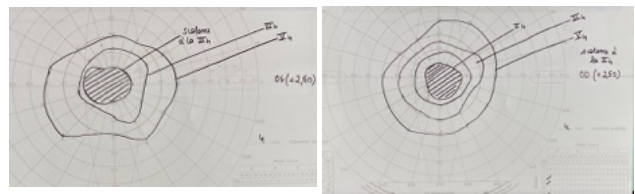


- FO

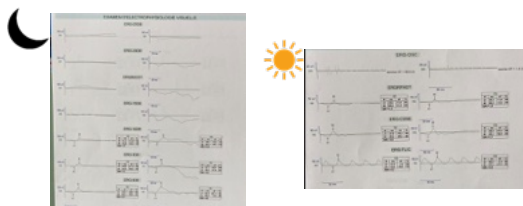
- OCT



- CV



- ERG

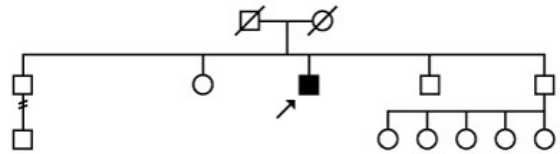


Mutation : **c.53G>C p.(Gly18Ala)** Exon 1

Test petit panel (maculopathie incluant les gènes majeurs de adRP). Sa fille asymptomatique présente elle aussi le variant.

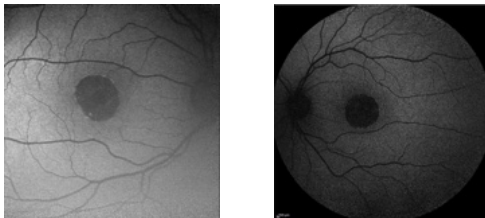
## maladie de BEST

OD		OG
3,25	ES	0,75
3/10 P10	AV	1,6/10 P20

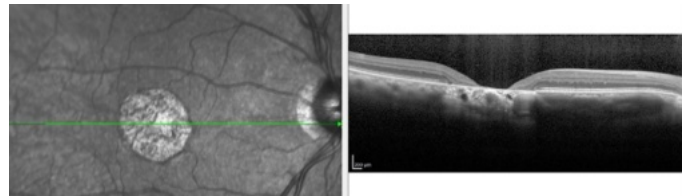


Mr O. 58 ans

- AF

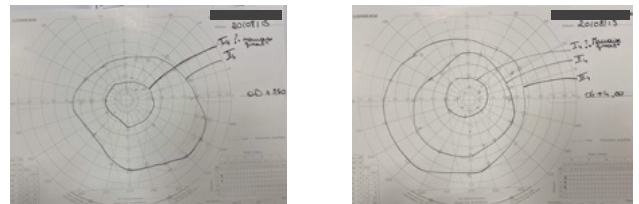


- OCT

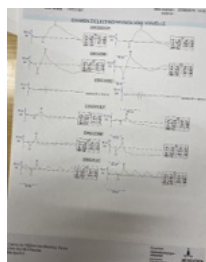


- FO

- CV



- ERG



« Patient porteur à l'état hétérozygote pour deux variations :  
 - c.759G>T (p.Met253Ile située dans l'exon 4 du gène RHO  
 - c.209A>G (p.Asp70Gly) située dans l'exon 3 du gène BEST1 »



# Annexe 6 : Approbation de l'IRB



## Institutional Review Board (I.R.B.) MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL

### IRB Secretary

Phone : 04.67.33.98.33 / 04.67.33.08.12

*Research organized and practiced on the human being for the development of biological or medical knowledge known as 'research involving the human person' as defined in Article L. 1121-1 of the Public Health Code are to be reviewed by a committee Protection of Persons (CPP) and can not be reviewed by the IRB.*

IRB Accreditation number : 198711

### President :

MOLINARI Nicolas

### Vice President :

JUNG Boris

PANARO Fabrizio

### Members :

AYRIGNAC Xavier

BOURGEY TROUILLET Marion

CHIRIAC Anca

GODREUIL Sylvain

MILLET Ingrid

MOREAU Johan

OLIE Emilie

### DRI Officials

### Data Protection Officer

### Project Title :

Etude des corrélations génotypes-phénotypes au sein des cohortes de patients avec maladies sensorielles génétiques du centre national de référence des affections sensorielles génétiques - MAOLYA

IRB ID : 202100959

### Applicant :

- Responsable de l'étude :

Mme LE DOCTEUR MEUNIER ISABELLE (l-meunier@chu-montpellier.fr)

- Contact pour le droit d'information des patients :

Mme LE DOCTEUR MEUNIER ISABELLE (l-meunier@chu-montpellier.fr)

### Organizational Affiliation :

- UNIVERSITY HOSPITAL CENTER OF MONTPELLIER

### Opinion of the IRB :

**APPROVED**

### Documents sent to the summary of the IRB for the evaluation :

- Synopsis : 10/11/2021

- Comments :

Approval Number assigned by the IRB : IRB-MTP\_2021\_11\_202100959

Date : 18/11/2021

Signature : Pr JUNG

MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL  
191, Avenue du Doyen Gaston GIRAUD  
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

This notice does not relieve the Study principal investigator of the obligations under the processing of personal datum



## Annexe 7 : RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006; 368(9549):1795–1809. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69740-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69740-7) PMID: 17113430
- (2) Audo I, Zanolighi X, Hamel CP & al. Spectrum of RHOdopsin mutations in French autosomal dominant rod-cone dystrophy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3687–700. doi:10.1167/iov.09-4766.
- (3) Sung C-H, Davenport CM, Hennessey JC, et al. RHOdopsin mutations in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:6481–6485
- (4) Kawano H, Hotta Y, Fujiki K, et al. A study on the RHOdopsin gene in Japanese retinitis pigmentosa—screening of mutation by restriction endonucleases and frequencies of DNA polymorphisms. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1995;99(10):1151–1157.
- (5) Chan WM, Yeung KY, Pang CP, et al. RHOdopsin mutations in Chinese patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(9):1046–1048.
- (6) Gandra M, Anandula V, Authiappan V, et al. Retinitis pigmentosa: mutation analysis of RHO, PRPF31, RPI, and IMPDH1 genes in patients from India. *Mol Vis*. 2008;14:1105–1113.
- (7) Kim KJ, Kim C, Bok J, et al. Spectrum of RHOdopsin mutations in Korean patients with retinitis pigmentosa. *Mol Vis*. 2011;17:844–853.
- (8) Van Soest S, Westerveld A, de Jong PTVM, Bleeker-Wagemakers EM, Bergen AAB. Retinitis pigmentosa: defined from a molecular point of view. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(4):321–334.
- (9) Audo & al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Author manuscript; available in PMC 2011 May 26.
- (10) Christina Zeitz, Anthony G. Robson, Isabelle Audo, Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms, , *Progress in RETINAL AND EYE RESEARCH* 45 (2015) 58-110
- (11) Vasily M Smirnov & al, Severe retinitis pigmentosa with posterior staphyloma in a family with c.886C>A p.(Lys296Glu) RHO mutation, *ophthalmic genet*. Aug 2019
- (12) E Souied, G Soubrane, P Benlian, G J Coscas, S Gerber, A Munnich, J Kaplan. Retinitis punctata albescens associated with the Arg135Trp mutation in the RHOdopsin gene. *Am J Ophtalmol* 1996 Jan;121(1):19-25. PMID: 8554077 DOI: [10.1016/s0002-9394\(14\)70530-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70530-6)
- (13) Bocquet B, Zanolighi X, Defoort-Dhellemmes S, Audo I, Dhaenens CM, Meunier I. & al. Retinitis Punctata Albescens and RLBP1- Allied Phenotypes: Phenotype-Genotype Correlation and Natural History in the Aim of Gene Therapy. *Ophthalmol Sci*. 2021 Aug 17;1(3):100052. doi: 10.1016/j.xops.2021.100052. eCollection 2021 Sep. PMID: 36247817 )
- (14) National Center for Biotechnology Information (2020). Gene. RHO RHOdopsin [Homo sapiens (human)], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6010>.
- (15) Dryja, T.P., McGee, T.L., Reichel, E., Hahn, L.B., Cowley, G.S., Yandell, D.W., Sandberg, M.A., and Berson, E.L. (1990). A point mutation of the RHOdopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343, 364–366.
- (16) Dryja, T.P., McGee, T.L., Hahn, L.B., Cowley, G.S., Olsson, J.E., Reichel, E., Sandberg, M.A., and Berson, E.L. (1990). Mutations within the RHOdopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *N. Engl. J. Med.* 323, 1302–1307.
- (17) National Center for Biotechnology Information (2020). Gene. RHO RHOdopsin [Homo sapiens (human)], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6010>.
- (18) Jacobson, S.G., Kemp, C.M., Sung, C.H., and Nathans, J. (1991). Retinal function and RHOdopsin levels in autosomal dominant retinitis pigmentosa with RHOdopsin mutations. *Am. J. Ophthalmol.* 112, 256–271.
- (19) Athanasiou, D., Aguila, M., Bellingham, J., Li, W., McCulley, C., Reeves, P.J., and Cheetham, M.E. (2018). The molecular and cellular basis of RHOdopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy. *Prog. Retin. Eye Res.* 62, 1–23.
- (20) Nathans, J., Piantanida, T.P., Eddy, R.L., Shows, T.B., and Hogness, D.S. (1986). Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science* 232, 203–210.
- (21) Dratz EA, Hargrave PA. The structure of RHOdopsin and the rod outer segment disc membrane. *Trends Biochem Sci*. 1983;8:128–131.
- (22) Bitensky MW, Wheeler GL, Yamasaki A, et al. Cyclic nucleotide metabolism in vertebrate photoreceptors: a remarkable analogy and an unraveling enigma. *Curr Topics Membrane Transport*. 1981;15:237–271.
- (23) Samuel G. Jacobson, Artur V. Cideciyan & al ; Complexity of the Class B Phenotype in Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa Due to RHOdopsin Mutations , *RETINA* 2016 Sep 1;57(11):4847-4858. doi: 10.1167/iov.16-19890.
- (24) Cideciyan AV, Hood DC, Huang Y, et al. Disease sequence from mutant RHOdopsin allele to rod and cone photoreceptor degeneration in man. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(12):7103-7108.
- (25) Samuel G. Jacobson, Artur V. Cideciyan & al ; Complexity of the Class B Phenotype in Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa Due to RHOdopsin Mutations , *RETINA* 2016 Sep 1;57(11):4847-4858. doi: 10.1167/iov.16-19890.
- (26) Massof RW, Finkelstein D. Vision threshold profiles in sector retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(10):1899–1904.
- (27) Massof RW, Finkelstein D. Subclassifications of retinitis pigmentosa from two-color scotopic static perimetry. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. 1981;26:219–225.
- (28) Massof RW. Psychophysiological subclassifications of retinitis pigmentosa. LaVail MM, Hollyfield JG, Anderson RE. *Retinal degeneration, experimental and clinical studies*. Alan R Liss: New York; 1985:91–107.
- (29) Massof RW, Finkelstein D. A two-stage hypothesis for the natural course of retinitis pigmentosa. *Adv Biosci*. 1987;62:29–58.
- (30) Arden GB, Carter RM, Hogg CR, et al. Rod and cone activity in patients with dominantly inherited retinitis pigmentosa: comparisons between psychophysical and electroretinographic measurements. *Br J Ophthalmol*. 1983;67:405–418.

- (31) Massof RW, Finkelstein D. Vision threshold profiles in sector retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(10):1899–1904.
- (32) Fishman GA, Stone EM, Gilbert LD, Sheffield VC. Ocular findings associated with a RHOdopsin gene codon 106 mutation: glycine-to-arginine change in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(5):646–653.
- (33) Fishman GA, Stone EM, Sheffield VC, Gilbert LD, Kimura AE. Ocular findings associated with RHOdopsin gene codon 17 and codon 182 transition mutations in dominant retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(1):54–62.
- (34) Kranich H, Bartowski S, Denton MJ, et al. Autosomal dominant “sector” retinitis pigmentosa due to a point mutation predicting an Asn-15-Ser substitution of RHOdopsin. *Hum Mol Genet.* 1993;2(6):813–814.
- (35) Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Dryja TP. Ocular findings in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa and RHOdopsin, proline-347-leucine. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(5):614–623.
- (36) Restagno G, Maghiteh M, Bhattacharya S, et al. A large deletion at the 3' end of the RHOdopsin gene in an Italian family with a diffuse form of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet.* 1993;2(2):207–208.
- (37) Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Dryja TP. Ocular findings in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa and a RHOdopsin gene defect (Pro-23-His). *Arch Ophthalmol.* 1991;109(1):92–101.
- (38) Oh KT, Longmuir R, Oh DM, et al. Comparison of the clinical expression of retinitis pigmentosa associated with RHOdopsin mutations at codon 347 and codon 23. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):306–313.
- (39) Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Dryja TP, Berson EL. Clinical expression correlates with location of RHOdopsin mutation in dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(9):1934–1942.
- (40) Berson EL, Rosner B, Weigel-DiFranco C, Dryja TP, Sandberg MA. Disease progression in patients with dominant retinitis pigmentosa and RHOdopsin mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(9):3027–3036.
- (41) Kisselev, O.G. Focus on molecules: RHOdopsin. *Exp. Eye Res.* 2005, 81, 366–367.
- (42) Bietti G. Su alcune forme atipiche o rare di degenerazione retinica (degenerazioni tappeto-retiniche e quadri morbosissimi simili). *Boll Ocul.* 1937;16:1159–1244.
- (43) Krill AE. Incomplete rod-cone degenerations. Harper & Row: New York, NY; 1977:577–643. Krill AE. Krill's Hereditary retinal and choroidal diseases. vol. 2.
- (44) Christina Zeitz, Anthony G. Robson, Isabelle Audo. Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms, , *Progress in RETINAL AND EYE RESEARCH* 45 (2015) 58-110
- (45) Berson EL, Howard J. Temporal aspects of the electroretinogram in sector retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1971;86:653–665.
- (46) Audo I, Friedrich A, Mohand-Said S, et al. An unusual retinal phenotype associated with a novel mutation in RHO. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(8):1036–1045.
- (47) Saihan Z, Le Quesne Stabej P, Robson AG, et al. Mutations in the *Ush1c* gene associated with sector retinitis pigmentosa and hearing loss. *Retina.* 2011;31(8):1708–1716.
- (48) Massof RW, Finkelstein D. Vision threshold profiles in sector retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(10):1899–1904.
- (49) Fleckenstein M, Charbel Issa P, Fuchs HA, et al. Discrete arcs of increased fundus autofluorescence in retinal dystrophies and functional correlate on micropertimetry. *Eye (Lond).* 2009;23(3):567–575
- (50) Berson EL, Howard J. Temporal aspects of the electroretinogram in sector retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1971;86:653–665.
- (51) Mukhopadhyay R, Holder GE, Moore AT, Webster AR. Unilateral retinitis pigmentosa occurring in an individual with a germline mutation in the *RP1* gene. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(7):954–956.
- (52) Katayama, K.; Takeyama, Y.; Enomoto, A.; Imai, H.; Kandori, H. Disruption of hydrogen-bond network in RHOdopsin mutations cause night blindness. *J. Mol. Biol.* 2020, 432, 5378–5389.
- (53) Naash, M.I.; Wu, T.H.; Chakraborty, D.; Fliesler, S.J.; Ding, X.Q.; Nour, M.; Peachey, N.S.; Lem, J.; Qtaishat, N.; Al-Ubaidi, M.R.; et al. Retinal abnormalities associated with the G90D mutation in opsin. *J. Comp. Neurol.* 2004, 478, 149–163.
- (54) Kawamura, S.; Colozo, A.T.; Ge, L.; Müller, D.J.; Park, P.S. Structural, energetic, and mechanical perturbations in RHOdopsin mutant that causes congenital stationary night blindness. *J. Biol. Chem.* 2012, 287, 21826–21835.
- (55) McAlear, S.D.; Kraft, T.W.; Gross, A.K. 1 RHOdopsin mutations in congenital night blindness. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010, 664, 263–272. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2133
- (56) Colozo, A.T.; Vasudevan, S.; Park, P.S. Retinal degeneration in mice expressing the constitutively active G90D RHOdopsin mutant. *Hum. Mol. Genet.* 2020, 29, 881–891.
- (57) Park, P.S. Constitutively active RHOdopsin and retinal disease. *Adv. Pharmacol.* 2014, 70, 1–36.
- (58) Kawamura, S.; Gerstung, M.; Colozo, A.T.; Helenius, J.; Maeda, A.; Beerenwinkel, N.; Park, P.S.; Müller, D.J. Kinetic, energetic, and mechanical differences between dark-state RHOdopsin and opsin. *Structure* 2013, 21, 426–437.
- (59) Xiao, T.; Xu, K.; Zhang, X.; Xie, Y.; Li, Y. Sector retinitis pigmentosa caused by mutations of the RHO gene. *Eye* 2019, 33, 592–599.
- (60) Colozo, A.T.; Vasudevan, S.; Park, P.S. Retinal degeneration in mice expressing the constitutively active G90D RHOdopsin mutant. *Hum. Mol. Genet.* 2020, 29, 881–891.
- (61) Park, P.S. Constitutively active RHOdopsin and retinal disease. *Adv. Pharmacol.* 2014, 70, 1–36.
- (62) Kawamura, S.; Gerstung, M.; Colozo, A.T.; Helenius, J.; Maeda, A.; Beerenwinkel, N.; Park, P.S.; Müller, D.J. Kinetic, energetic, and mechanical differences between dark-state RHOdopsin and opsin. *Structure* 2013, 21, 426–437.
- (63) Xiao, T.; Xu, K.; Zhang, X.; Xie, Y.; Li, Y. Sector retinitis pigmentosa caused by mutations of the RHO gene. *Eye* 2019, 33, 592–599.
- (64) Marmor, M.F.; Zeitz, C. Riggs-type dominant congenital stationary night blindness: ERG findings, a new GNAT1 mutation and a systemic association. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 2018, 137, 57–62.
- (65) Sieving PA, Richards JE, Naarendorf F, Bingham EL, Scott K, Alpern M. Dark-light: model for nightblindness from the human RHOdopsin Gly-90 Æ Asp mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(3):880–884.
- (66) Christina Zeitz, Anthony G. Robson, Isabelle Audo. Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms, *Progress in RETINAL AND EYE RESEARCH* 45 (2015) 58-110, 2015.

- (63) Nina Kobal and al. Stationary and Progressive Phenotypes Caused by the p.G90D Mutation in RHOdopsin Gene. *International Journal of Molecular Sciences*. 21 February 2021
- (64) C. Hamel, I. Meunier & al, Extensive Macular Atrophy with Pseudodrusen-like appearance : a new clinical entity, *American Journal of Ophthalmology*, 2009
- (65) Ingrid P. Meschede, Thomas Burgoyne, Tanya Tolmachova, Miguel C. Seabra, Clare E. Futter. Chronically shortened rod outer segments accompany photoreceptor cell death in Choroideremia - Photoreceptor death in choroideremia. ID PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242284> November 17, 2020.
- (66) Spaide RF. Staphyloma: Part I. Springer: New York; 2013:167–176.
- (67) Curtin BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:67–86.)
- (68) Pedinielli A, Souied EH, Perrenoud F, et al. In vivo visualization of perforating vessels and focal scleral ectasia in pathological myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(12):7637–7643.
- (69) Ohno-Matsui K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three- dimensional magnetic resonance imaging. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1798–1809.
- (70) Toma C & al. Macular staphyloma in patients affected by Joubert syndrome with retinal dystrophy: a new finding detected by SD-OCT. *Documenta Ophthalmologica*. 2018;137 (1):25–36. doi:10.1007/s10633-018-9646-x.
- (71) J. Sayadi, E. Souied, S.Y. Cohen & al, Type 3 Neovascularisation associated with Retinitis Pigmentosa, *Case Reports in Ophthalmology* 2017 ; 8 :245-249
- (72) [A E Uliss](#), [Z J Gregor](#), [A C Bird](#), Retinitis pigmentosa and retinal neovascularization ; *Case Reports Ophthalmology*, 1986 Dec, PMID: 2433659
- (73) Khan JA, Ide CH, Strickland MP. Coats'-type retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*. 1988;32:317–332.
- (74) Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1983;81:693–735. Fogle JA, Welch RB, Green WR. Retinitis pigmentosa and exudative vasculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:696–702.
- (75) Shields JA, Shields CL. Review: coats disease: the 2001 LuEsther T. Mertz lecture. *Retina*. 2002;22:80–91.
- (76) Zamorani G. Una rara associazione di retinite di Coats con retinite pigmentosa. *G Ital Oftalmol*. 1956;9:429–443.)
- (77) Ndulue JK, Stathopoulos C, Shields CL. Retinal Vasoproliferative Tumor Secondary to Retinitis Pigmentosa. *Retina Today*. 2017:41–43.
- (78) Berson EL. Retinitis Pigmentosa and Allied Diseases. Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology. 2008:2225–2252.
- (79) Portera-Cailliau C, Sung CH, Nathans J, Adler R. Apoptotic photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:974–978. [PubMed: 8302876] )
- (80) Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1983;81:693–735.)
- (81) Khan JA, Ide CH, Strickland MP. Coats'-type retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol*. 1988;32:317–332.)
- (82) Ndulue JK, Stathopoulos C, Shields CL. Retinal Vasoproliferative Tumor Secondary to Retinitis Pigmentosa. *Retina Today*. 2017:41–43.)
- (83) Omar Moinuddin & al. Coats-like Exudative Vitreoretinopathy in Retinitis Pigmentosa: Ocular Manifestations and Treatment Outcomes, *Ophthalmol Retina*. 2021 Jan, PMID: 32507488
- (84) O'Rahilly R, Müller F. Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found Symp*. 1994;181:70–82.
- (85) Gage PJ, et al. Fate maps of neural crest and mesoderm in the mammalian eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4200–4208. )
- (86) McLeod DS, Luty GA. High resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:3799–3811.
- (87) Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*. 1999;155:421–428
- (88) Linsenmeier Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen. Fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:547–557.
- (89) Yu DY, Cringle SJ. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20:175–208.
- (90) Yu DY, Cringle SJ, Su EN. Intraretinal oxygen distribution in the monkey retina and the response to systemic hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4728–4733
- (91) Bensinger E, Rinella N, Saud A, et al. Loss of foveal cone structure precedes loss of visual acuity in patients with rod-cone degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:3187–3196. <https://doi.org/10.1167/iops.18-26245>)
- (92) Annual Review of Vision Science Measures of Function and Structure to Determine Phenotypic Features, Natural History, and Treatment Outcomes in Inherited Retinal Diseases, Artur V. Cideciyan, Arun K. Krishnan, Alejandro J. Roman, Alexander Sumaroka, Malgorzata Swider, and Samuel G. Jacobson *Annu. Rev. Vis. Sci*. 2021. 7:24.1–24.26)
- (93) Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, and al. Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):945–952)
- (94) Lupo S, Grenga PL, Vingolo EM. Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetry findings in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1):106–111)
- (95) Kellner U, Ruether K and al. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2009;23(6):1349–1359
- (96) Yang HS, Lee JY and al. Correlation between spectral-domain OCT findings and visual acuity in X-linked retinoschisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5):3029–3036.)
- (97) Andreoli MT, Lim JJ. Optical coherence tomography retinal thickness and volume measurements in X-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):567–573



- (98) Davies NP, Morland AB. Macular pigments: their characteristics and putative role. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23:533–559
- (99) von Rückmann and al. *Macular and retinal dystrophie. Atlas of fundus and fluorescence imaging.* Springer: Berlin; 2007
- (100) Saksens NT, and al. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2014;39:23–57
- (101) Scholl HP, and al. Fundus autofluorescence in patients with Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2747–2752)
- (102) Fleckenstein M, Fuchs HA, and al. Discrete arcs of increased fundus autofluorescence in retinal dystrophies and functional correlate on microperimetry. *Eye (Lond).* 2009;23:567–575.)
- (103) Friberg TR, Pandya A, Eller AW. Non-mydratic panoramic fundus imaging using a non-contact scanning laser-based system. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003;34(6):488–497)
- (104) Yuan A, Kaines A, Jain A, Reddy S, Schwartz SD, Sarraf D. Ultra-wide-field and autofluorescence imaging of choroidal dystrophies. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41 Online:e1–5)
- (105) Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, Nakagawa S, Kurimoto M, Yoshimura N. Wide-field fundus autofluorescence imaging of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2013;120(9):1827–1834.
- (106) Oishi M, Oishi A, Ogino K, et al. Wide-field fundus autofluorescence abnormalities and visual function in patients with cone and cone–rod dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3572–3577)
- (107) Ogura S, Yasukawa T, Kato A, et al. Wide-field fundus autofluorescence imaging to evaluate retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(5):1093–1098).
- (108) Harrington DO. *The visual fields: a textbook and atlas of clinical perimetry.* 5th ed. Mosby: St. Louis; 1981
- (109) Sandberg MA, Gaudio AR, Berson EL. Disease course of patients with pericentral retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(1):100–106.)
- (110) Azari AA and al. Retinal disease expression in Bardet–Biedl syndrome-1 (BBS1) is a spectrum from maculopathy to retina-wide degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(11):5004–5010.).
- (111) Rotenstreich Y, Harats D, Shaish A, et al. Treatment of a retinal dystrophy, fundus albipunctatus, with oral 9-cis- {beta}-carotene. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(5):616–621.)
- (112) Iarossi G, and al. Regional cone dysfunction in retinitis pigmentosa evaluated by flicker ERGs: relationship with perimetric sensitivity losses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(2):866–874 ).
- (113) Fischer M, Fleischhauer J, Gillies M. A new method to monitor visual field defects caused by photoreceptor degeneration by quantitative optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3617).
- (114) Oishi M, and al. Wide-field fundus autofluorescence abnormalities and visual function in patients with cone and cone–rod dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3572–3577).
- (115) Gundogan FC, Dinc UA, Erdem U, et al. Multifocal electroretinogram and central visual field testing in central areolar choroidal dystrophy. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(5):919–924.
- (115bis) Szlyk JP, Paliga J, Seiple W, et al. Comprehensive functional vision assessment of patients with North Carolina macular dystrophy (MCDRI). *Retina.* 2005;25(4):489–497.).
- (116) Renner AB, Tillack H, Kraus H, et al. Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy. *Retina.* 2004;24(6):929–939. )
- (117) Shintaro Horie and al. Microperimetry in Retinal Diseases, (*Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2023;12:211–227)
- (118) Pokorny J, Smith VC, Verriest G, et al. *Congenital and acquired color vision defects.* Grune and Stratton: New York; 1979).
- (119) S. Defoort-Dhellemmes, B. Puech, J-C. Hache and al. *J. Fr Ophtalmol.*, 2004, 27, 2, 143-148).
- (120) Alexander KR, Fishman GA. Prolonged rod dark adaptation in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(8):561–569).
- (121) Alexander KR & al. Prolonged rod dark adaptation in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(8):561–569).
- (122) Daich Varela et al, Coats-like Vasculopathy in Inherited Retinal, Disease, *Ophtalmology* vol 130, number 12 dec 2023
- (123) Kemp CM, and al. Abnormal rod dark adaptation in autosomal dominant retinitis pigmentosa with proline-23-histidine RHODopsin mutation. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(2):165–174 ET Moore AT, and al. Abnormal dark adaptation kinetics in autosomal dominant sector retinitis pigmentosa due to RHODopsin mutation. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:465–469
- (124) Miyake Y. *Electrodiagnosis of retinal diseases.* Springer: Tokyo; 2006).
- (125) S. Defoort-Dhellemmes, B. Puech, J-C. Hache and al. *J. Fr Ophtalmol.*, 2004, 27, 2, 143-148).
- (126) Kohl S, Baumann B, Broghammer M, et al. Mutatons in the CNGB3 gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2107–2116).
- (127) Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, et al. On- and off- responses in photopic electroretinogram in complete and incomplete types of congenital stationary night blindness. *Jpn J Ophthalmol.* 1987;31:81–87.
- (128) Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, et al. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram: a new classification. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104:1013–1020.
- (129) HGMD. Human Gene Mutation Database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>.)
- (130) Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Genes and mutations causing autosomaldominant retinitis pigmentosa. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;5(10) [pii: a017129]
- (131) Boon CJ, van Schooneveld MJ, den Hollander AI, et al. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1504–1511).
- (132) Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961;190:372–373).
- (133) Dryja TP, Hahn LB, Kajiwar K, et al. Dominant and digenic mutations in the peripherin/RDS and ROM1 genes in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1972–1982).
- (134) Chen J, Smaoui N, Hammer MB, et al. Molecular analysis of Bardet–Biedl syndrome families: report of 21 novel mutations in 10 genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5317–5324).

- (135) Badano JL, Leitch CC, Ansley SJ, et al. Dissection of epistasis in oligogenic Bardet–Biedl syndrome. *Nature*. 2006;439:326–330
- (136) Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. [Seattle, WA: NCBI Bookshelf. National Library of Medicine, National Institutes of Health] 2010).
- (137) Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet*. 2013;84(2):132–141.
- (138) E R Grinberg, E K Khusnutdinova ; The novel R252P mutation of the RHO gene in patients with retinitis pigmentosa from Bashkortostan; *Mol Biol (Mosk)* 2007 Jul-Aug;41(4):746-8. PMID: 17936999
- (139) Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Genes and mutations causing autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(10) [pii: a017129].
- (140) Sullivan LS, Bowne SJ, Birch DG, et al. Prevalence of disease- causing mutations in families with autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP): a screen of known genes in 200 families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3052–3064).
- (141) Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74:5463–5467
- (142) Özgül RK, Siemiatkowska AM, Yucel D, et al. Exome sequencing and cis-regulatory mapping identify mutations in MAK, a gene encoding a regulator of ciliary length, as a cause of retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet*. 2011;89:253–264.
- (143) Consugar MB, Navarro-Gomez D, Place EM, et al. Panel- based genetic diagnostic testing for inherited eye diseases is highly accurate and reproducible, and more sensitive for variant detection, than exome sequencing. *Genet Med*. 2015;7:253–261.).
- (144) Smirnov VM, Nassisi M, Solis Hernandez C, Mèjécasse C, El Shamieh S, Condroyer C, Antonio A, Meunier I, Andrieu C, Defoort-Dhellemmes S, Mohand-Said S, Sahel JA, Audo I, Zeitz C. Retinal Phenotype of Patients With Isolated Retinal Degeneration Due to CLN3 Pathogenic Variants in a French Retinitis Pigmentosa Cohort. . *JAMA Ophthalmol*. 2021 Mar 1;139(3):278-291)
- (145) Dryja, T.P., McGee, T.L., Reichel, E., Hahn, L.B., Cowley, G.S., Yandell, D.W., Sandberg, M.A., and Berson, E.L. (1990). A point mutation of the RHOdopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343, 364–366.
- (146) Dryja, T.P., McGee, T.L., Hahn, L.B., Cowley, G.S., Olsson, J.E., Reichel, E., Sandberg, M.A., and Berson, E.L. (1990). Mutations within the RHOdopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *N. Engl. J. Med*. 323, 1302–1307.
- (147) National Center for Biotechnology Information (2020). Gene. RHO RHOdopsin [Homo sapiens (human)], [6010 - Gene Result RHO RHOdopsin \[ \(human\)\]](#)
- (148) Jacobson, S.G., Kemp, C.M., Sung, C.H., and Nathans, J. (1991). Retinal function and RHOdopsin levels in autosomal dominant retinitis pigmentosa with RHOdopsin mutations. *Am. J. Ophthalmol*. 112, 256–271.
- (149) Cideciyan, A.V., Hood, D.C., Huang, Y., Banin, E., Li, Z.Y., Stone, E.M., Milam, A.H., and Jacobson, S.G. (1998). Disease sequence from mutant RHOdopsin allele to rod and cone photoreceptor degeneration in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 7103–7108.
- (150) Berson, E.L., Rosner, B., Sandberg, M.A., and Dryja, T.P. (1991). Ocular findings in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa and a RHOdopsin gene defect (Pro-23-His). *Arch. Ophthalmol*. 109, 92–101.
- (151) Athanasiou, D., Aguila, M., Bellingham, J., Li, W., McCulley, C., Reeves, P.J., and Cheetham, M.E. (2018). The molecular and cellular basis of RHOdopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy. *Prog. Retin. Eye Res*. 62, 1–23.
- (152) Nathans, J., Piantanida, T.P., Eddy, R.L., Shows, T.B., and Hogness, D.S. (1986). Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science* 232, 203–210.
- (153) Nathans, J., and Hogness, D.S. (1984). Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human RHOdopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 4851–4855.
- (154) MacLaren, R.E., Pearson, R.A., MacNeil, A., Douglas, R.H., Salt, T.E., Akimoto, M., Swaroop, A., Sowden, J.C., and Ali, R.R. (2006). Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature* 444, 203–207.
- (155) Berson, E.L., Rosner, B., Sandberg, M.A., Hayes, K.C., Nicholson, B.W., Weigel- DiFranco, C., and Willett, W. (1993). A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalmol*. 111, 761–772.
- (156) da Cruz, L., Dorn, J.D., Humayun, M.S., Dagnelie, G., Handa, J., Barale, P.O., Sahel, J.A., Stanga, P.E., Hafezi, F., Safran, A.B., et al.; Argus II Study Group (2016). Five- year safety and performance results from the Argus II Retinal Prosthesis System clinical trial. *Ophthalmology* 123, 2248–2254.
- (157) Crooke, S.T. (2017). Molecular mechanisms of antisense oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther*. 27, 70–77.
- (158) Scoles, D.R., Minikel, E.V., and Pulst, S.M. (2019). Antisense oligonucleotides: a primer. *Neurol. Genet*. 5, e323.
- (159) Lambeth, L.S., and Smith, C.A. (2013). Short hairpin RNA-mediated gene silencing. *Methods Mol. Biol*. 942, 205–232.
- (160) Cideciyan, A.V., Sudharsan, R., Dufour, V.L., Massengill, M.T., Iwabe, S., Swider, M., Lisi, B., Sumaroka, A., Marinho, L.F., Appelbaum, T., et al. (2018). Mutation-independent RHOdopsin gene therapy by knockdown and replacement with a single AAV vector. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, E8547–E8556.
- (161) Wang, D., Zhang, F., and Gao, G. (2020). CRISPR-based therapeutic genome editing: strategies and in vivo delivery by AAV vectors. *Cell* 181, 136–150.
- (162) Suzuki, K., Tsunekawa, Y., Hernandez-Benitez, R., Wu, J., Zhu, J., Kim, E.J., Hatanaka, F., Yamamoto, M., Araoka, T., Li, Z., et al. (2016). In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature* 540, 144–149.
- (163) Komor, A.C., Kim, Y.B., Packer, M.S., Zuris, J.A., and Liu, D.R. (2016). Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature* 533, 420–424.
- (164) Clement, K., Rees, H., Canver, M.C., Gehrke, J.M., Farouni, R., Hsu, J.Y., Cole, M.A., Liu, D.R., Joung, J.K., Bauer, D.E., and Pinello, L. (2019). CRISPResso2 provides accurate and rapid genome editing sequence analysis. *Nat. Biotechnol*. 37, 224–226.
- (165) Tsai, Y.-T., Wu, W.-H., Lee, T.-T., Wu, W.-P., Xu, C.L., Park, K.S., Cui, X., Justus, S., Lin, C.S., Jauregui, R., et al. (2018). Clustered regularly interspaced short palindromic repeats-based genome surgery for the treatment of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 125, 1421–1430.

- (166) Diner, B.A., Dass, A., Nayak, R., Flinkstrom, Z., Tallo, T., DaSilva, J., et al. (2020). Dual AAV-based “knock-out-and-replace” of RHO as a therapeutic approach to treat RHO-associated autosomal dominant retinitis pigmentosa (RHO adRP). *Mol. Ther.* 28 (4 Suppl 1), 108–109.
- (167) Bakondi, B., Lv, W., Lu, B., Jones, M.K., Tsai, Y., Kim, K.J., Levy, R., Akhtar, A.A., Breunig, J.J., Svendsen, C.N., and Wang, S. (2016). In vivo CRISPR/Cas9 gene editing corrects retinal dystrophy in the S334ter-3 rat model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol. Ther.* 24, 556–563.
- (168) Li, P., Kleinstiver, B.P., Leon, M.Y., Prew, M.S., Navarro-Gomez, D., Greenwald, S.H., Pierce, E.A., Joung, J.K., and Liu, Q. (2018). Allele-specific CRISPR-Cas9 genome editing of the single-base P23H mutation for RHOdopsin-associated dominant retinitis pigmentosa. *CRISPR J.* 1, 55–64.
- (169) D’Amico, A., Butcher, R., Kantardzhieva, A., Takeuchi, R., Lukason, M., Pierce, E., et al. (2020). Allele-specific CRISPR-Cas9 via dual AAV-mediated gene editing rescue retinal degeneration in a humanized RHO-P23H mouse model. *Mol. Ther.* 28 (4 Suppl 1), 454.
- (170) Patrizi, C., Llado, M., Benati, D., Guarascio, R., Cheetham, M., Auricchio, A., et al. (2020). Specific knock-down of P347S dominant mutation in RHOdopsin gene by CRISPR/Cas9 system. *Mol. Ther.* 28 (4 Suppl 1), 286–287.
- (171) Dürrenberger, F., Thompson, A.J., Herrin, D.L., and Rochaix, J.-D. (1996). Double strand break-induced recombination in *Chlamydomonas reinhardtii* chloroplasts. *Nucleic Acids Res.* 24, 3323–3331.
- (172) Wang, L., Smith, J., Breton, C., Clark, P., Zhang, J., Ying, L., Che, Y., Lape, J., Bell, P., Calcedo, R., et al. (2018). Meganuclease targeting of PCSK9 in macaque liver leads to stable reduction in serum cholesterol. *Nat. Biotechnol.* 36, 717–725.
- (173) McCall, M.A., Jalligampala, A., Franssen, J., Noel, J., Wang, W., Fleissig, E., et al. (2020). Therapeutic efficacy of ARCUS meganuclease gene editing—arrest of rod degeneration and restoration of rod function in a transgenic pig model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol. Ther.* 28 (4 Suppl 1), 1.
- (174) Leveillard T, Mohand-Said S, Lorentz O, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet.* 2004;36(7):755–759.
- (175) Meunier I. et Bocquet B., Centre de Référence Maladies Rares MAOLYA, PNDS HAS 2021 Maculopathies génétiques (2021).
- (176) Rosenfeld PJ, Hahn LB, Sandberg MA, Dryja TP, Berson EL. Low incidence of retinitis pigmentosa among heterozygous carriers of a specific RHOdopsin splice site mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(11):2186–2192.
- (177) Liu X, Garriga P, Khorana HG. Structure and function in RHOdopsin: correct folding and misfolding in two point mutants in the intradiscal domain of RHOdopsin identified in retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:4554–4559.
- (178) Garriga P, Liu X, Khorana HG. Structure and function in RHOdopsin: correct folding and misfolding in point mutants at and in proximity to the site of the retinitis pigmentosa mutation Leu-125/EArg in the transmembrane helix C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:4560–4564.
- (179) Sung C-H, Schneider BG, Agarwal N, Papermaster DS, Nathans J. Functional heterogeneity of mutant RHOdopsins responsible for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(19):8840–8844.
- (180) Moore AT, Fitzke F, Jay M, et al. Autosomal dominant retinitis pigmentosa with apparent incomplete penetrance: a clinical, electrophysiological, psychophysical, and molecular genetic study. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:473–479.
- (181) Evans K, Al-Magthteh M, Fitzke FW, et al. Bimodal expressivity in dominant retinitis pigmentosa genetically linked to chromosome 19q. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:841–846.
- (182) McGee TL, Devoto M, Ott J, Berson EL, Dryja TP. Evidence that the penetrance of mutations at the RP11 locus causing dominant retinitis pigmentosa is influenced by a gene linked to the homologous RP11 allele. *Am J Hum Genet.* 1997;61:1059–1066.
- (183) Vithana EN, Abu-Safieh L, Allen MJ, et al. A human homolog of yeast pre-mRNA splicing gene, PRP31, underlies autosomal dominant retinitis pigmentosa on chromosome 19q13.4 (RP11). *Mol Cell.* 2001;8(2):375–381.
- (184) Sung C-H, Davenport CM, Hennessey JC, et al. RHOdopsin mutations in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:6481–6485.
- (185) Schulein R. The early stages of the intracellular transport of membrane proteins: clinical and pharmacological implications. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2004;151:45–91.
- (186) Chinchore Y, Mitra A, Dolph PJ. Accumulation of RHOdopsin in late endosomes triggers photoreceptor cell degeneration. *PLoS Genet.* 2009;5(2):e1000377.
- (187) Deretic D, Williams AH, Ransom N, Morel V, Hargrave PA, Arendt A. RHOdopsin C terminus, the site of mutations causing retinal disease, regulates trafficking by binding to ADP-ribosylation factor 4 (ARF4). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(9):3301–3306.
- (188) Chen J, Makino CL, Peachey NS, Baylor DA, Simon MI. Mechanisms of RHOdopsin inactivation in vivo as revealed by a COOH-terminal truncation mutant. *Science.* 1995;267(5196):374–377.
- (189) Sung CH, Tai AW. RHOdopsin trafficking and its role in retinal dystrophies. *Int Rev Cytol.* 2000;195:215–267.
- (190) Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(5):335–375.
- (191) Hosch J, Lorenz B, Stieger K. RPGR: role in the photoreceptor cilium, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet.* 2011;32(1):1–11.
- (192) Milam AH, Li Z-Y, Cideciyan AV, Jacobson SG. Clinicopathologic effects of the Q64ter RHOdopsin mutation in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(5):753–765.
- (193) Heckenlively JR, Rodriguez JA, Daiger SP. Autosomal dominant sectoral retinitis pigmentosa: two families with transversion mutation in codon 23 of RHOdopsin. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:84–91.
- (194) Naash ML, Peachey NS, Li ZY, et al. Light-induced acceleration of photoreceptor degeneration in transgenic mice expressing mutant RHOdopsin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(5):775–782.
- (195) Roof DJ, Adamian M, Hayes A. RHOdopsin accumulation at abnormal sites in retinas of mice with a human P23H RHOdopsin transgene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(12):4049–4062.



- (196) Daiger SP, Sullivan AS, Rodriguez JA. Correlation of phenotype with genotype in inherited retinal degeneration. *Behav Brain Sci.* 1995;18:452–467.
- (197) Clarke G, Collins RA, Leavitt BR, et al. A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations. *Nature.* 2000;406(6792):195–199.
- (198) Clarke G, Lumsden CJ, McInnes RR. Inherited neurodegenerative diseases: the one-hit model of neurodegeneration. *Hum Mol Genet.* 2001;10(20):2269–2275.
- (199) Pacione LR, Szego MJ, Ikeda S, Nishina PM, McInnes RR. Progress toward understanding the genetic and biochemical mechanisms of inherited photoreceptor degenerations. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:657–700.
- (200) Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1995;102(5):805–816.
- (201) Meyer KT, Heckenlively JR, Spitznas M, Foos RY. Dominant retinitis pigmentosa: a clinicopathologic correlation. *Ophthalmology.* 1982;89(12):1414–1424.
- (202) Duvall J, McKechnie NM, Lee WR, Rothery S, Marshall J. Extensive subretinal pigment epithelial deposit in two brothers suffering from dominant retinitis pigmentosa. A histopathological study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1986;224(3):299–309.
- (203) Del Priore LV, Kaplan HJ, Hornbeck R, Jones Z, Swinn M. Retinal pigment epithelial debridement as a model for the pathogenesis and treatment of macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(5):629–643.
- (204) Milam AH, De Leeuw AM, Gaur VP, Saari JC. Immunolocalization of cellular retinoic acid binding protein to Müller cells and/or a subpopulation of GABA-positive amacrine cells in retinas of different species. *J Comp Neurol.* 1990;296(1):123–129.
- (205) Sastry SM, Li ZY, Milam AH. Epiretinal membranes in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(3):4789.
- (206) Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan E Jr, Milam AH. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1634–1639.
- (207) Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1995;102(5):805–816.
- (208) Jones BW, Watt CB, Frederick JM, et al. Retinal remodeling triggered by photoreceptor degenerations. *J Comp Neurol.* 2003;464(1):1–16.
- (209) Gartner S, Henkind P. Pathology of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1982;89(12):1425–1432.
- (210) Marc RE, Jones BW, Anderson JR, et al. Neural reprogramming in retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(7):3364–3371.
- (211) Li Z-Y, Kljavin IJ, Milam AH. Rod photoreceptor neurite sprouting in retinitis pigmentosa. *J Neurosci.* 1995;15(8):5429–5438.
- (212) Milam AH, Li Z-Y, Cideciyan AV, Jacobson SG. Clinicopathologic effects of the Q64ter RHOdopsin mutation in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(5):753–765.
- (213) Leveillard T, Mohand-Said S, Lorentz O, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet.* 2004;36(7):755–759.
- (214) Li ZY, Possin DE & al. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1995;102(5):805–816.
- (215) Grunwald JE, Maguire AM, Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:502–508.
- (216) Khan JA, Ide CH, Strickland MP. Coats'-type retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol.* 1988;32(5):317–332.
- (217) Ward MM, Puthussery T, Vessey KA, Fletcher EL. The role of purinergic receptors in retinal function and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2010;664:385–391.
- (218) Uliss AE, Gregor ZJ, Bird AC. Retinitis pigmentosa and retinal neovascularization. *Ophthalmology.* 1986;93(12):1599–1603.
- (219) Mal-Maghteh, C Inglehearn, P Lunt, M Jay, A Bird, S Bhattacharya ; Two new RHOdopsin transversion mutations (L40R; M216K) in families with autosomal dominant retinitis pigmentosa; *Hum Mutations* 1994;3(4):409-10; PMID: **8081400**
- (220) Van Cauwenbergh C, Coppeters F, Roels D, De Jaegere S, Flips H, De Zeytjij J, et al. (2017) Mutations in Splicing Factor Genes Are a Major Cause of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa in Belgian Families. *PLoS ONE* 12(1): e0170038.
- (221) R Goliath, S Bardien, A September, R Martin, R Ramesar, J Greenberg ; RHOdopsin mutation G109R in a family with autosomal dominant retinitis pigmentosa;;*Hum Mutat* 1998;Suppl 1:S40-1. PMID: 9452035
- (222) Zhouxian Bai, Lina Liu, Shuang Hu, Qinghua Wu, Xiangdong Kong ; Identification of a novel RHO mutation in a pedigree affected with retinitis pigmentosa; *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*; 2019 Mar 10;36(3):234-237. PMID: 30835353
- (223) C F Inglehearn, T J Keen, R Bashir, M Jay, F Fitzke, A C Bird, A Crombie, S Bhattacharya ; A completed screen for mutations of the RHOdopsin gene in a panel of patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa; *Hum Mol Genet* ; 1992 Apr;1(1):41-5. PMID: **1301135**
- (224) Meunier I, Manes G, Bocquet B, Marquette V, Baudoin C, Puech B, Defoort-Dhellemmes S, Audo I, Verdet R, Arndt C, Zanlonghi X, Le Meur G, Dhaenens CM, Hamel CP. Frequency and clinical pattern of vitelliform macular dystrophy caused by mutations of interphotoreceptor matrix IMPG1 and IMPG2 genes. *Ophthalmology.* 2014 Dec;121(12):2406-14. ) Frequency and clinical pattern of vitelliform macular dystrophy caused by mutations of interphotoreceptor matrix IMPG1 and IMPG2 genes.*.j.opht*2014.06.028. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25085631
- (225) Ramon A. C. van Huet & al; MPG2-Associated Retinitis Pigmentosa Displays Relatively Early Macular Involvement; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 May 29;55(6):3939-53. PMID: **24876279**
- (226) R. van Huet & al ; The efficacy of microarray screening for autosomal recessive retinitis pigmentosa; *Molecular Vision*; 28 april 2015; 21:461-476.
- (227) Lama Jaffal, Christina Zeitz, Isabelle Audo & al; Novel Missense Mutations in BEST1 Are Associated with Bestrophinopathies in Lebanese Patients; *Genes (Basel)*; 2019 Feb 18;10(2):151. PMID: 30781664
- (228) Leonardo Colombo, Christina Zeitz, Isabelle Audo & al; Molecular Epidemiology in 591 Italian Proband With Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome; February 12, 2021; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(2):13.



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Résultats d'ERG simplifiés par phénotype .....	18
Tableau 2 Nouveaux variants <i>RHO</i> de la cohorte .....	19
Tableau 3 Caractéristiques des trois types de cônes responsable de la vision trichromate.....	53
Tableau 4 : Cellules rétinienne contribuant à l'ERG flash et au flicker 30 Hz .....	59
Tableau 5 : 34 gènes responsables de RP AD .....	84
Tableau iconographies de 99 patients de la cohorte : ANNEXE 4. ....	114

## LISTE DES FIGURES

<b>FIG.1</b> Diagramme de la rhodopsine avec le chromophore de retinaldéhyde.....	13
<b>FIG.2</b> Diagramme de la rhodopsine avec les acides aminés mutés.....	13
<b>FIG.3</b> Diagramme du complexe EPR-Bâtonnet .....	14
<b>FIG.4</b> RP diffuse : auto-fluorescence et fond d'œil.....	22
<b>FIG.5</b> RP diffuse : fond d'œil et champ visuel <i>RHOad</i> c.510C>G.....	22
<b>FIG.6</b> RP sectorielle : CV de Goldmann .....	23
<b>FIG.7</b> RP sectorielle : Fond d'œil et autofluorescence .....	23
<b>FIG.8</b> Rétinophotos et autofluorescence des 3 phénotypes de RPad <i>RHO</i> décrits par Audo & al .....	24
<b>FIG.9</b> dystrophie maculaire centrale unilatérale chez un patient de 51 ans .....	24
<b>FIG.10</b> prévalence des gènes défectueux dans les différentes formes de CSNB.....	25
<b>FIG.11</b> Auto-Fluorescence d'un patient EMAP .....	26
<b>FIG.12</b> AF, OCT et CVG d'un patient variant <i>RHOad</i> c.53G>C.....	26
<b>FIG.13</b> Pseudo-choroidémie sur le variant <i>RHOad</i> c.647T>A .....	27
<b>FIG.14</b> La classification de Curtin des staphylomes postérieurs .....	27
<b>FIG.15</b> Rétinophoto du pôle postérieur et IRM 3D d'un œil myope fort .....	28
<b>FIG.16</b> <i>RHO</i> et staphylome postérieur : arbre généalogique, données réfractive et imagerie .....	28
<b>FIG.17</b> Arbre et OCT variant <i>RHOad</i> c.510C>G .....	29
<b>FIG.18</b> Pattern dystrophy Butterfly, variant <i>RHOad</i> c.185C>A .....	29
<b>FIG.19</b> Pattern dystrophy réticulée, variant <i>RHOad</i> c.1032G>C .....	30
<b>FIG. 20</b> RP + néovaisseaux : OCT. Variant <i>RHOad</i> c.545G>T .....	30
<b>FIG. 21</b> RP + Coats, variant <i>RHOad</i> c.616_624del .....	31
<b>FIG.22</b> Choroïdopathie ponctuée, variant <i>RHOad</i> c.955dup.....	31
<b>FIG. 23</b> maculopathie de Best. variant <i>RHOad</i> c.759G>T et <i>BEST1</i> c.209A>G .....	33
<b>FIG.24</b> auto-fluorescence, fond d'œil, OCT et CV, variant c.316G>A homozygote .....	34
<b>FIG.25</b> : Une coupe axiale de l'œil d'un fœtus de 20mm à 6 semaines de gestation.....	36
<b>FIG.26</b> : Une coupe axiale d'un fœtus de 35 mm à 9 semaines de gestation .....	36
<b>FIG.27</b> Les couches des cellules rétinienne.....	37
<b>FIG.28</b> La membrane de Bruch et ses 5 couches .....	37
<b>FIG.29</b> Epithélium pigmentaire : Monocouche de cellules .....	39
<b>FIG.30</b> EP : La jonction occludens .....	39
<b>FIG.31</b> La structure d'un photorécepteur.....	40
<b>FIG.32</b> Renouvellement des SE des photorécepteurs .....	41
<b>FIG.33</b> Les connections neuronales dans la rétine .....	42

<b>FIG.34</b> Profil de concentration d'oxygène dans une rétine .....	44
<b>FIG.35</b> La zone avasculaire centrale (ZAC) .....	44
<b>FIG.36</b> Transformations de la Rhodopsine photo-induits.....	46
<b>FIG.37</b> Cycle visuel.....	46
<b>FIG. 38</b> OCT-SD : Deux patients de la cohorte l'un <b>sans</b> et l'autre <b>avec</b> OMC .....	47
<b>FIG.39</b> OCT-SD d'une dystrophie pseudo-vitelliforme, mutation <i>PRPH2</i> .....	47
<b>FIG.40</b> Rétinophoto et OCT d'une Pattern dystrophy <i>PRPH2</i> de forme aréolaire centrale.....	48
<b>FIG.41</b> CACD sur un variant <i>PRPH2</i> (Périphérine) .....	48
<b>FIG.42</b> Clichés en autofluorescence. Pseudo-Stargardt et CACD <i>PRPH2</i> .....	49
<b>FIG.43</b> Dystrophie maculaire de Stargardt.....	50
<b>FIG.44</b> Le système optique d'Optos .....	51
<b>FIG.45</b> Développement d'un scotome annulaire dans les RP.....	52
<b>FIG.46</b> Anomalies des courbes d'adaptation à l'obscurité dans les RP.....	55
<b>FIG.47</b> Atteinte du seuil final d'adaptation retardée chez un patient RPad.....	55
<b>FIG.48</b> Six types d'électrorétinogrammes (ERG) standards recommandés par l'ISCEV.....	56
<b>FIG.49</b> ERG ON-OFF .....	57
<b>FIG.50</b> : illustration d'un EOG pour calculer le rapport d'Arden.....	57
<b>FIG.51</b> Les trois réponses standard du test des PEV modifié d'après l'ISCEV.....	58
<b>FIG.52</b> Composantes de l'ERGmf de 103 hexagones .....	58
<b>FIG.53</b> ERG grand champ standard avec separation des composantes cônes-bâtonnets.....	60
<b>FIG.54</b> ERG grand champ et le test D-15 de dyschromatopsie de Farnsworth .....	61
<b>FIG.55</b> Les 5 types de réponses d'ERG mixte cônes-bâtonnets.....	62
<b>FIG.56</b> ERG plein champ d'un oeil normal, d'un oeil RP et d'un oeil dystrophie cônes.....	62
<b>FIG.57</b> Connections des cônes et bâtonnets aux cellules bipolaires.....	63
<b>FIG.58</b> ERG grand champ : normal vs CSNB complète vs CSNB incomplete vs RSLX.....	63
<b>FIG.59</b> Arbres généalogiques illustrant la transmission AD, AR et liée à l'X.....	64
<b>FIG.60</b> Localisation des mitochondries dans la rétine.....	66
<b>FIG.61</b> Fréquence des dystrophies rétiniennes héréditaires .....	68
<b>FIG.62</b> Photo du fond d'œil d'un patient atteint de choroïdérémie.....	70
<b>FIG.63</b> CACD sur un variant <i>PRPH2</i> .....	72
<b>FIG.64</b> Les stades de la maladie de Best.....	72
<b>FIG.65</b> Dystrophie Maculaire Pseudo-Vitelliforme variant <i>PRPH2</i> .....	73
<b>FIG.66</b> Fond d'œil d'une Pattern Dystrophy Butterfly et réticulée .....	73
<b>FIG.67</b> Les stratégies de thérapies géniques pour les maladies autosomiques dominantes.....	77
<b>FIG.68</b> Le <i>RdCVF</i> produit par les bâtonnets régénère les segments externes des cônes.....	78
<b>FIG.69</b> Schéma d'une coupe rétinienne d'un oeil normal et d'un oeil RP .....	81
<b>FIG.70</b> Immunofluorescence de la Rhodopsine : rétine normale vs RP .....	83

## Annexe 8 : ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

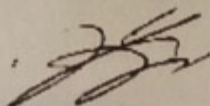
Acronymes	Détail
ACRPP	Atrophie chorioretinienne pigmentée paraveineuse
AD	Autosomique Dominante
ADN	Acide désoxyribonucléique
AF	Auto-fluorescence rétinienne
AMD	Age-related macular degeneration;
AR	Autosomique Récessive
ARN	Acide ribonucléique
AV	Acuité Visuelle
AVMD	dystrophie maculaire vitelliforme de l'adulte (Adult Vitelliform Macular Dystrophy)
BBS	Bardet-Biedl Syndrome
BCEA	Bivariate Contour Ellipse Area
BCVA	Best-corrected visual acuity;
BM	Membrane de Bruch
BM	Bruch's membrane;
CACD	Dystrophie choroïdienne aréolaire centrale
CB	Cellule(s) Bipolaire(s)
CFN	Couche des Fibres Nerveuses
CI	Confidence interval = intervalle de confiance
CME = OMC	Cystoid macular edema = oedème maculaire cystoïde
CSNB	Congenital stationary night blindness
CSNB	Cécité Nocturne Congénitale Stationnaire
CV	Champ Visuel
CVG	Champ Visuel de Goldmann
DA	Dark adapted = adaptation scotopique
DM	Dystrophie maculaire
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DMVB	Dystrophie maculaire vitelliforme de Best
DRCR.net	Diabetic retinopathy clinical research network
DRH	Dystrophie rétinienne Héritaire
DVFA	Dystrophie vitelliforme fovéomaculaire de l'adulte
EMAP	Extensive macular atrophy with pseudodrusen-like appearance
EOG	Eléctro-oculogramme sensoriel
EP	Épithélium Pigmentaire
EPR	Epithélium pigmentaire rétinien
ERG	Electrorétinographie
ERG	Electrorétinogramme grand champ
FA	Fundus Albipunctatus
FAF	Fundus autofluorescence imaging
FAF	Fundus Auto Fluorescence
FERG	Full-field electroretinography

FO	Fond d'oeil
GCL = CCG	Couche des cellules ganglionnaires
GCL	Ganglion cell Layer ⇔ couche des cellules ganglionnaires;
GPCR	G protein-coupled receptor
HPS	Hyperreflective pyramidal structure
ICG	Indocyanin green = vert d'indocyanine
ILM	internal limiting Membrane ⇔ membrane limitante interne;
INL	Inner nuclear layer ⇔ couche nucléaire interne;
IPL	Inner plexiform layer ⇔ couche plexiforme interne;
IQR	Interquartile range;
IR	Infrarouge
IRD	Inherited retinal dystrophy = dystrophie rétinienne héréditaires
IS	Inner segments ⇔ segments internes des bâtonnets et des cônes,
ISCEV	International Society for the Clinical Electrophysiology of Vision
LA	Light adapted
LF	Lipofuscine
LP	Likely Pathogenic = variant probablement pathogène
MERG	Multifocal electroretinography
MII	Macular Integrity Index
MNV	Macular neovascularization
MP	Micro-Périmétrie
NFL	Nerve fiber layer ⇔ couche des fibres nerveuses;
NGS	Séquençage Nouvelle Génération
NIR.AF	Auto-fluorescence proche infra-rouge
NIR-AF	Near-infrared autofluorescence
OCT	Optical Coherence Tomography
OCT-SD	OCT-Spectral Domain
OCT-UHR	OCT-Ultra High Resolution
OLM	Outer limiting membrane ⇔ membrane limitante externe;
ONL	Outer nuclear layer ⇔ couche nucléaire externe;
OPL	Outer plexiform layer ⇔ couche plexiforme externe;
OS	outer segments of rod and cone ⇔ segments externes des bâtonnets et des cônes
PD	Pattern dystrophie
PERG	Pattern electroretinography
PEV	Potentiels évoqués visuels
PHNR	Réponse photopique négative
PO	Potentiels Oscillatoires
PR	Photorécepteur
PRL	PRL (Preferred Retinal Locus / Site rétinien de fixation préférentielle)
PRPH2	gène Périphérine-2
PS	Dystrophie Pseudo-Stargardt
RA	Rapport d'Arden
RDS	Retinal Degeneration Slow ou Dégénérescence lente de la rétine
RHO	Rhodopsin Gene = gène de la Rhodopsine
ROM1	Protéine 1 de la membrane du segment externe de la rétine
RP	Rétinite Pigmentaire
RPad	Rétinite Pigmentaire autosomale dominante

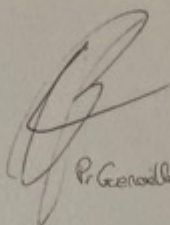
RPar	Rétinite Pigmentaire autosomale récessive
RPE et EPR	Retinal pigment epithelium ⇔ épithélium pigmentaire rétinien.
RPS	Rétinite Pigmentaire sectorielle
RSLX	Rétinoschisis lié à l'X
SD-OCT	Spectral-domain Optical Coherence Tomography
SE	Segments externes des photorécepteurs
SI	Segments internes des photorécepteurs
SLO	Ophtalmoscope à balayage laser
STR	Scotopic Threshold Response = seuil de réponse scotopique
SW-AF	Short-wavelength autofluorescence
TIE	Taux d'incapacité d'Esternan
UWF	Ultra Wide Field
VREF	Vitréorétinopathie Exsudative Familiale
VUS	Variant of Unknown Significance = variant de signification indéterminée
WHO	World Health Organization
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
WT	Wild type = type sauvage

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Directeur de Thèse  
(Qui atteste du respect des procédures éthiques et réglementaires)  
Dr ZANLONGHI, PH CHU Rennes, le 3 septembre 2024



VU, le Président de Thèse



Pr Gerardo Carcellet

VU, le Doyen de la Faculté



VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen



**ANNEE DE SOUTENANCE : 2023/2024**



TITRE DE LA THESE :

ETUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE 195 PATIENTS FRANÇAIS ATTEINTS DE VARIANTS DU GÈNE *RHO* : ANALYSE DES CAS ATYPIQUES

**RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :**

**OBJET:** Description et analyse des cas atypiques d'une cohorte rétrospective de 195 patients français atteints de rétinopathie pigmentaire non syndromique associée à une mutation du gène *RHO*. **METHODE:** Les 195 patients ont été examinés cliniquement, ont eu des tests génétiques et une analyse multimodale basée sur rétinophotographies, OCT, autofluorescence, ERG et champ visuel. **RESULTATS:** Tous les patients sauf deux avaient des variants *RHO* hétérozygotes. 93,4% des mutations étaient de type Faux Sens. La cohorte retrouvait : 58 variants dont 15 jamais décrits. 4 patients de phénotype normal. 3 staphylomes postérieurs. 2 RP associées à un Coats. 15 choroidopathies. 7 maculopathies. **DISCUSSION:** Notre étude retrouvait : 2 cas de mutations digéniques *RHO* c.759G>T avec *BEST1* c.209A>G et *RHO* c.491C>T avec *IMPG2* c.513T>G, *RHO* la double mutation simple allèle c.[164A>G ; 251T>C]; 2 variants homozygote c.340G>A et c.316G>A. Une quinzaine de phénotypes atypiques: Staphylome postérieur c.510C>G ; c.545G>T et c.891C>A ; Maculopathie unilatérale c.755G>C ; CSNB c.793T>C; Phénotype normal avec un variant pathogène c.1028G>A & c.325G>A; Pseudo-choroïdémie c.647T>A; RP associée à Coats c.891C>A & c.616\_624del; Néovascularisation maculaire c.545G>T. Pattern dystrophy c.185C>A et c.1032G>C; Choroïdopathie ponctuée c.955dup; EMAP c.53G>C. Ces atypies n'avaient jamais été décrites pour ces variants *RHO*. **CONCLUSION:** Notre étude a retrouvé 10% de cas atypiques d'un point de vue génétique ou phénotypique ainsi que 15 nouveaux variants *RHO*. Des tests génétiques génomiques de type WGS ou WES seraient nécessaires afin de renforcer l'imputabilité de ces variants dans ces phénotypes atypiques.

**MOTS CLES :** dystrophies rétiniennes héréditaires ; rétinopathie pigmentaire; cohorte ; *RHO* ; Rhodopsine ; mutations; variants; c.185C>A; *IMPG2*; c.53G>C; c.793T>C; c.955dup

THESIS TITLE:

A RETROSPECTIVE MULTICENTRIC COHORT STUDY OF 195 FRENCH PATIENTS WITH *RHO* MUTATIONS: AN ANALYSIS OF THE ATYPICAL CASES

**SUMMARY OF THESIS:**

**PURPOSE:** To describe and analyse atypical cases in a retrospective cohort study of 195 French patients with nonsyndromic retinitis pigmentosa (RP) and *RHO* gene mutations. **METHODS:** All 195 patients were clinically and genetically examined using multipanel gene testing or NGS. They had fundus examination, retinophotography, autofluorescence imaging, SD-OCT, ERGs and visual field testings. **RESULTS:** All but two of our patients had heterozygous mutations. 93,4% were missense mutations. 58 pathogenic variants, 15 of which were unpublished. 4 patients with proven pathogenic variants had normal eyes. 7 maculopathy. 3 posterior staphyloma. 2 Coats associated RP. 15 choroidopathy. **DISCUSSION:** Our study found: Combined mutation *RHO* c.759G>T with *BEST1* c.209A>G, Digenic mutation *RHO* c.491C>T with *IMPG2* c.513T>G; *RHO* single allele double mutation c.[164A>G ; 251T>C]; 2 homozygote variants ; c.340G>A & c.316G>A. A dozen of atypical phenotypes for *RHO* variants : Posterior staphyloma ; c.510C>G ; c.545G>T et c.891C>A ; Unilateral maculopathy c.755G>C ; CSNB c.793T>C; Normal phenotype with pathogenic variant c.1028G>A & c.325G>A; Choroideremia-like c.647T>A; Coats associated RP c.891C>A & c.616\_624del; Macular neovascularization c.545G>T. Pattern dystrophy c.185C>A and c.1032G>C; Punctate choroidopathy c.955dup; EMAP c.53G>C. These atypical phenotypes were never published for these *RHO* variants before. **CONCLUSION:** Our study showed 10% of atypical cases, whether on a phenotypic or genetic level and 15 new *RHO* variants. Complementary genetic testings like WGS or WES are necessary to confirm the imputability of some of these variants in these atypical phenotypes.

**KEY WORDS :** inherited retinal dystrophy; retinitis pigmentosa ; cohort study; *RHO*, Rhodopsin; mutations; variants; c.185C>A; *IMPG2*; c.53G>C; c.793T>C; c.955dup