



Travail sur le champ visuel bleu-rouge préliminaire à l'élaboration du protocole CHOUETTE

Mémoire pour le certificat de capacité d'orthoptiste

Juin 2021

Auteures : Pauline SEVENO, Amandine GROSJEAN

Responsables : Dr. Guylène LE MEUR (ophtalmologue), Mme. Fanny BILLAUD (orthoptiste)

REMERCIEMENTS

Nous tenions tout d'abord à remercier Dre. Guylène Le Meur pour nous avoir supervisées au cours de ce mémoire. Mais aussi pour son accompagnement en répondant à nos interrogations et en nous fournissant toutes les informations nécessaires lors des réunions.

Nous remercions ensuite Mme. Fanny Billaud, pour ses explications concernant la machine utilisée et l'essai clinique. Ainsi que son aide et ses conseils notamment pour l'évolution de notre sujet.

Nous aimerions également remercier M. Rudy Konig pour nous avoir consacré du temps et avoir répondu à toutes nos questions lors de la démonstration du test de mobilité.

Merci au Dre. Charlène Guyot pour nous avoir transmis sa thèse sur l'évaluation de la fonctionnalité des bâtonnets dans les rétinites pigmentaires : corrélation structure (cliché en autofluorescence) et fonction rétinienne (champ visuel bleu-rouge).

Pour terminer, nous remercions Elisa et Pauline, étudiantes en orthoptie à l'école de Nantes de 2017 à 2020 ayant travaillé précédemment sur ce sujet, pour nous avoir appris le fonctionnement de la machine et transmis leur mémoire.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	ii
I Présentation du sujet	2
1 Introduction	4
2 Le fonctionnement de la rétine	7
1 Structure de la rétine	7
2 Du signal lumineux au signal électrique	15
3 Activation de la phototransduction : à la lumière	17
4 Inactivation de la phototransduction : retour au noir	18
5 Le cycle visuel de la rhodopsine	20
3 Les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH)	23
1 Prévalence	23
2 Transmission génétique	23
3 Les dystrophies rétiniennes héréditaires non syndromiques	25
4 Les dystrophies rétiniennes héréditaires syndromiques	29
5 Prise en charge	30
4 Le champ visuel bleu - rouge	38
1 Intérêt	38
2 Principe	39
3 L'examen	40
4 Procédures de test	43
5 Stratégie de validation des seuils de sensibilité maximale point par point	44
6 Zone de la rétine étudiée	45
7 L'adaptation à l'obscurité	46
8 Critères de fiabilité	46
5 Objectifs	48

II Travail réalisé	50
III Bilan	66
IV Annexes	70
A Aspects génétiques	72
Bibliographie	78

Première partie

Présentation du sujet

1 - INTRODUCTION

Le test du champ visuel est un examen fonctionnel des yeux, il permet de déterminer, pour l'œil examiné, si la sensibilité de chaque zone de la rétine est normale. Les méthodes actuelles d'investigation du champ visuel sont réalisées en ambiance photopique et ne permettent pas d'évaluer la fonction des cellules photoréceptrices de manière isolée. En effet, ces appareils permettent seulement d'avoir une idée de la sensibilité d'un seul des deux types de photorécepteurs rétiniens : les cônes.

De plus, le seul examen offrant une analyse en ambiance scotopique est objectif et invasif : il s'agit de l'électrorétinogramme. Ce test étant global, il ne met pas toujours en évidence une pathologie et ne permet pas de localiser les atteintes des cellules photoréceptrices sur la rétine. Il atteint donc ces limites puisqu'il n'est pas discriminant pour les rétinopathies pigmentaires sévères.

Il n'existe donc aujourd'hui pas de méthode de test subjective de la vision scotopique.

L'appareil sur lequel va porter notre étude est un périmètre bicolore de la marque Métrovision (MONCVone-Métrovision-Perenchie-France). Il évalue subjectivement la fonction des cellules photoréceptrices séparément et de manière localisée en ambiance scotopique. Une telle méthode est inédite et offre de nouvelles possibilités de suivi et de diagnostique.

Il est également intéressant de comparer les résultats à une cartographie de référence. En effet, établir une carte de la sensibilité rétinienne pour les sujets normaux selon leur âge permet une double analyse des résultats du champ visuel bicolore, comme pour le champ visuel classique actuellement. Il serait alors possible de déterminer le déficit diffus, par rapport à une moyenne statistique du groupe d'âge du sujet, et le déficit localisé, par rapport à lui même.

Ici, nous nous intéressons tout particulièrement aux pathologies affectant la vision nocturne, c'est à dire aux pathologies entraînant une héméralopie. Il s'agit d'un symptôme qui se traduit cliniquement par un déficit visuel lorsque la luminosité est faible. On retrouve ce symptôme chez les patients atteints de dystrophies rétiniennes héréditaires. Il s'agit d'un ensemble de pathologies génétiques caractérisées par la perte progressive des photorécepteurs et/ou un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire. Les formes cliniques sont variées, notamment sur la chronologie de la dégénérescence. Dans la plupart des cas, ces patients se plaignent en premier lieu d'une héméralopie, correspondant

à une dégénérescence première des bâtonnets. En effet chaque type de photorécepteurs a une répartition donc un rôle différent dans la vision. Être en mesure d'évaluer séparément leur fonction restante pour chaque zone de la rétine semble donc nécessaire.

De plus, il existe de nombreuses mutations génétiques menant à ces pathologies qui représentent environ 5 % des 200 000 cas de cécité en France. Le Champ Visuel Bicolore permettrait ainsi le suivi des patients inclus dans des protocoles de recherche de traitement par thérapie génique, de plus en plus nombreux dans le monde.

Les dégénérescences rétiniennes héréditaires étant aujourd'hui sans traitement, ces essais promettent un véritable espoir dans la prise en charge de ces pathologies. En effet, des essais fructueux ont eu lieu pour l'Amaurose Congénitale de Leber chez des patients dont le diagnostic a été posé dans l'enfance et disposant encore de suffisamment de photorécepteurs viables. Ceci grâce à une étude sur des chiens ayant une affection semblable dont les résultats ont été publiés en 2001. Les chercheurs ont ainsi mis au point une injection nommée «LUXTURNA» (Voretigene Neparvovec), premier traitement de thérapie génique pour une dystrophie rétinienne héréditaire, ayant obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en 2019. Ces injections agissent directement sur le cycle visuel en permettant la remise en fonction des photorécepteurs rétiniens.

De nouveaux tests pour la maladie de Stargardt, le syndrome de Usher, la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber, l'achromatopsie congénitale, la choroïdémie ont débuté par la suite. Cependant, ces études sont très longues puisque l'évolution de ces pathologies est lente. Il faut ainsi pouvoir confirmer les résultats sur plusieurs années.

Avec ces avancées thérapeutiques et ce besoin d'isoler la fonction des photorécepteurs, il semble pertinent de produire des outils permettant cette analyse. L'enjeu de cette étude est la commercialisation du périmètre Bleu-Rouge par l'entreprise MétroVision, la conception d'une carte normative de sensibilité rétinienne étant la dernière étape de sa mise au point. Ce lancement serait une nouveauté en Europe.

En effet, l'étude de cette méthode a commencé aux États-Unis mais les publications sont encore rares. Une étude interne au CHU de Nantes a déjà permis une première approche de la machine, en y effectuant quelques modifications et en étudiant les résultats qu'elle peut apporter. L'appareil a ainsi été développé dans le but de déterminer précisément si il reste des cellules photoréceptrices viables et fonctionnelles sur la rétine des patients atteints de dystrophie rétinienne héréditaires. Si c'est le cas, il est important de savoir dans quelles zones afin de pouvoir entamer une thérapie génique, et leur permettre de recouvrir une partie de leur vision. Il est donc possible lors des essais de thérapie génique de cibler les zones de la rétine à traiter puis d'évaluer l'efficacité de ces nouveaux traitements en analysant l'évolution de la sensibilité rétinienne du patient au fur et à mesure du temps suite à l'injection.

Enfin, établir la sensibilité normale pour chaque zone de la rétine suivant l'âge permettrait d'élargir l'utilisation de cette machine pour d'autres pathologies causant une héméralopie ou non et de développer nos connaissances sur la fonction séparée des cellules photoréceptrices pour celles ci.

Paragraphe rédigé dans le cadre de l'élaboration du protocole CHOUETTE.

2- LE FONCTIONNEMENT DE LA RÉTINE

La rétine est une fine membrane tapissant la surface interne du globe oculaire de la papille à l'ora serrata. Ce tissu neurosensoriel, grâce à ses différentes couches, a pour rôle de capter les photons de la lumière pour les transformer en un signal nerveux, puis de transmettre ce dernier au système nerveux central. On y distingue 2 grandes zones : la rétine centrale et la rétine périphérique.

1. STRUCTURE DE LA RÉTINE

La rétine est divisée en deux zones de vision : la rétine centrale offre une vision plus précise via les cônes, tandis que la rétine périphérique permet la détection des mouvements grâce aux bâtonnets (les cônes, de nature différente, sont présents en très faible quantité).

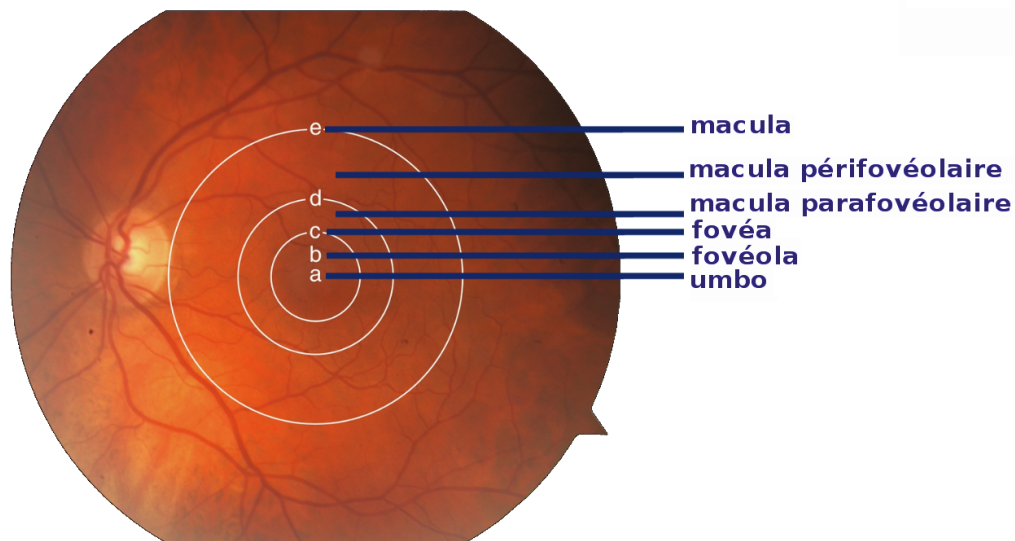


Figure 2.1 – Rétinographie non mydriatique du fond d'œil normal avec les zones de la rétine centrale

a. La rétine centrale

La rétine centrale correspond à la zone de la rétine où se forme l'image de l'objet fixé. D'un diamètre 5 à 6 mm, elle se situe entre les deux artères temporales supérieures et inférieures. On y distingue plusieurs zones, du centre à la périphérie :

La macula

La macula est visible sur le fond d'œil de part sa couleur jaunâtre du fait de la présence d'un pigment xanthophylle par accumulation en son centre de caroténoïdes oxygénés. On y trouve la moitié de toutes les cellules ganglionnaires de la rétine. Elle contient 2 niveaux ou plus de cellules ganglionnaires.

La fovéa

Au centre de la macula, avec un diamètre de $400\mu\text{m}$, elle est spécialisée dans les acuités à haute résolution spatiale et dans la vision des couleurs. En effet, elle est composée en grande majorité de cônes et correspond au 5°centraux du champ visuel.

Elle est entourée de la parafovéa, elle même entourée de la périfovéa, zones dans lesquelles on observe une apparition progressive des bâtonnets.

La fovéola

La fovéola, située au centre de la fovéa, correspond à une dépression rétinienne de $150\mu\text{m}$ de diamètre bordée latéralement par le clivus. Elle est composée uniquement de cônes fins, allongés et fortement regroupés ($150\ 000$ par mm^2). C'est la zone de la rétine la plus discriminante de la rétine avec laquelle on obtient donc la meilleure acuité visuelle.

En effet, elle présente des particularités anatomiques dans le but d'optimiser la précision du signal sensoriel : l'absence de vascularisation, la présence unique de cônes une excentration des terminaisons synaptiques reliant les cônes aux cellules bipolaires (formant alors le clivus).

L'umbo

Il s'agit du point de fixation, au centre du fond de la fovéola. Les cônes y sont allongés formant un aspect de bouquet.

b. La rétine périphérique

Il s'agit de la zone où les bâtonnets sont largement majoritaires. La rétine périphérique peut être divisée en 4 zones concentriques :

1. la rétine périphérique proche
 - ▷ 1,5 mm autour du pôle postérieur
2. la rétine équatoriale (périphérie moyenne)
 - ▷ s'étend sur 3 mm
3. la rétine périphérique (périphérie éloignée)
 - ▷ 9 à 10 mm du côté temporal
 - ▷ 16 mm du côté nasal
4. l'ora serrata (extrême périphérie)
 - ▷ frontière entre la rétine et la pars plana
 - ▷ 2,1 mm en temporal
 - ▷ 0,8 mm en nasal

c. Les couches de la rétine

La rétine est composée de 10 couches histologiques formant 5 couches fonctionnelles. Elles sont présentées de la plus externe à la plus interne à travers le tableau 2.1.

d. L'épithélium pigmentaire

Au sein de la rétine, on distingue une partie neurale et une partie épithéliale. Cette dernière est la couche la plus externe de la rétine. Il s'agit d'une membrane pigmentée par des grains de mélanine, le degré de pigmentation est variable selon les zones de la rétine et les ethnies. Elle assure de nombreuses fonctions essentiels à la vision :

- ▷ Le rôle d'écran en empêchant la diffusion ainsi que la diffraction des rayons lumineux dans l'œil. En effet, la lumière éparsée non absorbée est éliminée par la présence de mélanine ;
- ▷ Elle permet l'adhésion de la rétine neurale au fond du globe oculaire ;
- ▷ Elle constitue une barrière entre le sang et la rétine ;
- ▷ C'est un lieu d'échanges : échanges hydroélectrolytiques et d'oxygène entre la choriocapillaire et les photorécepteurs ainsi que la rétine externe. Elle assure ainsi la nutrition des photorécepteurs en apportant des nutriments et métabolites ;

COUCHES HISTOLOGIQUES	COUCHES FONCTIONNELLES
L'épithélium pigmentaire	
La couche des photorécepteurs	
La membrane limitante externe	Les photorécepteurs
La couche nucléaire externe (noyaux des photorécepteurs)	
La couche plexiforme externe	Synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires
La couche nucléaire interne	Les cellules bipolaires (1 ^{er} neurone de transmission)
La couche plexiforme interne	Synapses entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires
La couche des cellules ganglionnaires	
La couche des fibres optiques	Les cellules ganglionnaires (2 ^{ème} neurone de transmission, jusqu'au corps géniculé latéral)
La membrane limitante interne	

Tableau 2.1 – Tableau présentant les différentes couches de la rétine

- ▷ Elle joue un rôle dans la phagocytose de la portion apicale des segments externes des photorécepteurs. Grâce à la tyrosine kinase, protéine codée par la gène MERTK, l'épithélium pigmentaire permet :
 1. L'excision des disques des segments externes des photorécepteurs ;
 2. La fixation de ces disques sur l'épithélium pigmentaire ;
 3. L'ingestion.
- ▷ Elle régénère le chromophore des pigments visuels via le métabolisme de la vitamine A.

e. Les photorécepteurs

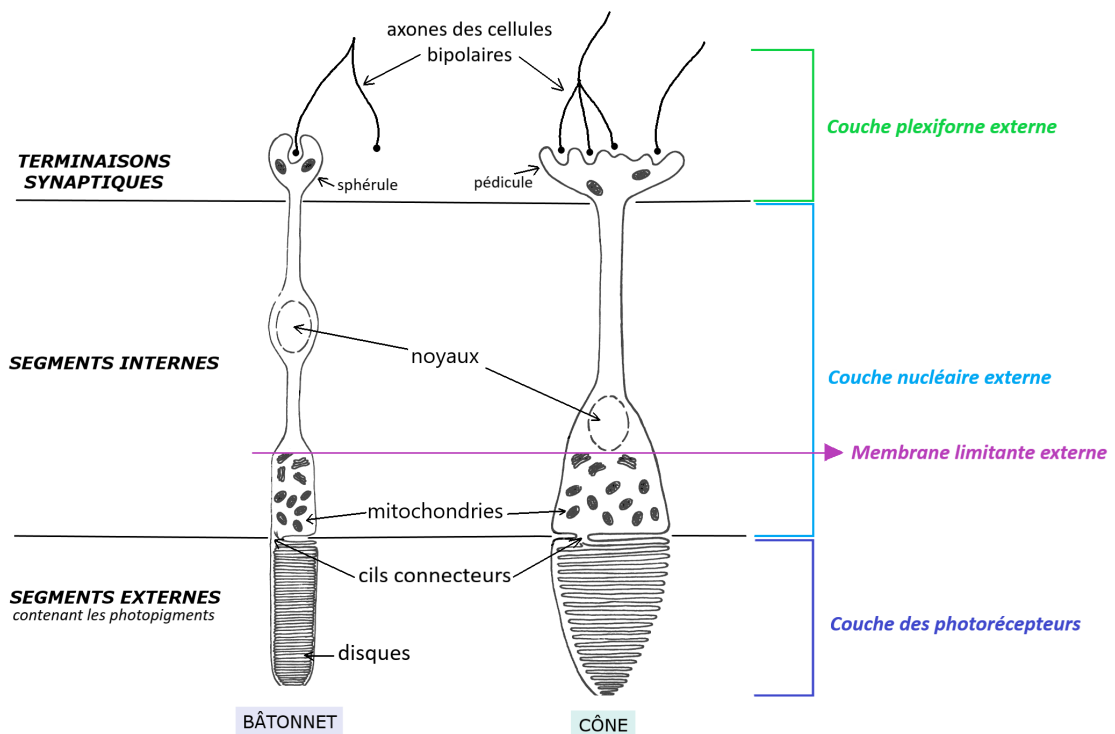


Figure 2.2 – Schéma des photorécepteurs (bâtonnet et cône).

Les photorécepteurs sont des cellules hautement spécialisées capables de réagir aux signaux lumineux. Elles sont au nombre de 140 000 millions et on en distingue deux types : les cônes et les bâtonnets, que nous présentons via le tableau 2.2. Pour notre mémoire, nous nous intéressons à cette couche de la rétine. En effet, nous testons via le champs visuel bicolore la réponse séparée des cônes et des bâtonnets (expliqué au chapitre 4 page 38).

	BÂTONNETS	CÔNES
RÔLE	capter les photons de la lumière	
NOMBRE	110-130 millions	6-7 millions
TOPOGRAPHIE	rétine périphérique uniquement	surtout la fovéa
VISION	périphérique	centrale (AV)
DOMAINE DE VISION	nocturne - scotopique	diurne - photopique
DISCRIMINATION VISUELLE	formes et mouvements	détails et couleurs
ASPECT	minces et longs	en forme de bulbe
ARTICLES EXTERNES	cylindriques	coniques
FORME	uniforme - 1 pigment la rhodopsine (42% d'acides aminés communs aux cônes S)	polymorphes - 3 pigments 10% = cônes S → le cyanolabe 30% = cônes M → le chlorolabe 60% = cônes L → l'érythrolabe
ABSORPTION DES PHOTONS	✗ de sensibilité directionnelle ≈ 100% des photons capturés isomèrent le photopigment	En fonction de leur fréquence, la sensibilité du photopigment, la direction de l'impact. $\frac{2}{3}$ des photons capturés isomèrent le photopigment
SENSIBILITÉ	forte (faible luminosité) sauf au rouge	faible (luminosité plus forte)
PRÉCISION	faible - limitée à $3^{-4}/_{10}$ d'AV	forte - maximum $12^{-20}/_{10}$ d'AV

VARIANCE	vision univariante - non colorée	vision trivariante - colorée
ADAPTATION	importante mais lente	faible mais rapide
SEUILS DE SATURATION	faible : saturation lorsque la luminosité augmente	élevé : leur activité augmente au fur et à mesure que la luminosité augmente

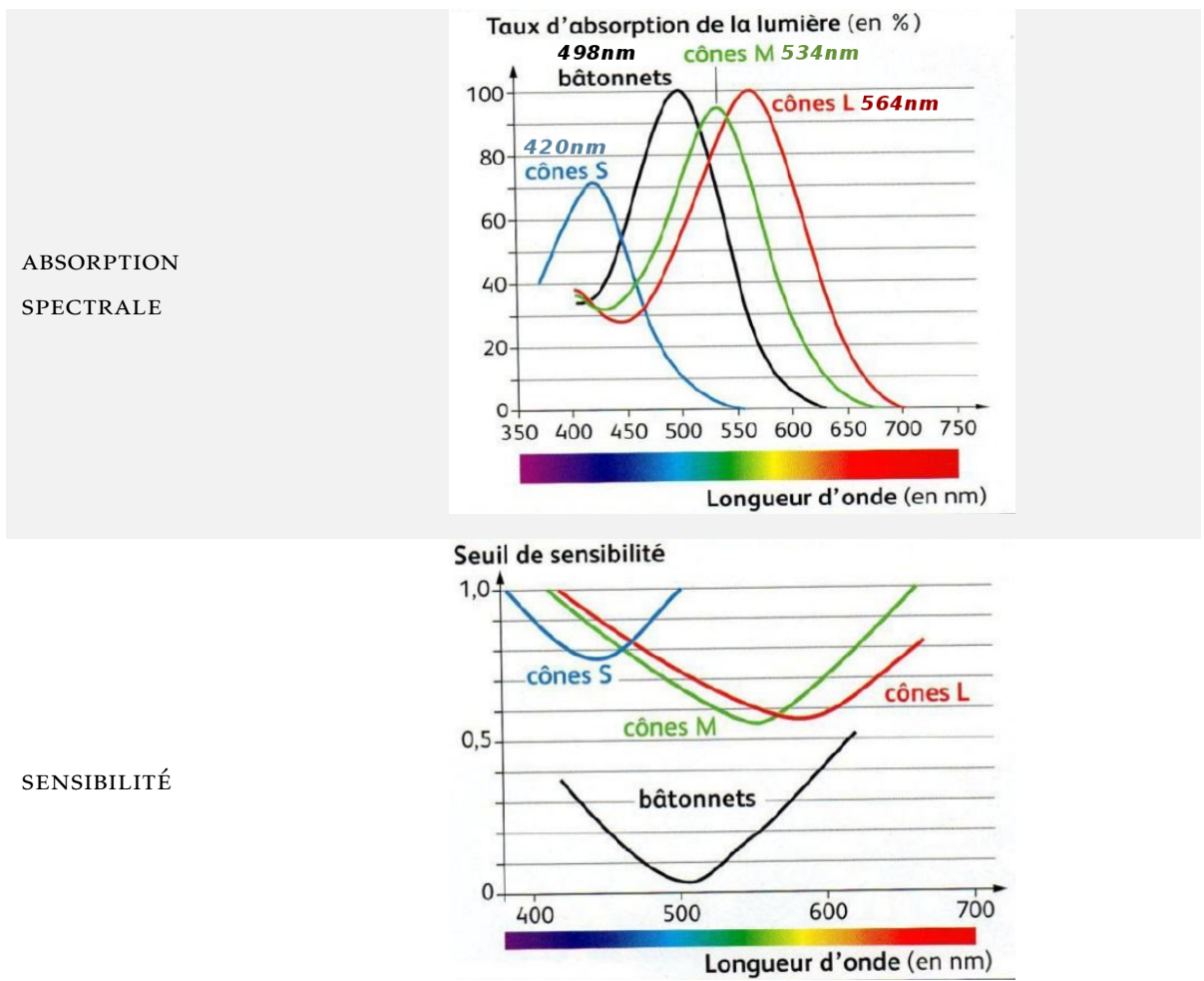
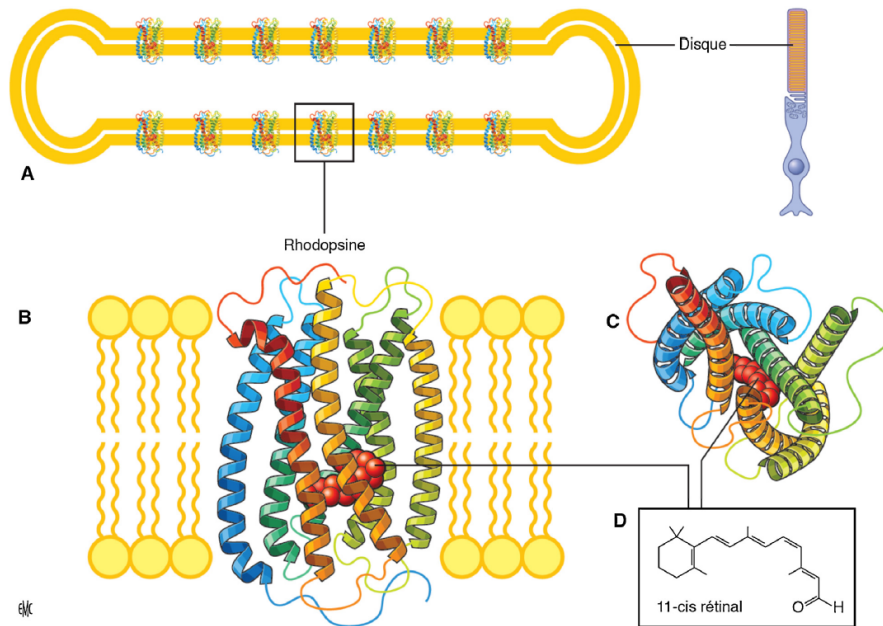


Tableau 2.2 – Tableau présentant les différences entre les bâtonnets et les cônes.

Les bâtonnets



- A - Rhodopsine incorporée dans la membrane d'un disque d'un batonnet
- B - Structure de la rhodopsine dans la membrane phospholipides des disques des bâtonnets : 7 hélices alpha transmembranaires + chromophore (11-cis rétinol)
- C - Structure de la rhodopsine vue du dessous
- D - Structure du 11-cis rétinol

Figure 2.3 – Schéma de la structure de la rhodopsine et de son organisation dans la membrane des disques des batonnets.

f. Répartition des cellules photoréceptrices sur la rétine

La densité des cellules ainsi que l'aspect de la rétine varient de la fovéa à la périphérie : plus on s'éloigne du centre de la rétine, moins la densité des cônes est importante. En effet, l'éloignement d' 1° équivaut à une division par 10 du nombre de cônes. Les premiers bâtonnets apparaissent à $500\mu\text{m}$ de la fovéola, leur densité est maximale à 5-6 mm du centre.

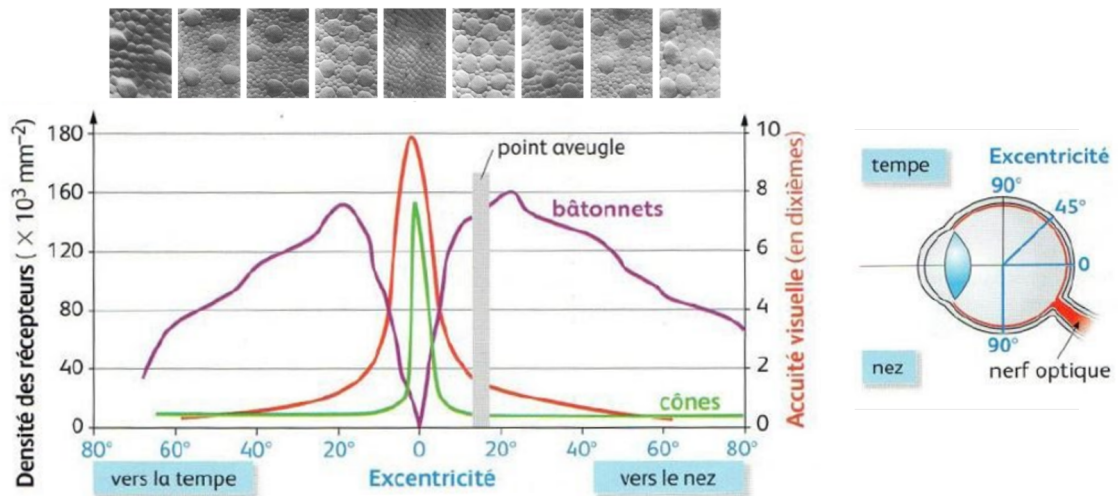


Figure 2.4 – Graphique présentant le nombre de cônes et de bâtonnets en fonction du degré d'excentricité par rapport à la fovéola.

2. DU SIGNAL LUMINEUX AU SIGNAL ÉLECTRIQUE

L'information lumineuse, phénomène ondulatoire ou corpusculaire, doit être transformée afin d'être lue par le cerveau. Les cellules photoréceptrices en lien avec l'épithélium pigmentaire permettent cette transformation. Il s'agit de la phototransduction. S'en suit une chaîne de transmission neuronale jusqu'au cortex visuel composée de 3 neurones : le photorécepteur – la cellule bipolaire – la cellule ganglionnaire.

1. stimulus visuel
2. arrivée du photon sur les segments externes des photorécepteurs
3. isomérisation du pigment visuel : modification structurale réversible
4. transformation du signal lumineux en signal électrique
5. transmission aux cellules bi-polaires
6. transmission aux cellules ganglionnaires
7. transformation en potentiel d'action
8. transmission au cerveau par les fibres du nerf optique

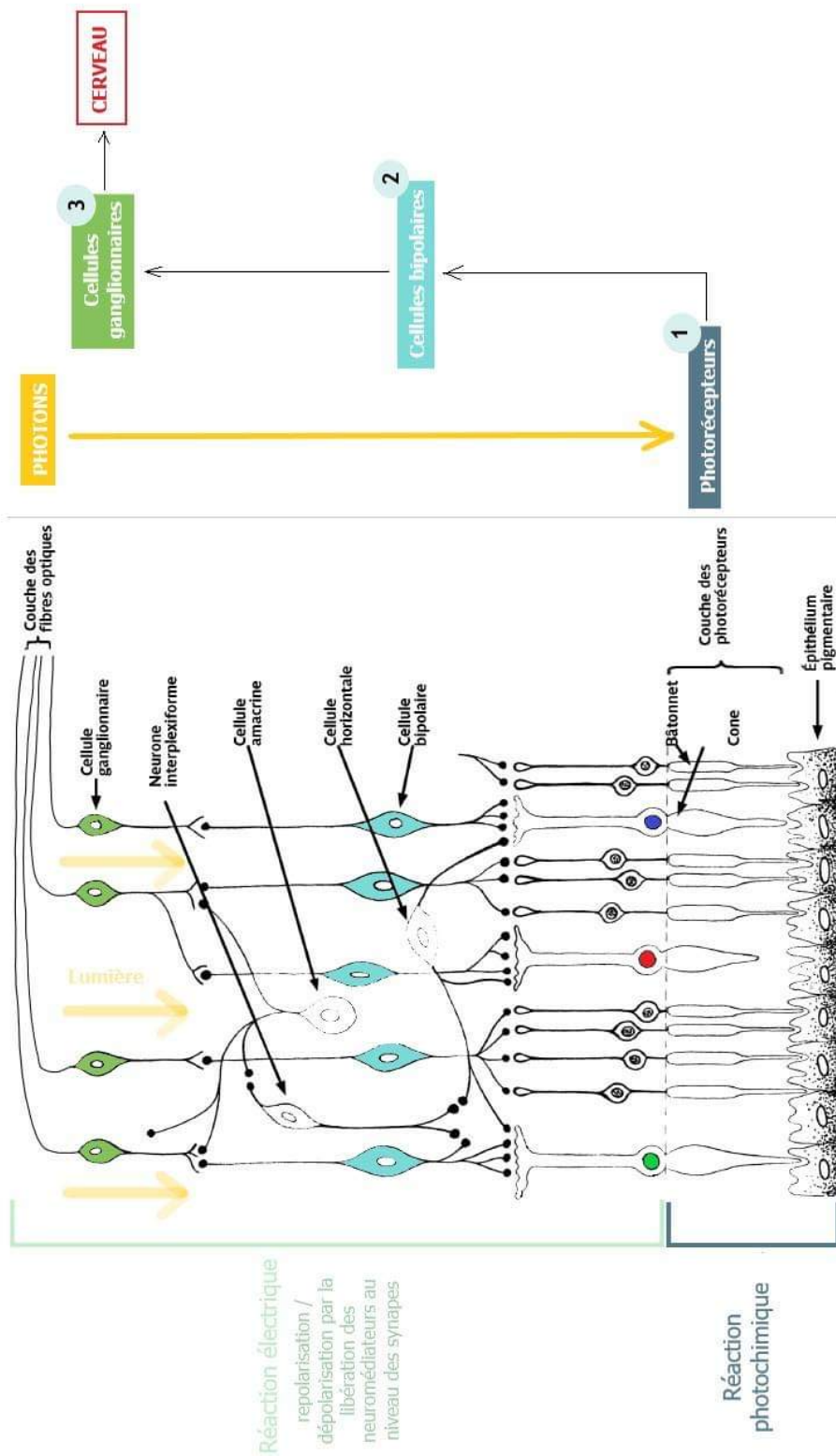


Figure 2.5 – Schéma du trajet de l'information visuelle

3. ACTIVATION DE LA PHOTOTRANSDUCTION : À LA LUMIÈRE

a. Etape 1 : activation de la transducine

Protéines impliquées

Rétinal : 1 des 3 formes de la vitamine A. Il s'agit d'un aldéhyde polyinsaturé ayant la capacité d'absorber les photons. Relié aux opsines, il constitue les pigments visuels.

Métarhodopsine II : Forme activée de la rhodopsine, catalyseur de la réaction chimique.

Transducine : Protéine membranaire des cellules cytoplasmiques rétinienne. Protéine G hétérotrimétrique ($G\alpha\beta\gamma t$).

Mécanismes

1. absorption d'un photon par les disques de la rhodopsine
2. photo-isomérisation du 11-cis rétinol en tout trans-rétinal
3. la rhodopsine devient donc de la métarhodopsine II (MII ou R^*)
4. excitée par la lumière, R^* reconnaît et se lie avec la transducine pour l'activer
5. mécanisme d'activation de la transducine
 - ▷ échange de la GDP (guanosine diphosphate) pour une GTP (guanosine triphosphate) par l'unité Gat
 - ▷ l'unité Gat devient une $Gat - GTP$ active
 - ▷ dissociation de la $Gat - GTP$ des sous-unités $G\beta\gamma t$ de la R^*
6. la R^* peut alors lier une autre sous-unité $G\alpha\beta\gamma t$ pour l'activer

b. Etape 2 : activation de l'enzyme phosphodiesterase 6 (PDE6)

Protéines impliquées

PDE6 des bâtonnets =

- ▷ 2 sous-unités catalytiques
 - ▶ $\alpha : PDE6\alpha$
 - ▶ $\beta : PDE6\beta$
- ▷ 2 sous-unités inhibitrices identiques
 - ▶ $\gamma : PDE6\gamma$

PDE6 des cônes =

- ▷ 2 sous-unités catalytiques identiques
 - ▶ $\alpha' : PDE6C$
- ▷ 2 sous-unités inhibitrices identiques
 - ▶ $\gamma : PDE6\gamma$

Mécanismes

1. 2 unités *Gat* – *GTP* activent une PDE6 en levant l'inhibition de ses sous-unités *PDE6 γ*
2. une PDE6 hydrolyse une *GMPc* (guanosine monophosphate cyclique) en 5'-*GMP*
3. chute importante de la concentration cytosolique de *GMPc*
4. fermeture des pores *GMPc* dépendants à $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la membrane plasmique
5. un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ continue à rejeter du Ca^{2+} vers l'extérieur
6. chute importante de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} dans le segment externe
7. hyperpolarisation de la cellule
8. arrêt de la sécrétion du neurotransmetteur glutamate au niveau des terminaisons synaptiques

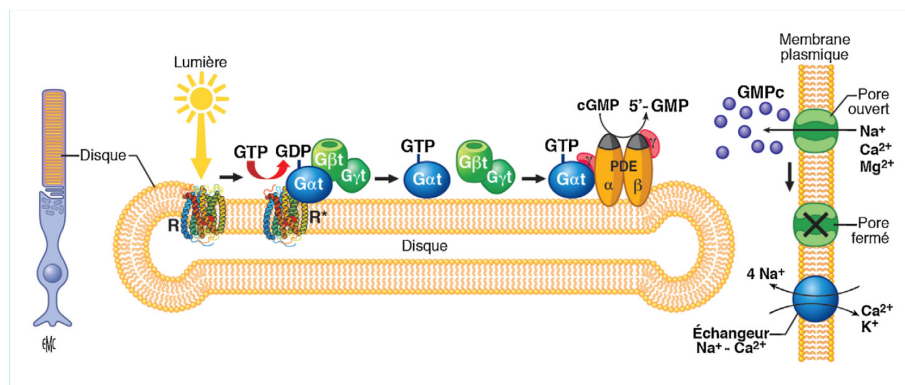


Figure 2.6 – Schéma de l'activation de la phototransduction

4. INACTIVATION DE LA PHOTOTRANSDUCTION : RETOUR AU NOIR

a. Inactivation de la métarhodopsine

Protéines impliquées

Myristoyl : molécule permettant la fixation d'une protéine sur la face intracellulaire de la membrane externe d'une cellule ;

Recoverine : protéine de liaison du calcium ;

Rhodopsine kinase (RK) : membre de la famille des récepteurs kinases couplée à la protéine G ;

L'arrestine : protéine régulant la transduction du signal au niveau des récepteurs couplés aux protéines G.

Mécanismes

1. chute importante de la concentration en Ca^{2+} au sein de la cellule
2. Enfouissement du myristoyl dans la recoverine
3. Dissociation de la recoverine avec la membrane des disques
4. Activation de la rhodopsine kinase (RK) par la recoverine
5. RK phosphoryle (action d'ajouter un groupement phosphate à une molécule) plusieurs acides aminés de R^*
6. l'arrestine reconnaît et se lie à R^* ce qui empêche sa liaison avec la transducine
7. inactivation de la R^*

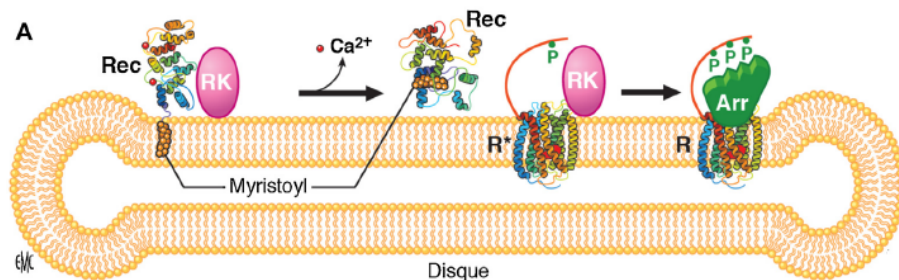


Figure 2.7 – Schéma de l'inactivation de la métarrhodopsine.

b. Inactivation de PDE6

Mécanismes

1. les protéines R_9AP , RGS_9 et $\text{G}\beta_5$ s'ajoutent au complexe $\text{G}\alpha\text{t} - \text{GTP} - \text{PDE6}$
2. cette formation accélère l'activité de la GTP
3. la vitesse d'hydrolyse du GTP de $\text{G}\alpha\text{t} - \text{GTP}$ augmente
4. la $\text{G}\alpha\text{t} - \text{GTP}$ se dissocie de PDE6
5. fin de l'hydrolyse de GMPc

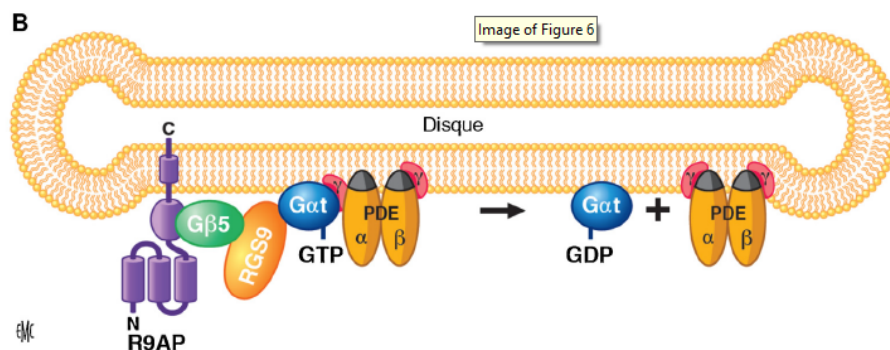


Figure 2.8 – Schéma de l'inactivation de PDE6

c. Synthèse de GMPc

Protéines impliquées

Guanylates cyclases : Protéines membranaires régulées par 3 protéines (GCAPs 1, 2 et 3) sensibles aux ions calciums.

Au sein des bâtonnets : GCAPs 1 et 2 sont actives ;

Au sein des cônes : GCAPs 1, 2 et 3 sont actives ;

Les GCAPs inhibent les guanylates cyclases à la noirceur et les activent à la lumière.

Mécanismes

1. stimulation lumineuse
2. changement de conformation des protéines GCAP
3. activation des protéines membranaires GC1 et GC2 pour les bâtonnets et GC-C pour les cônes
4. synthèse de GMPc à partir de protéines GTP
5. fixation des GMPc aux canaux Na⁺/Ca²⁺ GMPc dépendants
6. réouverture des canaux
7. retour à la concentration en ions calcium correspondant à l'état de noirceur

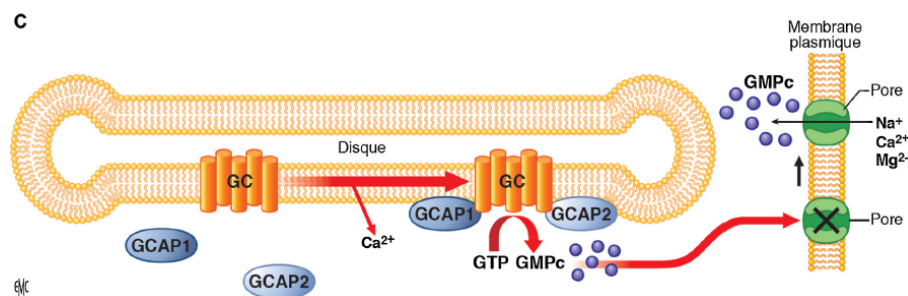


Figure 2.9 – Schéma de la synthèse de GMPc

5. LE CYCLE VISUEL DE LA RHODOPSINE

a. Protéines impliquées

Isomérase 2 des cellules de Müller : orthologue de RPE65 de l'épithélium pigmentaire ;

CRBP-1 : cellular retinol binding protein-1

Microsomes : petites vésicules closes constituant le réticulum endoplasmique

LRAT : Lecithin retinol acyltransferase

RDH5 : enzyme 11-cis-rétinol-déshydrogénase

RDH11 : rétinol déshydrogénase 11

RPE65 : Retinoid isomérohydrolase

	Cônes	Batônnets
Lieu principal	cellules de Müller	épithélium pigmentaire
Lieu secondaire	épithélium pigmentaire	cellules de Müller pour les cônes
Protéine impliquée	isomérase 2	lécitine rétinol acyltransférase (LRAT)

Tableau 2.3 – Tableau présentant la localisation de la transformation du tout-trans-rétinol et la protéine active.

b. Mécanismes

Suite à la photo-isomérisation du 11-cis rétinol en tout trans-rétinal, la cellule photoréceptrice et l'épithélium pigmentaire collaborent pour régénérer le chromophore :

1. le tout-trans-rétinal est transformé en tout-trans-rétinol par la rétinol-déshydrogénase⁸ (RDH₈) dans les segments externes et par la rétinol-déshydrogénase¹² (RDH₁₂) dans les segments interne des bâtonnets.
2. transport du tout-trans-rétinol par la protéine IRBP à travers la matrice inter-photoréceptrice jusqu'à l'épithélium pigmentaire
3. transport par la protéine CRBP-1 au sein de l'épithélium pigmentaire jusqu'aux microsomes
4. transformation du tout-trans-rétinol en tout-trans-rétinyl ester par la protéine LRAT (tableau 2.3).
5.
 - ▷ soit stockage dans les rétinosomes
 - ▷ soit production de 11-cis-rétinol par la protéine RPE65
6. le 11-cis-rétinol est oxydé en 11-cis-rétinal principalement par la RDH₅ et mineurement par la RDH₁₁
7. retour du 11-cis-rétinal jusqu'au segment externe du photorécepteur via les protéines de transports (CRBP-1 et IRBP) pour régénérer la rhodopsine.

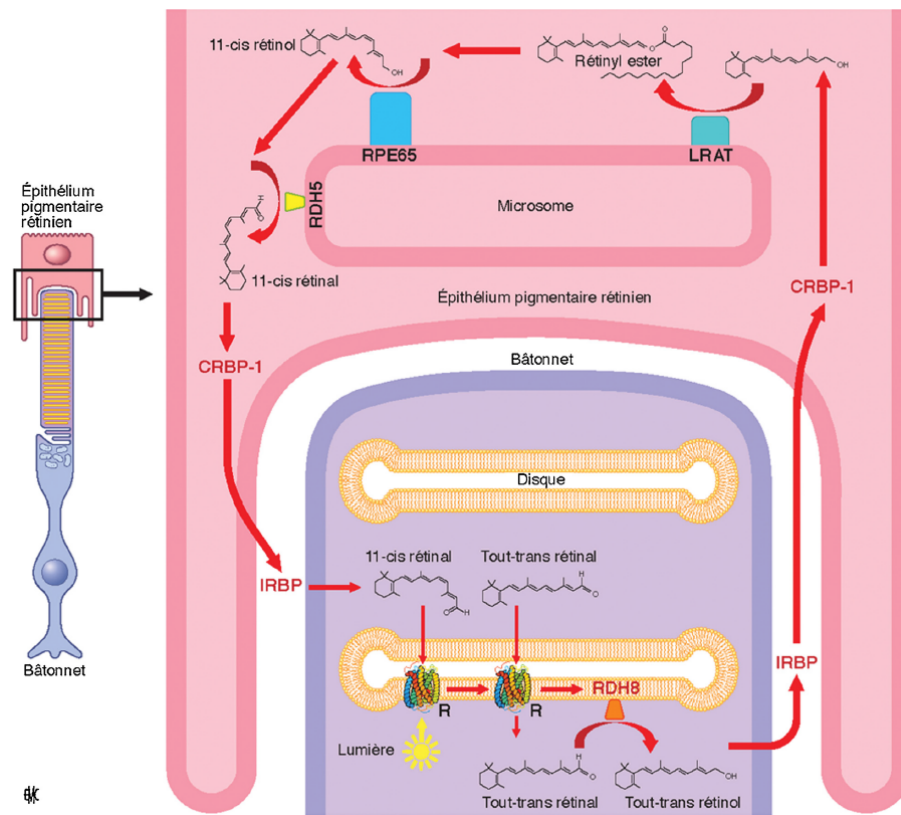


Figure 2.10 – Schéma du mécanisme du cycle visuel des rétinoïdes permettant la régénérescence des bâtonnets.

3- LES DYSTROPHIES RÉTINIENNES HÉRÉDITAIRES (DRH)

Les rétinopathies pigmentaires forment un ensemble de pathologies génétiques caractérisées par la perte progressive des photorécepteurs^{et/ou} un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire. Les formes cliniques diffèrent, notamment pour l'âge d'apparition, la chronologie de la dégénérescence (cônes ou bâtonnets touchés en premiers) ou l'aspect du fond d'œil. Il existe de nombreuses mutations géniques menant à une de ces pathologies. En effet, aujourd'hui, 271 mutations de gènes ont été identifiées comme étant responsables de dégénérescences rétiniennes héréditaires. Le suivi de ces pathologies nécessite ainsi une collaboration entre ophtalmologues et généticiens.

Dans la suite de nos travaux, nous nous intéresserons à la plus fréquente : la rétinite pigmentaire (RP).

1. PRÉVALENCE

Environ 30 000 personnes sont affectées par ce type de pathologie en France avec une prévalence, commune à de nombreux pays, de 1 cas pour 4 000 naissances.

Cela représente ainsi environ 5% des 200 000 cas de cécité en France.

2. TRANSMISSION GÉNÉTIQUE

Nous introduisons les notions nécessaires en génétique en annexe page 72.

La transmission des dystrophies rétiniennes héréditaires est très diversifiée. Ce sont des maladies dites mendéliennes qui se transmettent selon 4 modes de transmission : autosomique ou lié à l'X (en fonction de la localisation du gène muté sur un autosome ou sur le gonosome X) et dominant ou récessif. On retrouve également des transmissions mitochondriales, mais cela reste rare. De façon encore moins fréquente, la pathologie peut résulter d'une disomie uniparentale ou d'un digénisme.

Les mutations peuvent être héritées des parents ou atteindre un individu isolément lorsqu'il s'agit d'une néo-mutation. On observe ainsi la répartition présentée en figure 3.1.

Les dystrophies rétiniennes héréditaires ont une expressivité variable. En effet, pour un même génotype : l'âge de déclaration de la pathologie, son évolution et sa sévérité diffèrent parmi les individus d'une même famille. Rarement, on observe une pénétrance incomplète de la maladie. Cela signifie qu'un individu peut être porteur de la mutation sans déclarer la pathologie : on dit qu'il est porteur asymptomatique. Il reste tout de même possible qu'il transmette la mutation à sa descendance, chez qui l'allèle muté s'exprimera ou non.

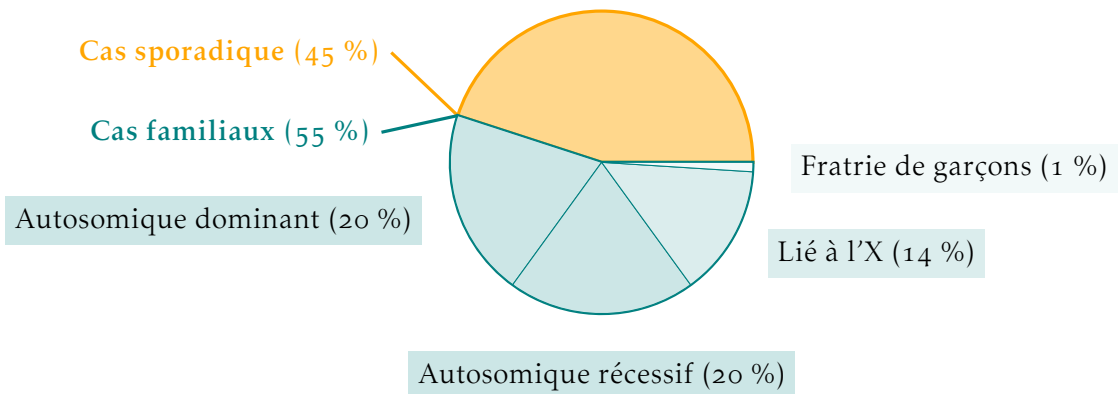


Figure 3.1 – Fréquence du mode de transmission des mutations génétiques.

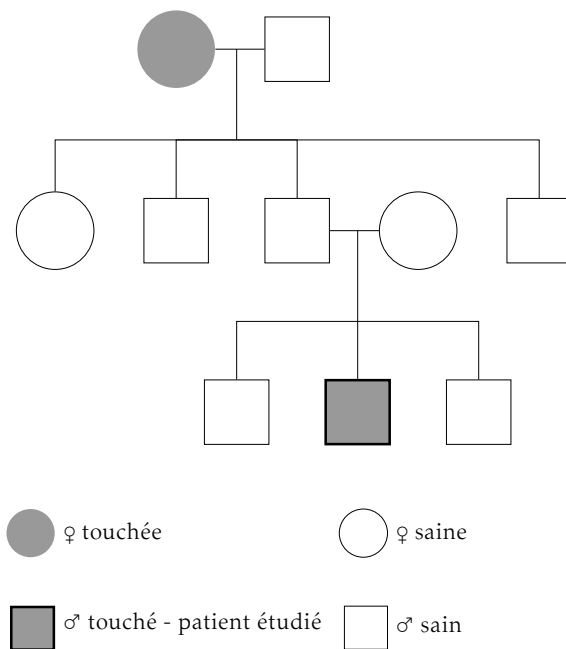


Figure 3.2 – Exemple d'arbre généalogique où l'expression de la maladie saute une génération.

3. LES DYSTROPHIES RÉTINIENNES HÉRÉDITAIRES NON SYNDROMIQUES

a. Les rétinopathies pigmentaires

	Rod-Cone Dystrophy (RCD)	Cone-Rod Dystrophy (CRD)
Fréquence	9/10	1/10
Chronologie de l'atteinte	1. bâtonnets 2. cônes	Atteinte des cônes prédominante.
Transmission	Tous les modes	3 modes mendéliens
Début	10 - 30 ans avec un pic d'aggravation entre 40 et 50 ans.	Avant 10 ans
Vision scotopique	▷ SI : héméralopie ▷ SA : héméralopie	▷ SI : préservée ▷ SA : héméralopie
Vision photopique	▷ SI : préservée ▷ SA : ▶ altérée ▶ photophobie	▷ SI : ▶ altérée ▶ photophobie ▷ SA : ▶ altérée ▶ photophobie
Vision des couleurs	▷ SI : préservée ▷ SA : altérée (En général : dyschromatopsie d'axe Bleu - Jaune)	▷ SI : altérée ▷ SA : altérée (En général : dyschromatopsie d'axe Bleu - Jaune)
Acuité visuelle	▷ SI : préservée ▷ SA : altérée	▷ SI : altérée ▷ SA : altérée

Electro-rétinogramme	<ul style="list-style-type: none"> ▷ SI : <ul style="list-style-type: none"> ▶ photopique normal voir subnormal ▶ scotopique anormal ▷ SA : photopique et scotopique anormaux voir ERG éteint 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ SI : <ul style="list-style-type: none"> ▶ photopique anormal (atteinte principale) ▶ scotopique anormal ▷ SA : photopique et scotopique anormaux voir ERG éteint
Champ visuel	<ul style="list-style-type: none"> ▷ SI : CV contractés ^{et/ou} scotomes annulaires en périphérie ▷ SA : rétrécissement du Champ visuel périphérique en canon de fusil jusqu'à la cécité 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ SI : scotome central ^{et/ou} annulaire, proche du point de fixation ▷ SA : élargissement du scotome jusqu'à la cécité
Fond d'œil	<ul style="list-style-type: none"> ▷ NO : papille pale ▷ Macula : perte du reflet foveolaire / œdème maculaire cystoïde possible ▷ Rétine périphérique : ostéoblastes ▷ Vascularisation : artères gêles et rétrécies ▷ EP : dépigmentation ▷ autre : irrégularités de l'interface vitréo-rétinienne 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ NO : papille plate ▷ Macula : dépôts pigmentaires ▷ Vascularisation : atrophie vasculaire
Signes associés	<ul style="list-style-type: none"> ▷ cataracte ▷ décollement du vitré 	

SI : stade initial / SA : stade avancé

Tableau 3.2 – Comparaison des dystrophies rétiniennes héréditaires Rod-Cone et Cone-Rod.

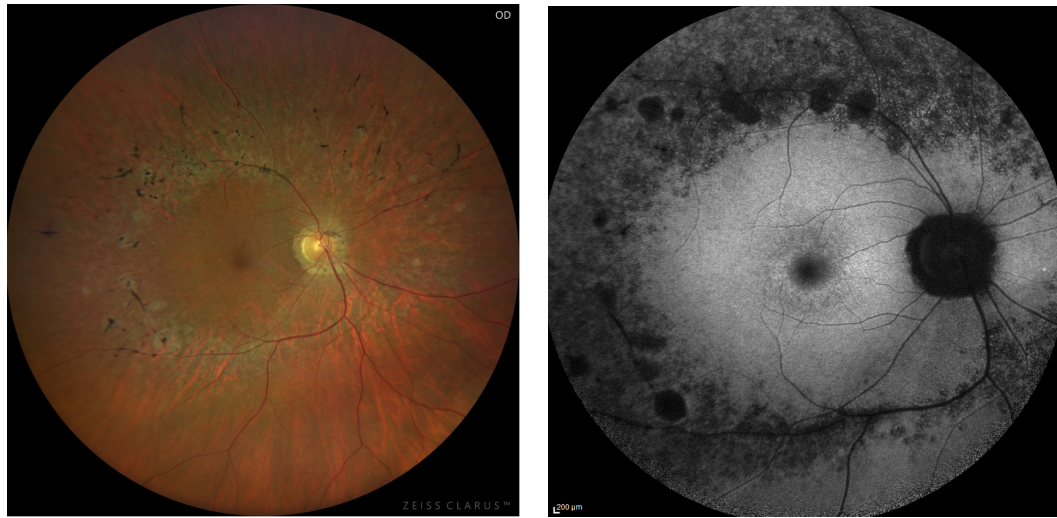


Figure 3.3 – Rétinophotographie et autofluorescence d'un patient atteint d'une dystrophie rétinienne héréditaire de type rod-cone.

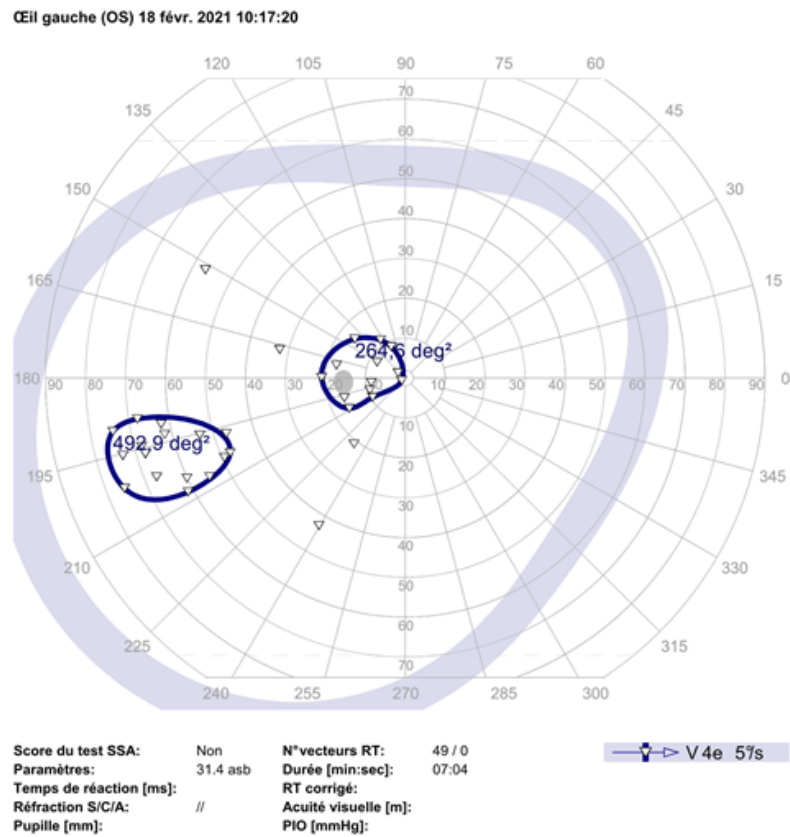


Figure 3.4 – Champ visuel de Goldman pour l'œil gauche d'un patient souffrant d'une dystrophie rétinienne héréditaire de type rod-cone due à la mutation du gène RPE65.

b. La dystrophie des cônes (COD)

Fréquence	Très rare
Chronologie de l'atteinte	Cônes uniquement même si une atteinte secondaire des bâtonnets est possible (chevauchement nosologique avec les CRD).
Transmission	3 modes mendéliens
Début	Vers 20 ans
Vision scotopique	▷ SI : préservée ▷ SA : préservée
Vision photopique	▷ SI : ▶ altérée ▶ photophobie ▷ SA : ▶ altérée ▶ photophobie
Vision des couleurs	▷ SI : altérée ▷ SA : altérée, en général dyschromatopsie d'axe Bleu - Jaune).
Acuité visuelle	▷ SI : altérée ▷ SA : altérée
Electro-rétinogramme	▷ SI : ▶ photopique anormal ▶ scotopique normal voir subnormal ▷ SA : photopique absent
Champ visuel	Scotome central et périphérie généralement conservée.

Fond d'œil	Remaniement maculaire : aspect symétrique d'atrophie maculaire en œil de bœuf ou atrophie maculaire arrondie à l'emporte-pièce.
------------	---

SI : stade initial / SA : stade avancé

Tableau 3.4 – Tableau des caractéristiques des dystrophies rétiniennes héréditaires affectant les cônes.

4. LES DYSTROPHIES RÉTINIENNES HÉRÉDITAIRES SYNDROMIQUES

Les dystrophies rétiniennes héréditaires syndromiques sont caractérisées par une atteinte extra oculaire permettant généralement le diagnostic de la pathologie.

Les maladies citées ci-dessous sont toutes de transmission autosomique récessive.

a. Syndrome de Usher de type 1

- ▷ Cone-Rod Dystrophy (CRD)
- ▷ Atteignant le renouvellement des disques ou la fonction des photorécepteurs
- ▷ Entraîne également une surdité congénitale profonde et un déficit vestibulaire bilatéral

b. Syndrome de Usher de type 2

- ▷ Cone-Rod Dystrophy (CRD) d'évolution lente
- ▷ Atteignant les protéines de la matrice extracellulaire et celles impliquées dans l'audition
- ▷ Entraîne également une surdité congénitale de perception de sévérité moyenne permettant un appareillage

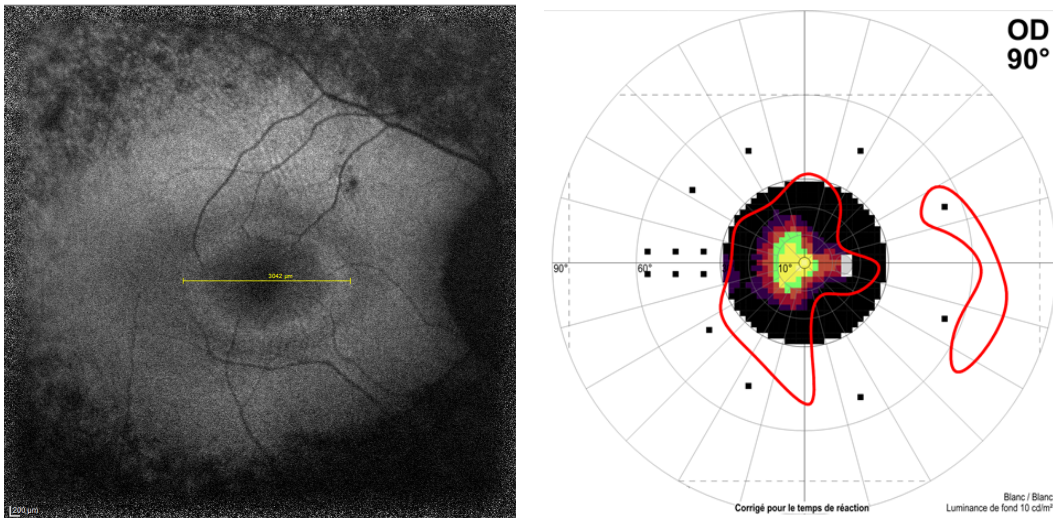


Figure 3.5 – Champ visuel et autofluorescence correspondante d'un patient atteint du syndrome de Usher de type 2

c. Syndrome de Bardet Biedl

La dystrophie rétinienne apparaît vers l'âge de 5-6ans. Elle est rapidement progressive et invalidante pour aboutir à une cécité vers les 15 ans du patient.

- ▷ Rod-Cone Dystrophy (RCD) ou Cone-Rod Dystrophy (CRD)
- ▷ Atteignant les protéines impliquée dans le métabolisme des cils connecteurs
- ▷ Plusieurs atteintes surajoutées sont possibles
 - ▶ Obésité
 - ▶ Polydactylie post-axiale
 - ▶ Anomalies génito-urinaires
 - ▶ Atteinte rénale
 - ▶ Retard d'apprentissage

5. PRISE EN CHARGE

Les personnes atteintes de dystrophies rétiniennes héréditaires sont suivies par l'ophthalmologue tout au long de leur vie. Si elles le désirent, elles peuvent demander une analyse génétique pour identifier le ou les gènes causant leur maladie.

Ils peuvent bénéficier d'un accompagnement basse vision : utilisation de la canne blanche avec un instructeur en locomotion, aide à l'utilisation maximale de leurs capacités avec l'orthoptiste, accompagnement par un chien guide etc

a. Aides et adaptations

Aides basse vision

Comme il n'existe pas à ce jour de traitement curatif des dystrophies rétiniennes héréditaires, les patients peuvent bénéficier de différentes aides pour leur confort.

En effet, on propose à ces patients des moyens de compensation comme les verres filtrants pour limiter la photophobie et améliorer la sensibilité aux contrastes si cela est possible. Des verres protecteurs permettent également de protéger des rayons ultra-violet nocifs pour la rétine. Il en est de même lors d'une exposition au soleil, des lunettes de soleil adaptées sont de mise.

Les aides basse vision peuvent aussi améliorer le quotidien des personnes touchées. Tout d'abord l'utilisation d'une canne blanche pour les personnes perdant leur champ visuel périphérique afin de faciliter leurs déplacements. Elles peuvent également être accompagnées d'un chien guide d'aveugle afin de conserver leur autonomie. Les appareils grossissants tels que les loupes, lunettes grossissantes, télescopes etc peuvent aider à la lecture par exemple. Des équipements adaptés comme un téléphone avec une fonction pour les personnes déficientes visuelles ou une montre parlante apportent un confort en plus.

L'évolution de la maladie est généralement lente permettant ainsi aux patients de se préparer à leur perte de vision. Au stade de la malvoyance, ils peuvent bénéficier d'une prise en charge basse vision avec un.e orthoptiste, être accompagnés d'un.e instructeur.rice en locomotion, un.e ergothérapeute, un.e psychologue etc. De plus, dans certaines formes, la cécité peut arriver très tôt dans la vie des individus. Les enfants doivent donc être aidés pour leur scolarité et trouver un métier adapté à leur déficience. Ils peuvent également bénéficier d'une préparation orthoptique pour la cécité à venir : apprentissage du braille, reconnaissance des objets, etc

Le ralentissement du processus dégénératif

En 2004, une protéine nécessaire à la survie des cellules photoréceptrices a été identifiée par une équipe française. Il s'agit de la protéine RdCF : Rod-derived Cone Viability Factor, sécrétée et exprimée spécifiquement par les bâtonnets. Les chercheurs ont découvert qu'elle n'est plus présente après la première phase de dégénérescence de ces derniers.

Le modèle animal, chez la souris, montre qu'elle est essentielle à la survie des cônes. Ils ont ainsi transplantés des bâtonnets à un animal souffrant de rétinopathie pigmentaire à un stade où les bâtonnets avaient tous dégénérés mais les cônes entamaient seulement cette étape. Les résultats mettent en évidence que cette action a ainsi permis de ralentir de moitié la dégénérescence des cônes.

L'application de cette protéine est très prometteuse puisqu'elle est indépendante du type de dystrophies rétiniennes héréditaires et elle améliorerait également la vision des personnes ayant atteint un stade avancé de la maladie. En effet, 5% de cônes résiduels suffisent pour conserver une vision ambulatoire et 50% pour une acuité visuelle normale.

On pense également que les vitamines A et E anti-oxydantes peuvent ralentir les progrès de la maladie au niveau des cellules photo-réceptrices. Cependant, les effets réels de cette supplémentation sont discutés par les médecins et scientifiques. D'autant plus que la prise de ces compléments doit être surveillée pour ses éventuels effets néfastes sur le reste du corps (notamment le foie) et est déconseillée aux femmes enceintes pour ses effets sur le fœtus.

La supplémentation en oméga 3 est également possible dans le but de diminuer la progression de la pathologie.

Prothèse : rétine artificielle

Dans certains cas, il est possible d'implanter chez des patients atteints de dystrophies rétiniennes héréditaires devenus aveugles des implants rétiniens leur permettant de retrouver une vision utile. Le but de ce dispositif est de restaurer une capacité de détection de la lumière et une capacité de discrimination.

Cependant, les patients doivent correspondre à certains critères :

- ▷ Etre atteint de RP;
- ▷ Avoir déjà vu;
- ▷ Posséder une acuité visuelle maximale égale à perception lumineuse;
- ▷ Présenter une bonne conduction du NO et être exempt de pathologie oculaire associée;
- ▷ Avoir une longueur axiale comprise entre 20.5 et 26 mm;
- ▷ Etre motivé : il doit avoir la capacité pour suivre une rééducation puisque le suivi clinique dure 2 ans.

Il existe un forfait *Innovation*, initié par le ministère de la santé en 2014, dédié aux dispositifs médicaux et aux actes innovants. Il permet une prise en charge financière de ces technologies et une aide à la recherche clinique. Il existe plusieurs implants possibles que nous présentons dans le tableau 3.6 ci-dessous. A l'heure actuelle, les implants Argus II et Retina Implant Alpha AMS font partis de ce forfait.

Depuis fin 2019, un nouveau système d'assistance électronique Brainport® Vision Pro a été ajouté. Il s'agit, cette fois, d'un dispositif non implantable d'assistance électronique pour des patients aveugles sans restrictions sur la cause et adaptable dès l'âge de 8 ans.

Le forfait innovation autorise l'usage de ces dispositifs dans certains hôpitaux seulement :

Argus II	Retina Implant Alpha AMS	Brainport®Vision Pro
<ul style="list-style-type: none"> ▷ CHNO des Quinze-Vingts (Paris) ▷ CHU de Bordeaux ▷ CHU de Strasbourg 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ CHU de Poitiers ▷ Clinique Saint Jean (Montpellier) 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ APHM - Hôpital de la Timone (Marseille) ▷ CHU de Montpellier - Hôpital Gui de CHAULIAC ▷ CHU de Nantes - Site Hôtel-Dieu et Hôpital mère et enfant ▷ Paris : <ul style="list-style-type: none"> ▶ CHNO des Quinze-Vingts ▶ GROUPE VYV CARE - Hôpital Sainte Marie ▶ Hôpital Necker - Enfants Malades ▷ CHU de Strasbourg - Hôpital Civil / IHU

Tableau 3.5 – Liste des hopitaux autorisés pour l'essai des différents dispositifs.

La prothèse est implantée par chirurgie au niveau de la rétine. Une à trois semaines après, elle est allumée, le patient perçoit alors des points lumineux. Il faut ensuite configurer la luminance de chaque électrode une à une. S'en suivent une dizaine de séances de rééducation orthoptique et autant de séances de locomotion avec des tests d'abord à l'hôpital, puis dans la rue et à la maison.

Les performances visuelles du patient s'améliorent avec le temps avec un gain entre 20 et 90% selon les activités suivantes :

- ▷ la détection de la lumière;
- ▷ l'orientation dans l'espace et la mobilité;
- ▷ la localisation et l'identification d'objets;
- ▷ les tâches du quotidien;
- ▷ la lecture.

Implants	Argus II	Iris II	Prima	Retina Implant Alpha AMS
Insertion	Épi-rétine		Sub-rétine	
Cellules stimulées	Ganglionnaires		Bi-polaires et horizontales	
Nombres d'électrodes	60	150	378	1600
Résolution	Basse : 60 pixels	150 pixels	En cours d'essai	Basse
	1 électrode = 1 pixel!		1 électrode ≠ 1 pixel!	
Précision	CV ≈ 20° Reconnaissance des mots	Vision retrouvée, pas de données précises	En cours d'essai	CV ≈ 13° AV ≈ 0.07
Dispositif	Images filmées par une caméra, sur les lunettes portées par le patient, communiquées sous forme d'ondes radio vers une puce placée au niveau de la rétine		Pas de lunettes : micro-photodiodes implantées sous la rétine. Câble partant de l'espace sous-rétinien vers l'extérieur de l'oeil derrière l'oreille	

Tableau 3.6 – Comparaison des implants de rétine artificielle.

b. Perspectives d'avenir : la thérapie génique

Les causes de ces maladies sont les gènes porteurs d'une ou plusieurs mutations amenant à un dysfonctionnement dans la synthèse des protéines nécessaires à la vue.

Les chercheurs travaillent sur la découverte de tous les gènes responsables des dystrophies rétiniennes héréditaires.

Suite à leurs recherches, des essais de thérapie génique ont vu le jour dont le but est de diminuer, voir stopper, l'évolution des dégénérescences rétiniennes héréditaires et de potentiellement améliorer la qualité de vision des sujets atteints. Les thérapeutes utilisent la capsid de virus adéno-associé (AAV) pour transmettre le gène non muté aux patients en injection sous-rétinienne. Il s'agit d'une thérapie génique d'addition car on introduit une version normale du gène muté chez le sujet atteint.

Des améliorations ont ainsi eu lieu pour l'amaurose congénitale de Leber (ACL) due à des mutations bi-alléliques du gène RPE65 dont le diagnostic a été posé dans l'enfance et disposant encore de suffisamment de photorécepteurs viables. Ceci grâce à une étude sur des chiens ayant une affection semblable dont les résultats ont été publiés en 2001.

La mutation est dite bi-allélique lorsque le sujet est homozygote ou hétérozygote composite pour un gène. Ce gène permet la synthèse de la protéine RPE65 participant à la synthèse de la rhodopsine, le pigment visuel des bâtonnets. Bien que son rôle n'ait pas été déterminé avec précision, les résultats étaient très encourageants pour la suite. Les chiens étaient homozygotes pour le gène RPE65 et l'équipe a injecté dans leur rétine un virus AAV combiné au gène RPE65 normal. Ce dernier a été exprimé dans les cellules rétiniennes des animaux ce qui prouve l'efficacité de la méthode. L'ERG des yeux traités montrait une amélioration du tracé donc du fonctionnement des cellules tandis que les cellules des yeux non traités continuaient leur dégénérescence.

Les chercheurs ont ainsi mis au point une injection nommée « LUXTURNA », premier traitement de thérapie génique pour une dystrophie rétiniennes héréditaires. Les patients ont bénéficié d'une injection unique dans chaque œil dans l'espace sous-rétinien.

De nouveaux tests pour la maladie de Stargardt, le syndrome de Usher, la neuropathie optique héréditaire de Leber, l'achromatopsie congénitale, la choroïdémie ont débuté par la suite. Cependant, ces études sont très longues puisque l'évolution de ces pathologies est lente. Il faut ainsi pouvoir confirmer les résultats sur plusieurs années.

Notre travail s'inscrit dans le cadre de la rétinite pigmentaire causée par un dysfonctionnement du gène $PDE6\beta$. La sous-unité β de la phosphodiesterase $GMPc$ présente dans les segments externes des bâtonnets ne joue plus son rôle dans l'activation de la phototransduction. Le patient atteint perd ainsi progressivement la vision dès l'enfance jusqu'à la cécité.

Des essais sur le chien présentant une carence naturelle en $PDE6\beta$ similaire à celle retrouvée chez les humains ont été menés, se terminant en 2012. L'étude, menée sur 18 mois, permettait l'injection dans un seul œil des chiens. A la fin, la structure de la

rétine dans les yeux traités été conservée et les enregistrement d'électro-rétinographie à nouveau possible. de plus, la vision à la lumière tamisée était également restaurée. Pour les yeux sans aucun traitement, en revanche, la réponse des bâtonnets à l'ERG était indétectable.

Le LUXTURNA, a ainsi obtenu en 2018 une autorisation temporaire d'utilisation puis une autorisation de prescription en milieux hospitaliers autorisés en 2019 pour son usage pour d'autres gènes comme PDE6 β ou dans le cadre des dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative ou atrophique, des rétinopathies diabétiques, des occlusions veineuses ou encore des uvéites.

Seuls les hôpitaux bénéficiant d'une autorisation, délivrée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, permettant l'utilisation, la conservation et la manipulation de cette thérapie génique peuvent être autorisés à prescrire et administrer LUXTURNA.

Le LUXTURNA est ainsi commercialisé en France par le laboratoire Novartis pour la thérapie génique développée par la société Spark Therapeutics. Son usage est limité en France aux hopitaux suivants :

- ▷ CHNO XV XX - REFERET, Centre de Référence des affections rétiniennes et maculaires d'origine génétique, Pr José-Alain Sahel, Dr Saddek Mohand-Saïd & Pr Isabelle Audo ;
- ▷ Hôpital Necker Enfants Malades-APHP - OPHTARA, Centre de Référence des maladies rares en ophtalmologie, Pr Dominique Brémond-Gignac ;
- ▷ CHI Créteil, Centre de Référence OPHTARA, Pr Eric Souied & Dr Jean-Louis Bacquet ;
- ▷ HUS Strasbourg - CARGO, Centre pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique, Pr Hélène Dollfus ;
- ▷ CHU Nantes, Centre de Compétence, Hôtel-Dieu, Pr Michel Weber & Dr Guylène Le Meur.

Suivant le même mode de fonctionnement que l'étude précédemment citée, la société Horama a mis également au point une injection nommée « HORA-PDE6 β » retenant une forme non mutée du gène à injecter unilatéralement dans l'espace sous-rétinien.

Toutefois avant de prétendre à cette thérapie génique il est nécessaire de savoir si le patient dispose d'un nombre suffisant de cellules photo-réceptrices viables. Une nouvelle méthode campimétrique a vu le jour. Il s'agit du champ visuel bleu-rouge permettant d'analyser séparément la réponse des cônes et celle des bâtonnets à une stimulation lumineuse. Notre travail porte sur l'utilisation de cette machine en vue des essais cliniques pour le gène PDE6 β .

Préalablement à l'inclusion dans l'étude, les patients réalisent une batterie de tests répétée 3 fois :

- ▷ un ETDRS
- ▷ un champ visuel statique automatique standard de 30°
- ▷ un isoptère V-4 du champ visuel cinétique de Goldmann semi-automatisé avec mesure de surface
- ▷ un champ visuel bleu-rouge précédé d'une adaptation à l'obscurité
- ▷ un cliché en auto-fluorescence
- ▷ un OCT maculaire
- ▷ un cliché grand champ du fond d'œil (Optos)
- ▷ un test de mobilité (exercice de labyrinthe)

4- LE CHAMP VISUEL BLEU - ROUGE

L'examen du champ visuel fait partie des examens fonctionnels des yeux. Ainsi, il permet à la fois de déterminer si la sensibilité à différents seuils de lumière de chaque zone de la rétine est normale pour un œil examiné et de rechercher des éléments diagnostique en cas de suspicion d'une pathologie oculaire.

Cet examen est pratiqué depuis le V^{ème} siècle AV JC. Aujourd'hui il existe plusieurs méthodes de test afin de mesurer précisément la sensibilité de la rétine en fonction de l'affection du patient.

Ainsi, l'appareil sur lequel va porter notre étude est un périmètre bicolore de la marque Métrovision (MONCVone-Métrovision-Perenchie-France).

1. INTÉRÊT

L'intérêt de cette technique est de pouvoir analyser la réponse des bâtonnets indépendamment de celle des cônes et ainsi connaître la sensibilité de la vision scotopique et photopique du patient ainsi que leurs limites périphériques.

Ce champ visuel a ainsi été développé dans le but de déterminer précisément si il reste des cellules photoréceptrices viables et fonctionnelles sur la rétine des patients atteints de dystrophies rétinienne héréditaires. Si c'est le cas, il est important de savoir dans quelles zones afin de pouvoir entamer une thérapie génique, en essai clinique actuellement, et leur permettre de recouvrir une partie de leur vision.

Le recours a cette nouvelle méthode d'examen permettrait tout d'abord un suivi plus précis des patients atteints de rétinite pigmentaire. En effet, leur vision centrale étant très longtemps conservée, la mesure de l'acuité visuelle ne permet pas de détecter ni de suivre la progression des déficits.

Au début de l'évolution de la maladie, le champ visuel de ces patients est altéré par des scotomes dans les 20 à 60° puisque les bâtonnets y sont fortement concentrés. Ils n'ont alors plus que des îlots de vision isolés en périphérie qui, au fur et à mesure du temps, disparaissent pour ne laisser que la vision centrale. Cette dernière zone réduit également lentement jusqu'à la cécité du patient. L'appareil permet ainsi d'évaluer les îlots visuels restant, le type de cellules photoréceptrices toujours actives, de délimiter la zone de vision centrale et en suivre le rétrécissement, dans une ambiance scotopique à contrario des méthodes de campimétrie classiques.

De plus, le seul examen offrant aujourd'hui une analyse en ambiance scotopique est objectif et invasif : il s'agit de l'électrorétinogramme. Ce test étant global, il ne met pas toujours en évidence une pathologie et ne permet pas de localiser les atteintes des cellules photoréceptrices sur la rétine. Il atteint donc ces limites puisqu'il n'est pas discriminant pour les rétinopathies pigmentaires sévères.

2. PRINCIPE

À la façon d'une campimétrie automatique statique, le test est immobile et sa luminosité augmente progressivement jusqu'à ce qu'il soit perçu par le patient. Le dispositif est composé :

- ▷ d'une coupole à l'intérieure de laquelle apparaissent les stimuli ;
- ▷ d'une manette que le patient actionne lorsqu'il perçoit le stimulus ;
- ▷ d'un ordinateur avec le logiciel adapté à la machine, en dehors de la salle d'examen.

Il utilise une lumière rouge pour une partie de l'examen et une lumière bleue pour la seconde. Cet examen permet de tester séparément les cônes et les bâtonnets, pour savoir si l'un des deux types de photorécepteurs est altéré. En effet, lorsque l'on stimule la rétine avec de la lumière rouge, on enregistre la réponse des cônes. En revanche, avec la lumière bleue, on enregistre à la fois les cônes et les bâtonnets. On peut ensuite déduire la réponse seule des bâtonnets en soustrayant les deux examens point par point.



Figure 4.1 – Photographies de la machine MetroVision

3. L'EXAMEN

La patient doit tout d'abord rester 40 min dans l'obscurité afin d'adapter ses rétines pour l'examen scotopique. Au cours de ces 2 années, ce temps d'adaptation a été diminué à 20 min sans que cela ait d'incidence sur les résultats finaux.

A l'issue de ce temps, le patient occlut l'œil non examiné avec une coque opaque puisque l'examen se réalise en monoculaire. Il peut ensuite s'installer seul sur la mentonnière, guidé par l'examineur en dehors de la pièce.

Le test est divisé en 2 parties testant exactement les mêmes points de la rétine :

- ▷ une permettant de tester la fonction des cônes en présentant des stimuli de longueur d'onde de 647 nm appartenant au spectre de la lumière rouge ;
- ▷ l'autre évaluant la sensibilité maximale de l'ensemble des cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets) grâce à des stimuli de longueur d'onde de 500 nm appartenant au spectre de la lumière bleue.

L'examen établit la sensibilité maximale pour 121 points de la rétine. Chaque partie se déroule en 3 étapes :

1. test de la sensibilité maximale de la fovéola par 1 point central ;
2. test des 40° centraux sur 48 points ;
3. test de 72 points pour la périphérie rétinienne.

Tout au long de ces étapes, la pièce d'examen est plongée dans le noir. Pour chaque étape de test du champ visuel, le patient fixe un point central et clique sur le bouton de la manette dès qu'il aperçoit un stimulus. La qualité de sa fixation est surveillée par une caméra.

La durée totale est d'environ 1 heure pour le sujet sain comprenant 20 minutes de test pour la longueur d'onde rouge et 40 minutes pour la lumière bleue.

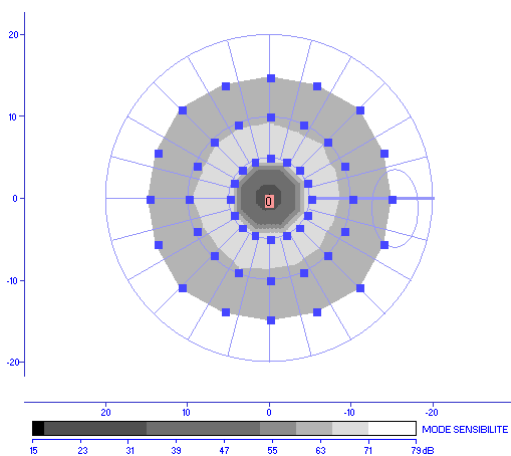


Figure 4.2 – Examen des 40° centraux.

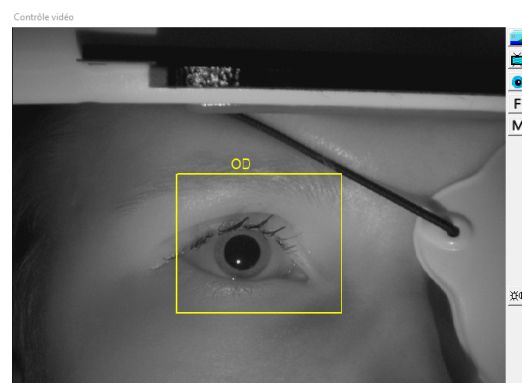


Figure 4.3 – Fenêtre de contrôle de la fixation.

EXAMEN DU CHAMP VISUEL

NORM-PR	OD stimulé	recherche par 8 dB	
		Cliquez sur Examen pour démarrer	

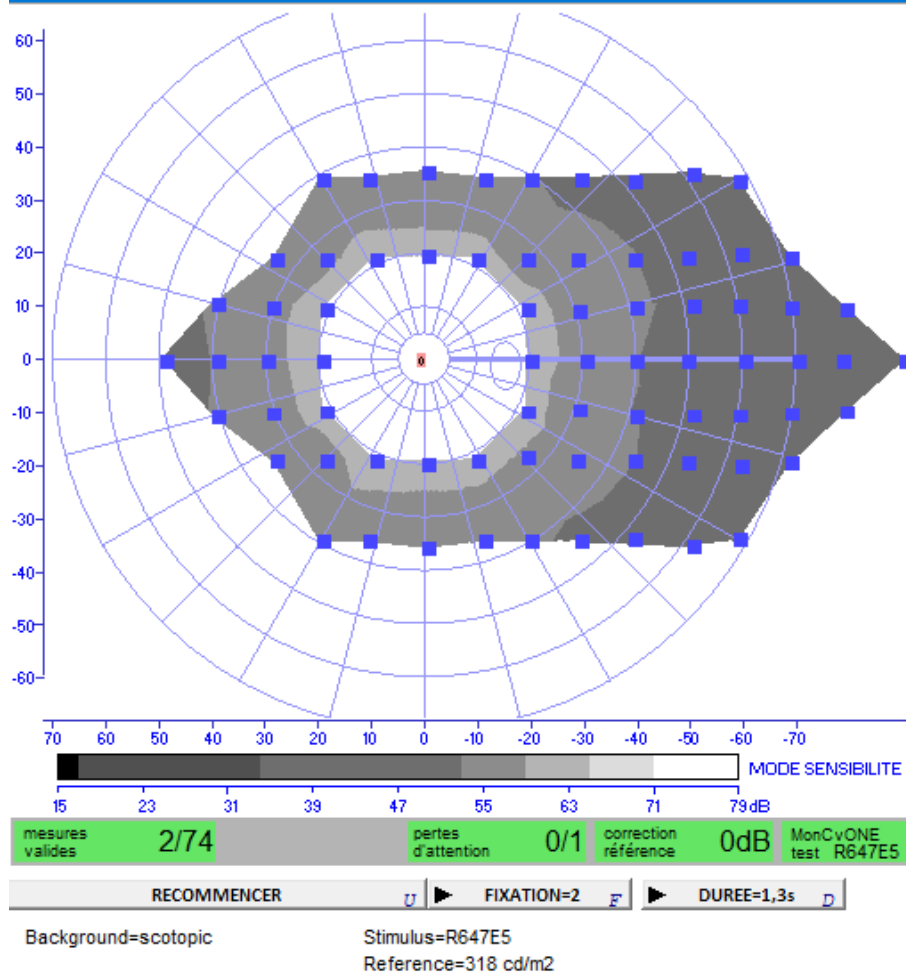


Figure 4.4 – Carte du champ visuel rouge avec les 121 points testés.

EXAMEN DU CHAMP VISUEL

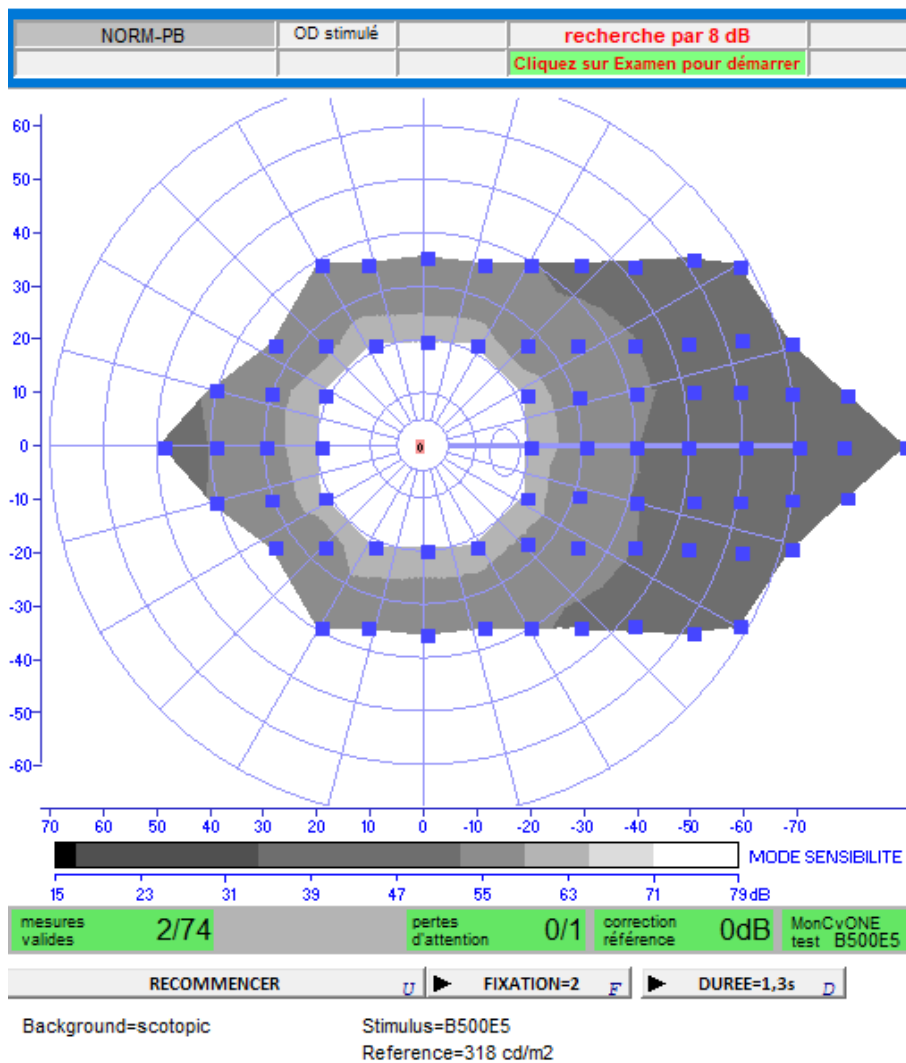


Figure 4.5 – Carte du champ visuel bleu avec les 121 points testés.

5. STRATÉGIE DE VALIDATION DES SEUILS DE SENSIBILITÉ MAXIMALE POINT PAR POINT

Pour commencer, la machine utilise une stratégie de test allant de 8 dB en 8 dB (figure 4.8). Puis afin de préciser la mesure, chaque point est de nouveau testé par pas de 4 dB (figure 4.7).

Par exemple, si le patient répond positivement à une stimulation à 45 dB et négativement à une stimulation à 53 dB, la machine testera à la fin si le patient aperçoit une stimulation à 49 dB pour ce point. Si oui, cette valeur est retenue, sinon la valeur maximale est définie à 45 dB pour ce point.

La sensibilité maximale pouvant être testée par la machine est à ce jour de 79 dB pour les deux longueurs d'onde. Suivant les zones de la rétine testées, la valeur de départ est plus ou moins importante afin de limiter le temps d'examen. En effet, commencer avec un seuil trop élevé ou, au contraire, trop bas, augmente la durée de l'examen puisque chaque point est testé plus de fois.

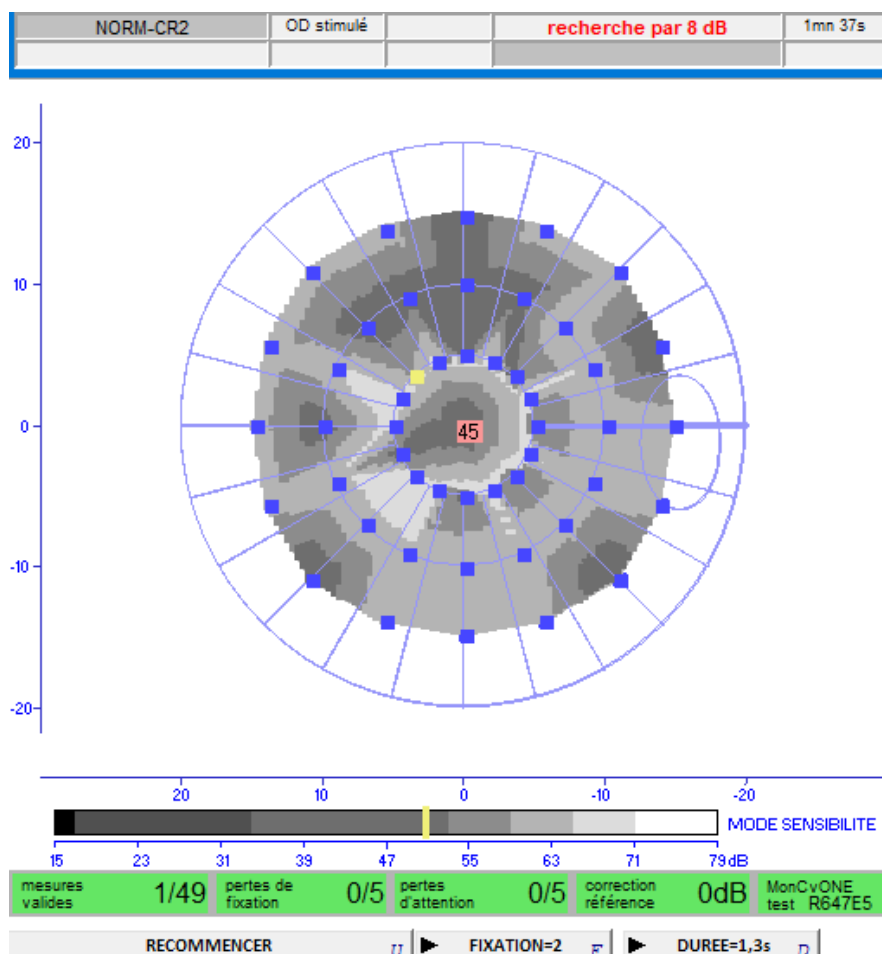


Figure 4.7 – Stratégie de recherche du seuil maximal point par point par pas de 8 dB pour les 40° centraux du champ visuel rouge.

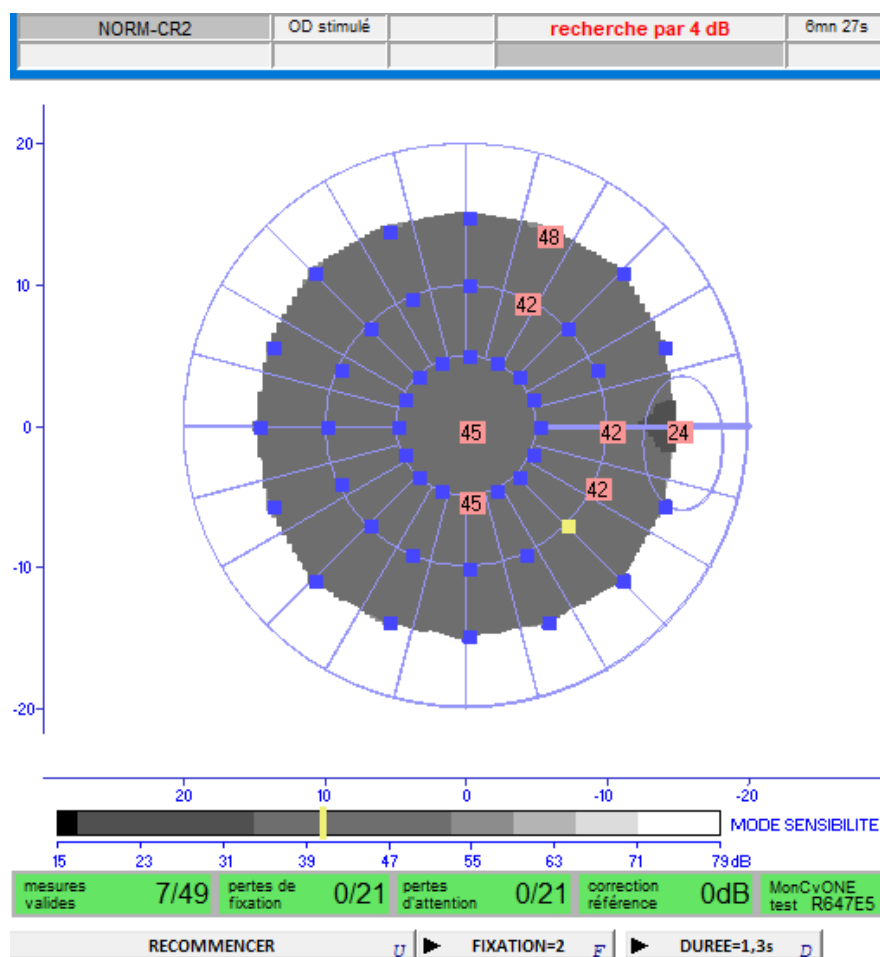


Figure 4.8 – Stratégie de recherche du seuil maximal point par point par pas de 4 dB et validation pour les 40° centraux du champ visuel rouge.

6. ZONE DE LA RÉTINE ÉTUDIÉE

L'examen étudie une zone allant jusqu'à :

- ▷ 35° en supérieur;
- ▷ 35° en inférieur;
- ▷ 50° en nasal;
- ▷ 90° en temporal.

Soit un maximum de 140° en horizontal et 70° en vertical (figure 4.10).

7. L'ADAPTATION À L'OBSCURITÉ

Ce test nécessite une adaptation à l'obscurité afin de « réinitialiser » les cellules photoréceptrices. L'adaptation à l'obscurité peut être schématisée par une courbe montrée en figure 4.9.

Les bâtonnets vont progressivement prendre le relais des cônes en augmentant leur sensibilité.

Au cours du temps d'adaptation, on peut noter le point alpha marquant la phase entre la fin de l'adaptation des cônes (photopique) et le début de celle des bâtonnets (scotopique), et le seuil terminal égal à la valeur maximale atteinte (environ 75 dB).

8. CRITÈRES DE FIABILITÉ

Le champ visuel bicolore fait parti des examens automatiques ainsi, le résultat est indépendant de l'opérateur mais ne tient pas compte de la fatigue ou de l'attention du patient. C'est pourquoi, on enregistre différents indicateurs pendant l'examen :

- ▷ les pertes de fixation correspondant aux faux positifs des examens du champ visuel classiques. Il s'agit concrètement d'une stimulation visuelle dans la tâche aveugle ;
- ▷ les pertes d'attention, équivalentes aux faux négatifs, sont comptabilisées lorsque le patient ne répond pas à un stimulus alors qu'il a répondu précédemment à un stimulus de plus haute sensibilité pour un même point.

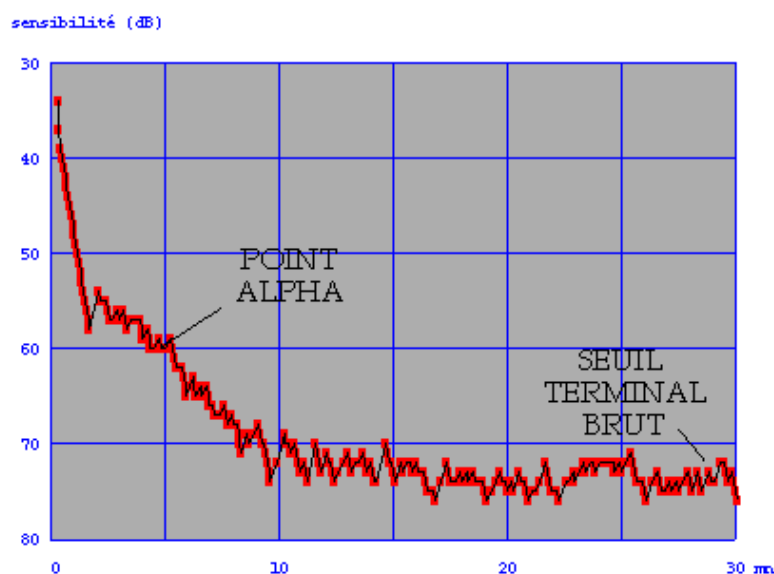


Figure 4.9 – Courbe de l'évolution de la sensibilité rétinienne en fonction du temps d'adaptation à l'obscurité.

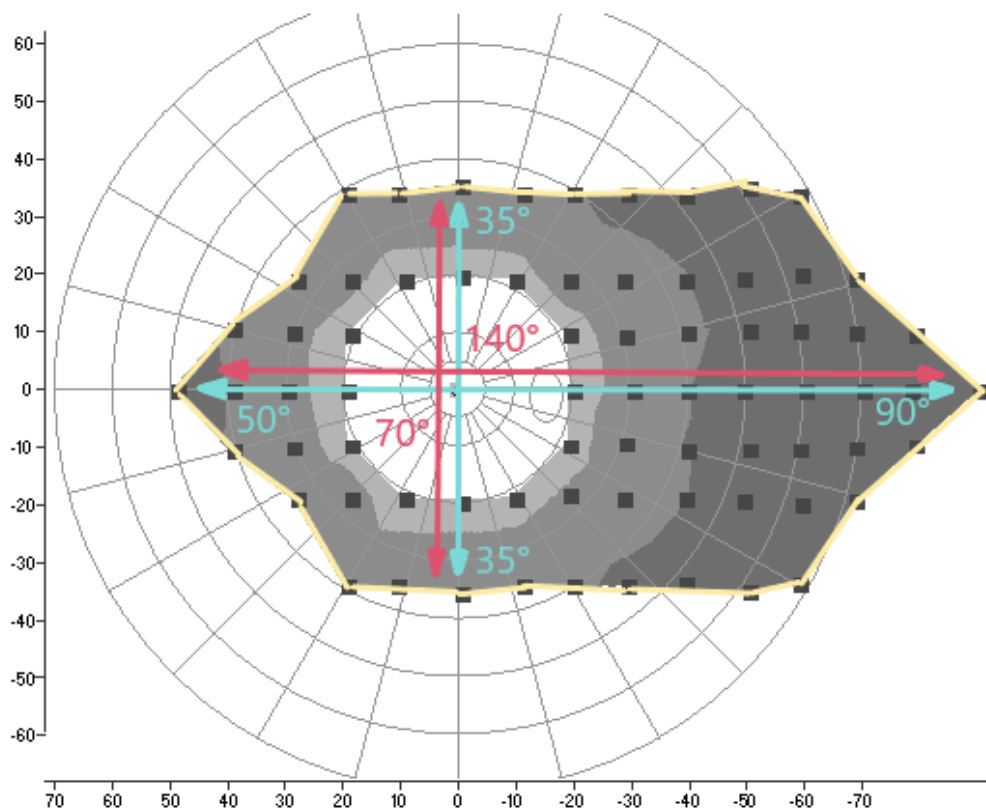


Figure 4.10 – Dimensions de la zone rétinienne testée en degrés d'excentration par rapport à la fovéola.

5- OBJECTIFS

Pour les 6 premiers mois de notre mémoire, nous devons nous concentrer sur la compréhension du sujet ainsi que ses enjeux afin de mieux appréhender les applications de la machine par la suite. Nous devons donc en apprendre davantage sur les mécanismes mis en jeu lors de la photo-transduction ainsi que sur les dystrophies rétiniennes héréditaires pour lesquelles la machine permettrait un nouveau suivi. Puis nous pouvons prendre en main le fonctionnement du champ visuel bicolore.

Une fois la théorie acquise, l'objet principal de notre mémoire était d'établir une carte de la sensibilité à la lumière bleue et à la lumière rouge de la rétine du sujet normal lors du champ visuel bicolore.

Nous avons donc établi une liste de différents objectifs à explorer pour la suite de l'année préalablement à cette étude de grande ampleur :

- ▷ Etudier les trois critères de fiabilité de la machine que sont : les valeurs de sensibilité, les pertes de fixation et les pertes d'attention en
 - ▶ Définissant les valeurs de sensibilité maximale pour le sujet normal en testant le programme sur nous-même ;
 - ▶ Déterminant la variabilité inter-individuelle du test, c'est à dire les différences naturelles qu'il existe entre les individus (homme-femme, selon l'âge etc). Nous avons également pensé à l'impact possible de l'amétropie sur la sensibilité maximale de la rétine et pensions qu'il pouvait être intéressant d'ajouter la correction optique du patient pour le test des 30° centraux ;
 - ▶ Étudiant la fiabilité intra-individuelle, en établissant la précision
 - ▷ Entre deux examens sur une même personne à deux moments différents ; ;
 - ▷ Entre deux examens sur une même personne en fonction des temps d'adaptation

- ▷ Entre deux examens sur une même personne si elle réalise toutes les phases de l'examen dans la même journée ou une seule.

En effet, on peut scinder le test en 2 parties : la première pour la lumière bleue et la seconde pour la lumière rouge. De plus, afin de limiter les facteurs de « découverte » de l'examen, les patients doivent faire l'examen une seconde fois pour en valider la fiabilité. Ceci étant long et fatiguant, cette fiabilité était-elle meilleure si le « test » et le « retest » ne sont pas effectués le même jour ?

- ▷ Afin de réaliser l'examen uniquement sur l'œil droit, il était intéressant de prouver que la carte de sensibilité pour l'œil droit est transposable pour l'œil gauche ;
- ▷ Etudier l'effet de la dilatation sur les performances du sujet.

Afin de tester cette campimétrie sur le sujet normal, comme pour toute étude sur le sujet sain, il est nécessaire d'obtenir une autorisation de la direction de la recherche. Il s'agit du protocole CHOUETTE mené par Fanny Billaud. L'élaboration de ce protocole prenant du temps, elle était déjà en cours lorsque nous avons commencé notre mémoire et compte tenu de la crise sanitaire, son avancée a été fortement ralentie. Ainsi, nous avons dû redéfinir nos objectifs :

- ▷ Réaliser des tests sur la machine afin de guider l'équipe autour dans son amélioration ;
- ▷ Aider à la rédaction du paragraphe du protocole concernant le positionnement de la recherche dans la justification de l'étude ;
- ▷ Intégrer à la rédaction les références bibliographiques des articles ayant aidé à l'élaboration du protocole.

Deuxième partie

Travail réalisé

Notre mémoire a débuté en septembre 2019 par une prise en main de notre sujet. Pour cela il nous fallait avoir des connaissances théoriques sur cette nouvelle technique de campimétrie qu'est le champ-visuel bicolore. Ainsi, nous avons échangé avec Dre LE MEUR, ophtalmologue spécialisée en strabologie et en génétique, lors d'un premier entretien mais aussi avec Fanny BILLAUD, orthoptiste spécialisée dans la recherche clinique pour le segment postérieur et investigatrice coordinatrice du projet. Elles nous ont ainsi transmis les bases indispensables afin d'amorcer notre travail.

Nous avons donc commencé par la lecture de la thèse menée par Charlène Guyot lors de son internat au CHU de Nantes présentée en 2019.

Cette étude comparait pour des patients atteints de rétinite pigmentaire l'atteinte fonctionnelle décelée par le champ visuel bicolore et l'atteinte organique visible sur l'autofluorescence, mais aussi l'OCT maculaire, le champ visuel statique automatisé des 30° centraux, le champ visuel de cinétique de Goldmann et l'examen de l'acuité visuelle. L'objectif principal étant de prouver la pertinence de l'utilisation du champ visuel bleu-rouge pour le suivi de cette pathologie.

Suite à ce travail, elle observe que les résultats du champ visuel bicolore concordent avec ceux des examens anatomiques. Par ailleurs, elle confirme que l'examen de l'acuité visuelle n'est pas indiqué pour déceler ou suivre les atteintes dues à la maladie. Enfin, la comparaison entre les différents champs visuels existant est difficile puisqu'ils ne partagent pas les mêmes seuils de sensibilité, la même durée de stimulus, etc Elle invite donc à étudier si le champ visuel bicolore permettrait de déceler des zones pour lesquelles les cellules photoréceptrices seraient encore actives pour des patients dont le champ visuel « classique » des 30° centraux est éteint. Elle ajoute également qu'il serait intéressant d'analyser la cohérence entre l'isoptère V-1 du champ visuel de Goldmann et le champ visuel bleu-rouge.

Son étude soutient ainsi l'intérêt de poursuivre les travaux de recherche pour ce nouvel examen et elle appuie également la nécessité d'établir une carte normative de la sensibilité rétinienne du champ visuel bicolore.

Puis, nous avons complété nos connaissances grâce à quatre articles directement en lien avec le sujet :

- ▷ McGuigan et al., « Automated Light- and Dark-Adapted Perimetry for Evaluating Retinitis Pigmentosa » (*Périmétrie automatisée adaptée à la lumière et à l'obscurité pour l'évaluation de la rétinite pigmentaire : répondre au besoin d'accommoder des essais cliniques multacentriques*). Le but de cette étude est de mettre au point une technique de campimétrie utilisable chez les patients atteints de DRH, afin d'analyser la sensibilité de leur cônes indépendamment de celle de leurs bâtonnets. Les chercheurs ont ainsi mis au point une campimétrie avec des stimuli cyan à utiliser après une adaptation à l'obscurité et une campimétrie avec des stimuli blanc à utiliser suite à une adaptation à la lumière, ils comparent ensuite les 2 résultats. Ils concluent que leur machine n'est pas au point mais qu'il s'agit déjà d'une première approche ;

- ▷ Bennett et al., « Dark-Adapted Chromatic Perimetry for Measuring Rod Visual Fields in Patients with Retinitis Pigmentosa » (*Périmétrie chromatique adaptée à l'obscurité pour mesurer les champs visuels des bâtonnets chez les patients atteints de rétinite pigmentaire*).

Cet article cherche à montrer l'intérêt de l'utilisation d'un champ-visuel bleu-rouge en complément de l'ERG chez des patients souffrant de rétinopathie pigmentaire. Leur étude prouve que ce champ-visuel a détecté une sensibilité rétinienne des bâtonnets alors que l'activité des bâtonnets n'était pas détectable lors de l'ERG ;

- ▷ Bennett et al., « Regional Variations and Intra-/Intersession Repeatability for Scotopic Sensitivity in Normal Controls and Patients With Inherited Retinal Degenerations » (*Variations régionales et répétabilité intra- / intersession pour la sensibilité scotopique chez les témoins normaux et les patients atteints de dégénérescence rétinienne héréditaire*).

Cet article étudie l'impact de l'âge de patient et de la zone de rétine étudiée sur la valeur de la sensibilité rétinienne retrouvée au champ-visuel scotopique. Ils concluent qu'en effet, ces paramètres ont de l'effet sur la sensibilité et qu'il est nécessaire de les prendre en compte ;

- ▷ Tan, Guymer, et Luu, « Repeatability of Retinal Sensitivity Measurements Using a Medmont Dark-Adapted Chromatic Perimeter in Healthy and Age-Related Macular Degeneration Cases » (*Répétabilité des mesures de sensibilité rétinienne à l'aide d'un périmètre chromatique Medmont adapté à l'obscurité dans les cas de dégénérescence maculaire saine et liée à l'âge*).

Cet article résume le travail de l'étude de fiabilité inter-individuelle et intra-individuelle du champ-visuel scotopique chez des patients souffrant de DMLA et chez des sujets sains.

En parallèle, nous avons appris à utiliser l'appareil. Pour cela nous sommes venues, en octobre 2019, observer la réalisation d'un champ-visuel bleu-rouge sur une patiente de recherche clinique auprès de Fanny BILLAUD. En effet, elle utilisait déjà la machine sur des sujets souffrant de rétinite pigmentaire atteints de la mutation PDE6 β dans le but de les inclure au sein de l'étude HORA PDE6 β .

Nous avons également discuté avec le binôme d'étudiantes en troisième année d'orthoptie formée par Pauline Jeannez et Elisa Vandewalle travaillant, dans le cadre de leur mémoire, sur la comparaison du champ visuel bicolore pour les sujets sains et pathologiques, ainsi que l'élaboration du protocole préalable à l'étude sur les sujets sains pour établir une carte normative de la sensibilité rétinienne. Elles nous ont expliqué comment utiliser la machine sur nous, sujets considérés comme sains. Ainsi nous avons découvert dans quelles conditions se réalise l'examen et comment utiliser le logiciel.

Nous avons effectué plusieurs tests de le champ visuel l'une sur l'autre. Tout d'abord pour prendre en main la machine mais aussi comprendre son fonctionnement et l'expérience du patient.

Ainsi fin octobre 2019 nous avons fait un premier test de l'appareil en utilisant le programme PDE6 β (montré en figures 5.1 et 5.2), programme utilisé pour les patients souffrant d'une dystrophie rétinienne héréditaire. Comme nous sommes des sujets sains, il n'était pas adapté à nous. Toutefois il était important de le tester au moins une fois pour comprendre son fonctionnement avec le sujet pathologique. Par la suite, nous testions le programme NORM conçu pour les sujets sains, ce qui nous a permis de saisir la différence entre les deux.

En effet, c'est ce dernier programme qui nécessitait d'être mis au point avant de démarrer l'étude. Donc, en novembre 2019, nous avons commencé d'autres tests en l'utilisant puisqu'il était destiné à l'étude visant à établir la carte de sensibilité rétinienne pour ce champ visuel chez le sujet normal.

Puis, en janvier 2020, nous avons effectué un test de la machine en compagnie de Dre LE MEUR, qui souhaitait nous accompagner pour observer la réalisation de l'examen et relever les premiers points à améliorer.

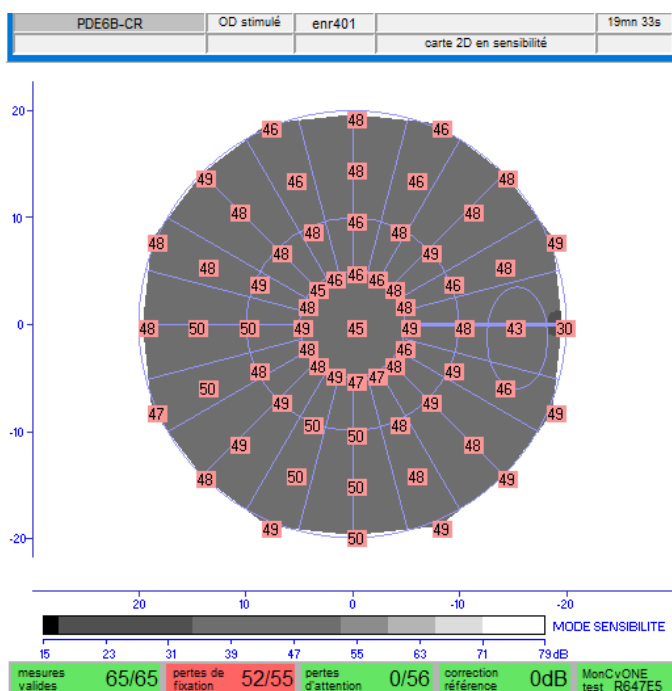


Figure 5.1 – Examen des 40° centraux du champ visuel rouge avec le programme PDE6β.

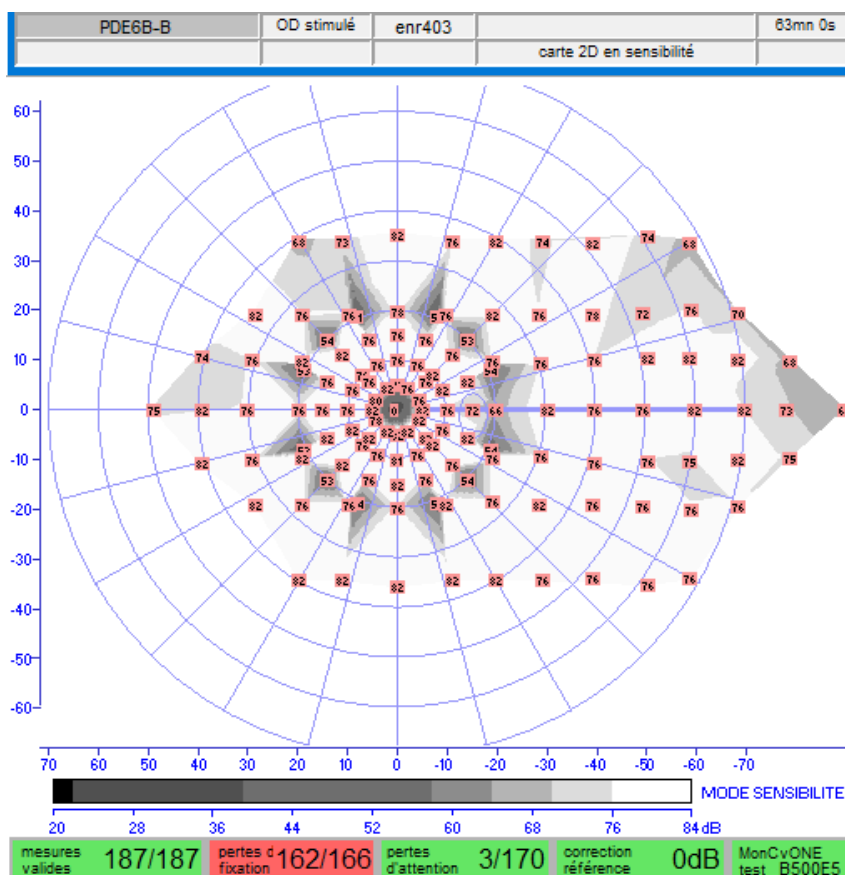


Figure 5.2 – Examen du champ visuel bleu avec le programme PDE6β.

Nous avons ainsi commencé à réaliser des tests du programme dans le but de le perfectionner. En effet, après chaque test, nous avons rendez-vous avec Dr LE MEUR ou Fanny Billaud afin de discuter des résultats et noter les difficultés rencontrées ainsi que nos interrogations et nos pistes pour la suite.

Nous avons noté avec Fanny Billaud plusieurs pistes d'amélioration :

- ▷ les valeurs maximales testées par le programme rouge n'excédaient pas 52 dB (figure 5.3) alors que pour le test bleu elles atteignaient 79 db. Ainsi les deux tests ne pouvaient pas être comparés et il fallait qu'ils testent tous deux la même sensibilité maximale ;
- ▷ la machine indiquait également un nombre important de perte de fixation malgré une bonne fixation observée par l'examineur par le biais de la caméra de surveillance. Il se trouve que le stimulus projeté dans la tâche aveugle permettant le contrôle de la fixation était d'intensité trop élevée et nous le confondions avec un stimulus réel.

Au moment où nous devions commencer les tests en lien avec les différents objectifs cités plus haut, la crise sanitaire ne nous permettait plus d'accéder à la machine et nous nous sommes donc concentrées sur la rédaction du mémoire présenté ici. L'objectif était d'utiliser ce temps pour prendre de l'avance sur l'écrit et ainsi être disponible en Troisième année pour continuer les tests de la machine.

Ainsi, en septembre 2020, nous avons refait un test de l'appareil. Entre temps la sensibilité maximale pouvant être testée par la machine a été augmenté à 89 dB pour les deux tests comme souhaité (figure 5.4). Suite aux derniers réglages de la machine que nous mentionnons plus bas, cette sensibilité a été fixée à 79 dB (figure 5.5).

Tout au long du processus d'amélioration du programme, les tests de perte de fixation visant à attester de la fiabilité de l'examen ont également été modifiés. L'évolution des paramètres principaux est d'ailleurs illustrée dans le tableau 5.1.

Pour chaque test, nous alternions la personne examinée et celle ayant le rôle d'examineur. Lorsque l'on analyse l'évolution du score des pertes de fixation pour Pauline, même si lors du premier examen il était élevé (23.2% le 22.11.19), après modification du programme (entre le 22.11.19 et le 05.03.20) ce score diminue :

- ▷ 5.6% le 05.03.20 ;
- ▷ 1.9% le 21.01.21 ;
- ▷ 1.5% le 16.04.21.

Pauline a également constaté que les stimuli contrôlant les pertes de fixation qu'elle voyait lors du premier examen ont diminué par la suite. En revanche, Amandine a toujours perçu le stimulus rouge en forme de croissant de lune (figure 5.6) permettant au programme de s'assurer de la bonne fixation. Les valeurs pour les pertes de fixation étaient ainsi toujours élevée :

▷ 57.3% le 17.09.20;

▷ 77.9% le 16.04.21.

Dans les deux cas, l'examinatrice vérifie la qualité de la fixation via la caméra. Nous pouvons alors attester que la fixation est très correcte et que l'œil examiné est bien centré. Ainsi, la différence significative entre les deux valeurs de pertes de fixation ne s'explique pas par une mauvaise fixation.

D'autre part, nous avons testé si il était possible d'améliorer ces résultats en cliquant sur le bouton « F » de la fenêtre de contrôle de la fixation lors des tests du 08 et du 17 février 2021. On constate que le contrôle de la fixation est modifié et que les scores sont similaires entre Pauline et Amandine (37.2% et 35%). Cette manipulation arrêtait les stimuli de contrôle de la fixation. Un contrôle par la caméra prenait alors le relais mais cela ne permettait pas de diminuer le taux de pertes de fixation. Ces scores élevés pour Amandine s'expliquent plutôt par le fait que chaque individu possède des variations. Ici, l'emplacement de sa tâche aveugle est certainement décalé par rapport à la normale et le stimulus normalement projeté à cet endroit est vu.

En revanche, concernant les pertes d'attention, permettant elles aussi d'attester de la fiabilité de l'examen, les valeurs sont relativement stables et faibles. Elles sont également similaires entre les deux sujets examinées avec une moyenne de 3.4% pour Pauline et 3% pour Amandine.

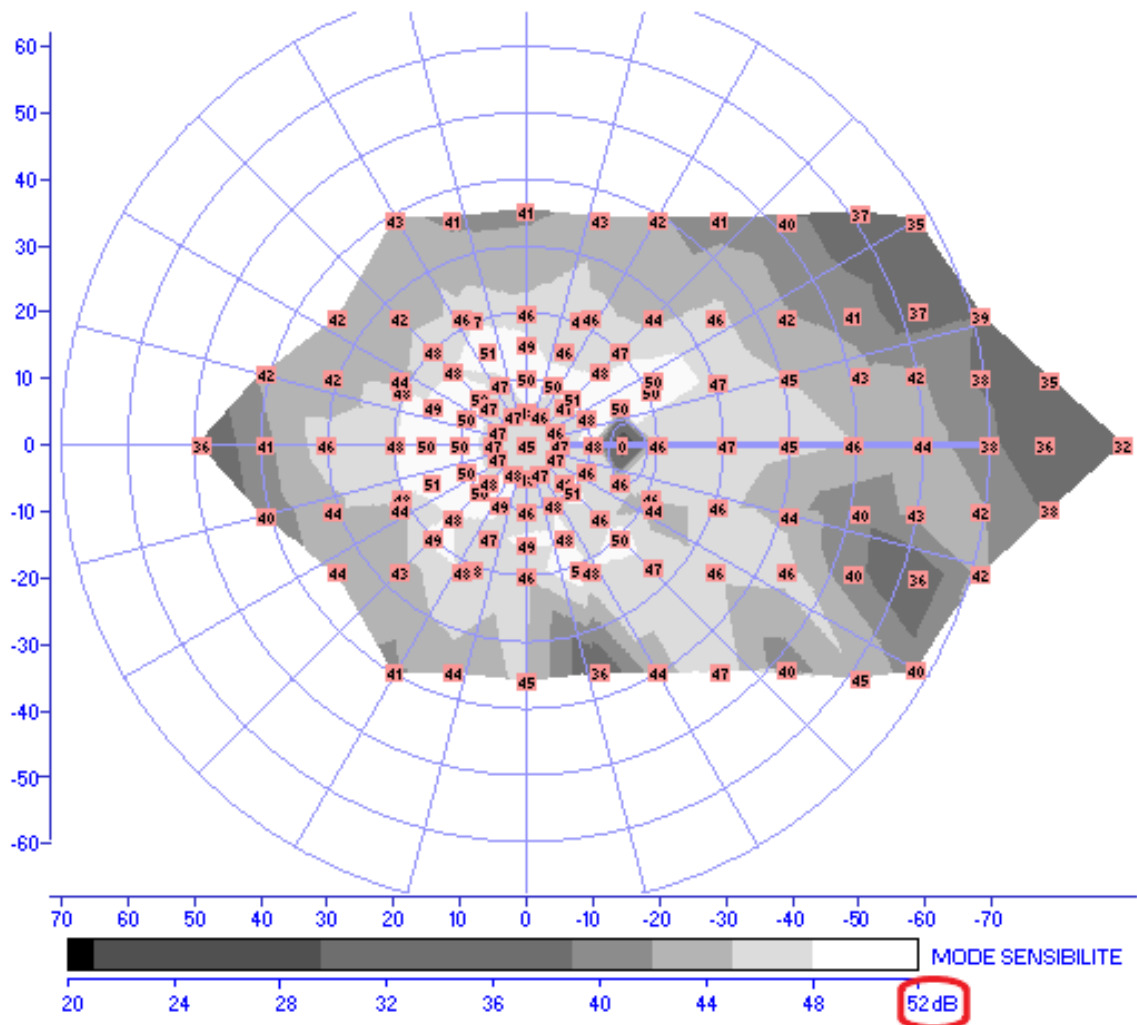


Figure 5.3 – Examen du champ visuel rouge avant modifications (le 22.11.19) : seuil maximal testé à 52 dB.

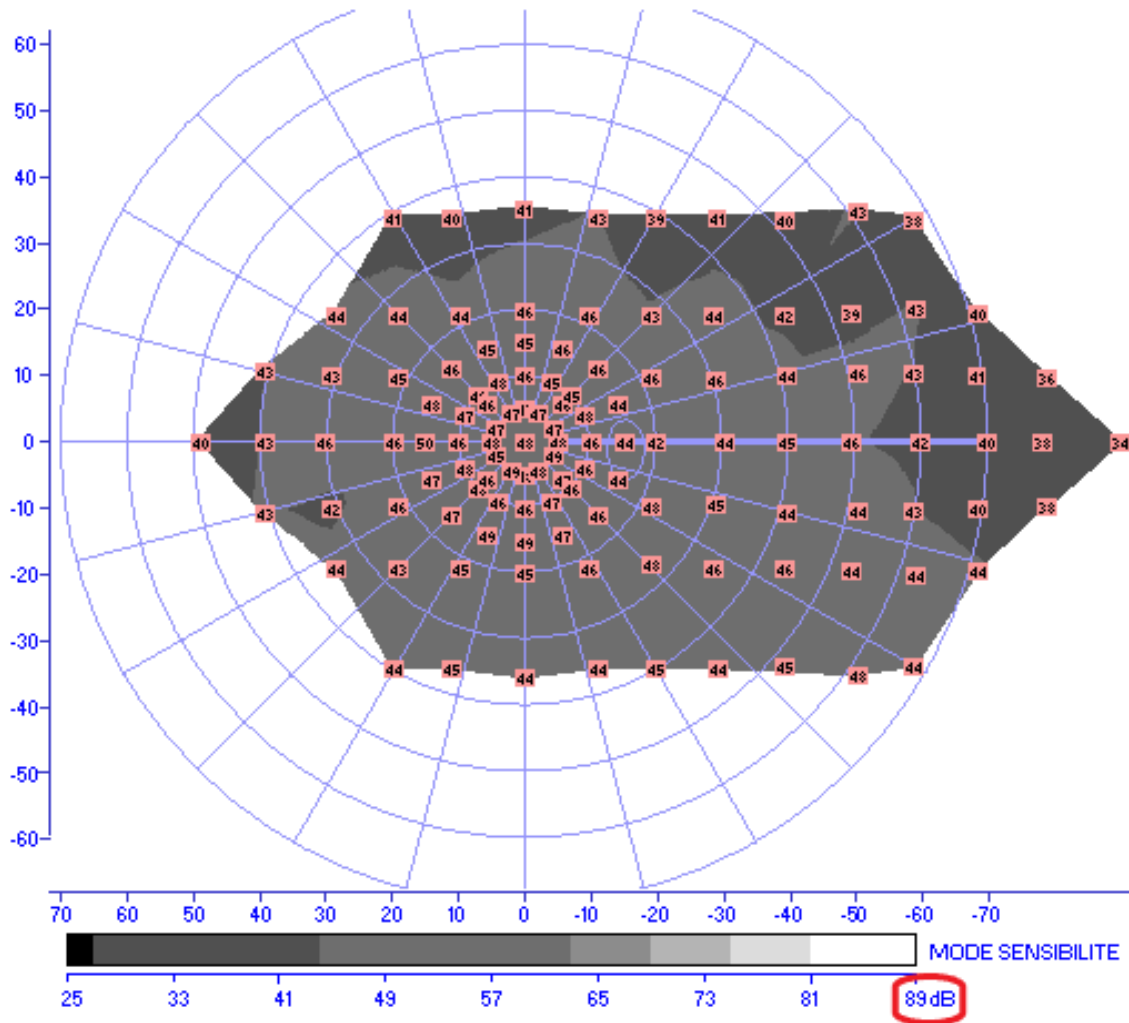


Figure 5.4 – Examen du champ visuel rouge après modifications (le 21.01.21) : seuil maximal testé à 89 dB.

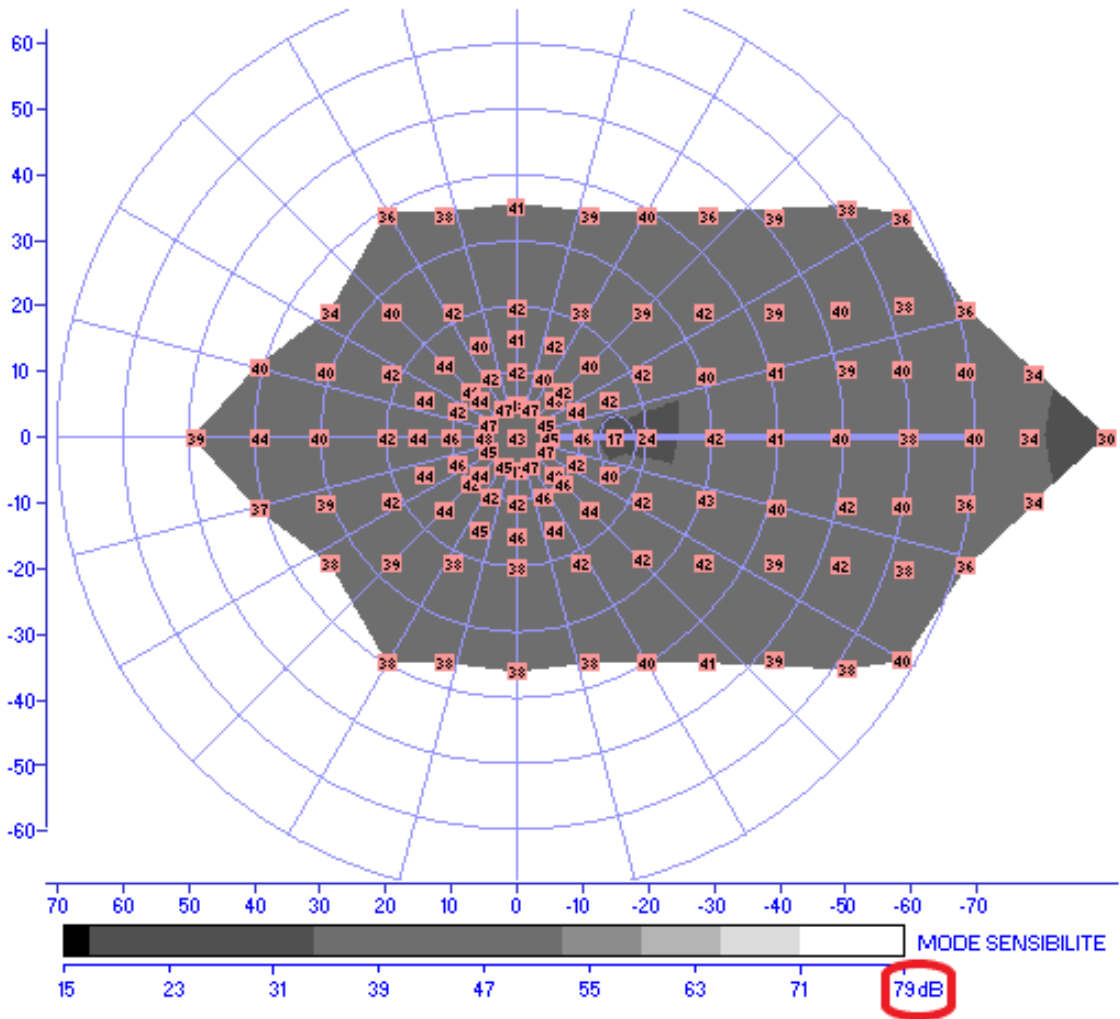


Figure 5.5 – Examen du champ visuel rouge après modifications (le 16.04.21) : seuil maximal définitif testé à 79 dB.

Date	Se. max.	Durée	Examinée	Fixation	Attention
22.11.19	52 dB	25 min	Pauline	13/56 = 23,2%	2/59 = 3.3%
05.03.20	57 dB	22 min	Pauline	3/53 = 5.6%	2/54 = 3.7%
17.09.20	89 dB	35 min	Amandine	51/89 = 57,3%	1/89 = 1.1%
21.01.21	89 dB	39 min	Pauline	2/104 = 1,9%	4/104 = 3.8%
08.02.21	79 dB	18 min	Pauline	95/255 = 37,2% avec "F"	4/56 = 7.14%
17.02.21	79 dB	20 min	Amandine	21/60 = 35% avec "F"	2/61 = 3.2%
16.04.21	79 dB	21 min	Pauline	1/65 = 1,5%	2/67 = 2,9%
16.04.21	79 dB	22 min	Amandine	46/59 = 77.9%	3/60 = 5%

Tableau 5.1 – Tableau de l'évolution des paramètres principaux du champ visuel rouge (programme N_rouge2) réalisés sur nous.

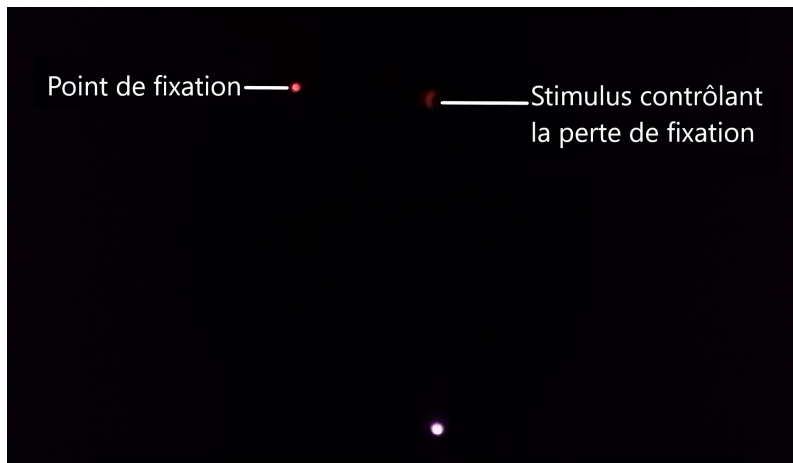


Figure 5.6 – Photographie du stimulus contrôlant la perte de fixation.

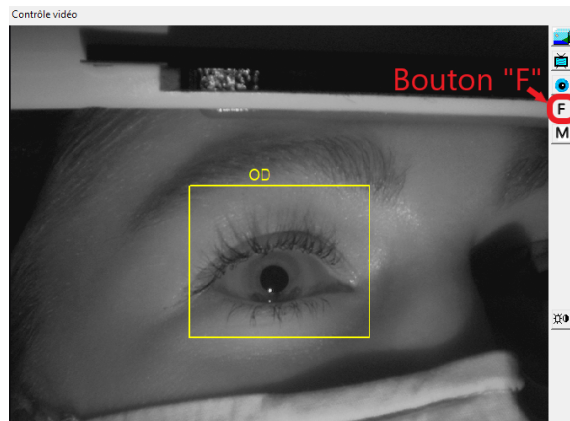


Figure 5.7 – Localisation du bouton "F" sur la fenêtre de contrôle de la fixation.

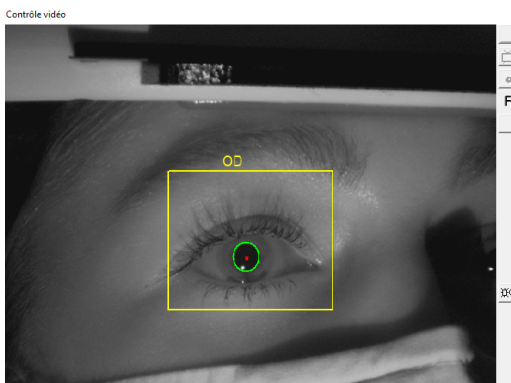


Figure 5.8 – Contrôle de la fixation par eye tracker, ici la fixation est correcte.

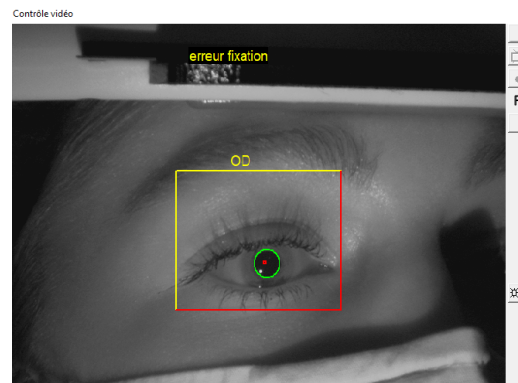


Figure 5.9 – Contrôle de la fixation par eye tracker, ici le sujet ne fixe pas correctement et le logiciel le signale.

En octobre 2020, nous avons aidé Fanny Billaud sur l'élaboration d'un paragraphe du protocole CHOUETTE. Ce dernier a pour but de définir une carte des sensibilités rétinienne au champ visuel bicolore chez le sujet normal. Il s'agissait du paragraphe intitulé « Positionnement de la recherche » dans la première partie du protocole nommée « Justification de l'étude ». L'enjeu était d'argumenter sur l'intérêt de l'étude auprès des experts du comité scientifique afin que le protocole soit validé et que la commercialisation de la machine puisse s'étendre. Cet écrit devait répondre aux questions suivantes :

- ▷ Quel est le but de l'étude ?
- ▷ Quelle est la pertinence de l'étude ?
- ▷ L'état général de la question est-il évoqué de manière précise (bases scientifiques) ?
- ▷ La question posée est-elle sans réponse à ce jour ?
- ▷ Quelles sont les perspectives et retombées attendues ? Quelles pourront être les progrès apportés par l'étude dans la prise en charge de telle ou telle pathologie ?

Ce travail nous a permis de résumer l'objet de notre étude et nous avons donc choisi de la présenter au sein de notre mémoire en introduction page 4.

Une fois le paragraphe terminé par l'orthoptiste coordinatrice, en novembre 2020, nous avons intégré les références bibliographiques ayant servi de support pour la rédaction du protocole. Ainsi, elle nous a fourni un tableur réalisé en compagnie d'Élisa et Pauline en 2019, regroupant les différents articles utilisés, le domaine dont ils traitent, les sujets principaux abordés, les techniques utilisées, etc. Ils étaient classés en 3 catégories suivant leur sujet principal :

- ▷ le champ visuel bicolore (11 articles) ;
- ▷ la vision nocturne donc l'héméralopie (4 articles) ;
- ▷ l'utilisation d'un questionnaire pour évaluer la fonction visuelle des patients en ambiance mésopique et scotopique et ainsi en déduire si ils souffrent de cécité nocturne (8 articles).

En décembre 2020, le protocole a ainsi pu partir en relecture.

Enfin, en janvier 2021, nous avons réalisé un dernier test avant la venue du technicien de l'entreprise MetroVision afin de lui exposer les modifications à réaliser. Le but était de savoir si la procédure de test du champ-visuel rouge chez le sujet normal était opérationnelle. Nous avons constaté que :

- ▷ suite au changement de la valeur maximale de sensibilité testée, la durée d'examen était rallongée avec un temps total de 35 - 40 min ;
- ▷ nous percevions toujours les stimuli testant les pertes de fixation induisant une valeur de sensibilité dans la tâche aveugle ;

▷ la sensibilité de départ testée pour le point fovéolaire était de 83 dB, 75 dB pour les points centraux et adaptée en fonction des zones pour les points en périphérie avec une valeur de départ maximale à 75 dB. Nos résultats retrouvent une valeur de sensibilité n'excédant pas 50 dB pour chaque point, ce qui est cohérent avec les travaux précédemment réalisé sur le sujet normal par Elisa et Pauline.

Pour finir, début Février 2021, après une réunion avec Fanny Billaud, nous avons décidé de clôturer notre mémoire ici.

En effet, le travail de conception de la base de donnée permettant de créer la cartographie de sensibilité rétinienne chez le sujet normal débutera en septembre 2021, ce sera donc le travail des actuels deuxièmes années.

Entre temps, il s'agit d'un travail administratif, de correction et de validation du protocole et d'organisation de l'étude auquel nous ne pouvons pas participer.

Troisième partie

Bilan

Pour conclure, lors de ce mémoire, nous avons adapté nos objectifs et notre travail en fonction de l'avancée et des besoins de l'étude.

Nous avons pu approfondir nos connaissances sur le fonctionnement de la rétine ainsi que sur les dystrophies rétiniennes héréditaires. Ce travail d'apprentissage puis de rédaction de la partie théorique de notre mémoire était un exercice de synthèse très utile pour fixer le contexte de l'étude.

Ensuite, l'observation et la pratique des examens du programme PDE6 β nous ont permis de comprendre ses enjeux ainsi que l'expérience du patient.

Nos tests ont permis d'effectuer les réglages nécessaires à l'obtention d'un programme opérationnel du champ-visuel bicolore chez le sujet sain. L'étude pourra donc commencer en Septembre 2021. Actuellement, la sensibilité du sujet sain paraît comme étant déficitaire sur la carte, toutefois, la création de la carte normative va permettre d'adapter ce paramètre, c'est pourquoi nous ne nous en sommes pas préoccupées.

La principale difficulté durant ces deux années a été d'interpréter les résultats de nos tests pour les pertes de fixation. En effet, plusieurs paramètres changeaient à chaque examen :

- ▷ L'intensité du stimulus a été modifiée plusieurs fois par le technicien dans le but d'essayer de résoudre le problème;
- ▷ Les programmes ont évolué ainsi que leur durée, il y avait donc plus ou moins de tests de fixation présentés;
- ▷ Nous alternions la personne examinée et celle ayant le rôle d'examineur à chaque test. Puisque nous ne voyions pas toutes les deux le stimulus, nous ne pouvons pas comparer les examens entre les sujets, c'est à dire la fiabilité inter-individuelle. Ainsi, seuls les examens d'un même sujet peuvent être confrontés afin d'analyser les données, il s'agit ici de la fiabilité intra-individuelle;
- ▷ Essais en appuyant sur "F" dans le but d'arrêter les stimulations lors des derniers tests.

Nous avons également pu participer à l'achèvement de la rédaction du protocole Chouette ce qui nous a permis de comprendre concrètement le déroulement futur de l'étude. Nous nous sommes rendues compte du temps et de la rigueur exigée par la mise en place d'un protocole de recherche. En effet, ce travail avait déjà débuté avec le binôme précédant. Les démarches préalables au lancement de l'étude sont maintenant terminées. Désormais, l'inclusion des patients va pouvoir débiter ainsi que la passation des différents examens d'inclusion et du champ-visuel bicolore. Ainsi, le trinôme nous succédant pourra reprendre notre objectif principal : établir une carte de la sensibilité rétinienne chez le sujet normal pour le champ visuel bicolore.

Quatrième partie

Annexes

A- ASPECTS GÉNÉTIQUES

Tout individu possède 2 trousseaux de 23 chromosomes, l'un fournit par le père, l'autre par la mère, formant alors des paires. Les chromosomes portent l'information génétique codée sous forme de gène. Chaque gène est localisé sur une zone spécifique (locus) d'un chromosome précis et peut s'y présenter sous différentes formes, appelées allèles, induisant des différences observables entre les individus. En effet, on parle de phénotype pour décrire le résultat de l'expression des gènes sur l'individu.

Lorsque l'on étudie un gène, si un individu en possède deux copies identiques, on dit alors qu'il est homozygote pour ce gène; tandis que si les allèles sont différents, il est hétérozygote pour ce gène. Les 23 paires de chromosomes se divisent en deux catégories : les 22 premières sont des autosomes (chromosomes non sexuels) et la 23^{ème} correspond aux gonosomes (chromosomes sexuels). Ces derniers déterminent le sexe féminin si ils sont XX et masculin si ils sont XY.

Un allèle peut également être récessif ou dominant. Un allèle récessif ne va pas s'exprimer, c'est le second allèle du gène considéré qui donnera le phénotype de l'individu; tandis qu'un allèle dominant va déterminer le phénotype observé pour le trait étudié.

Lors d'une maladie génétique, on distingue ainsi :

- ▷ les individus sains - ils ne portent aucun allèle muté pour le gène étudié;
- ▷ les individus porteurs sains - un de leurs allèles est muté mais cela ne suffit pas à déclarer la maladie car son expression est récessive. Ils ne sont donc pas malades mais peuvent transmettre la mutation à leur descendance qui peut, dans certains cas, être malade;
- ▷ les individus malades - ils possèdent soit un allèle muté dominant, soit deux allèles mutés récessifs qui permettent à la maladie de s'exprimer.

Au sein des prochaines figures, nous les illustrerons de la façon suivante :

■ Sain ■ Porteur sain ■ Malade

Figure A.1 – Légende des figures de transmission des allèles d'un gène.

Les allèles mutés des gènes peuvent être transmis de plusieurs façon des parents vers l'enfant :

▷ Par transmission mendélienne

► **La transmission autosomique dominante**

L'altération d'un allèle suffit à déclarer la pathologie. La transmission est donc verticale, cela signifie que la maladie atteint plusieurs générations. Avec ce mode de transmission les hommes ont autant de risque d'être porteur de la mutation que les femmes car elle se trouve sur un autosome. Les hommes et les femmes ont également autant de risque (50%) de transmettre à leurs enfants la mutation. La transmission d'homme à homme est tout à fait possible. Chaque individu a donc obligatoirement un parent malade, sauf dans le cas d'une néo-mutation (mutation présente chez un individu alors qu'aucun de ses parents en est porteur) mais cela reste très rare dans le cas des dégénérescences rétiniennes héréditaires. ;

► **La transmission autosomique récessive**

Dans ce cas, une mutation des deux allèles (maternel et paternel) est nécessaire pour déclencher la pathologie. On retrouve des sujets homozygotes dans le cas où la mutation est strictement identique sur les 2 allèles ou bien hétérozygotes composites quand la mutation de chaque allèle est différente. Ainsi, les parents sont des sujets sains mais leur descendance est hétérozygote ou bien atteinte de la pathologie. Les hommes et les femmes ont autant de risque d'être atteint car cette mutation ne concerne pas les gonosomes. La transmission est à nouveau verticale ;

► **La transmission dominante par le chromosome X** - La transmission d'un chromosome X porteur suffit à rendre l'individu malade, cette dernière touche ainsi autant les femmes que les hommes. Cette forme est toutefois très rare ;

► **La transmission récessive liée à l'X**

Il s'agit de la transmission liée à l'X la plus fréquente. L'expression de la mutation survient principalement chez les hommes puisqu'ils ne sont pourvus que d'un gonosome X tandis que les femmes hétérozygotes sont porteuses saines du fait du deuxième chromosome X. Ainsi, seulement les hommes sont atteints et les femmes sont dites « conductrices » ou porteuse de la mutation. Les hommes détenant la mutation, auront toutes leurs filles conductrices et aucun de leur fils atteint car héritant de leur chromosome Y. Les femmes conductrices quand à elles ont 50% de risque d'avoir un fils atteint et 50% de risque d'avoir une fille conductrice.

Les femmes peuvent toutefois présenter certains signes cliniques de la maladie du fait de l'inactivation naturelle d'un des gonosomes, il s'agit de la lyonisation, si le chromosome X actif est celui porteur de la mutation. C'est pourquoi

dans les cas de dégénérescence rétinienne héréditaire chez un garçon, il est important d'examiner les yeux de la mère car elle peut présenter des anomalies évocatrices de la mutation au fond d'œil comme des migrations pigmentaires ou un défaut du reflet tapéto-rétinien. Elles peuvent présenter des ERG anormaux et sont généralement myopes.

Les rétinopathies récessives liées à l'X sont les moins fréquentes des dégénérescences rétiniennes héréditaires mais parmi les plus graves avec le déclenchement de la pathologie avant l'âge de 10 ans et une cécité légale atteinte avant 25 ans.

▷ Plus rarement :

► **Le mode digénique**

Pour le digénisme bi-allélique, l'individu hérite de deux mutations sur deux gènes différents. C'est le cas pour les dystrophies rétiniennes héréditaires dues aux mutations des gènes RDS et ROM1. Avec la mutation d'un seul des deux gènes, l'individu ne déclare pas la pathologie, tandis qu'en étant hétérozygote pour une mutation de chacun des deux gènes l'individu est malade. Un digénisme tri-allélique est également possible, dans ce cas il faut deux mutations sur un allèle et une sur un autre allèle ;

► **La disomie uniparentale**

24 chromosomes proviennent d'un des parents et 22 de l'autre. Ainsi, l'individu possède bien 46 chromosomes mais 2 chromosomes d'une même paire proviennent d'un même parent ;

► **Le mode mitochondrial**

Dans ce cas, l'allèle muté est détenu par l'ADN mitochondrial. Les mitochondries sont des structures spécialisées contenues dans le cytoplasme des cellules (appelées organites). Ce sont les seuls organites à posséder leur propre génome transmis exclusivement par la mère comme les spermatozoïdes n'en contiennent pas. Elles permettent la production d'énergie cellulaire, participent à l'apoptose (mort d'une cellule) et assurent le stockage d'ions (calcium, potassium et sodium notamment).

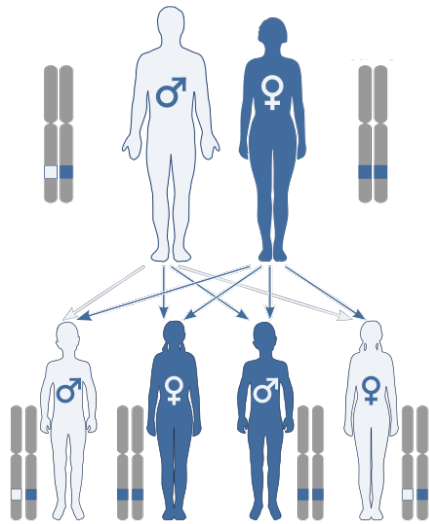


Figure A.2 – Transmission d'une mutation autosomique dominante

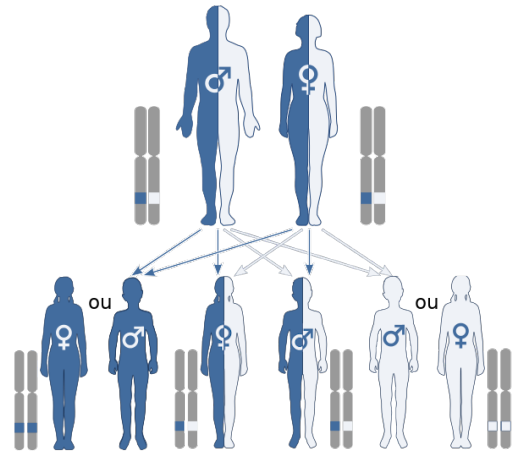


Figure A.3 – Transmission d'une mutation autosomique récessive

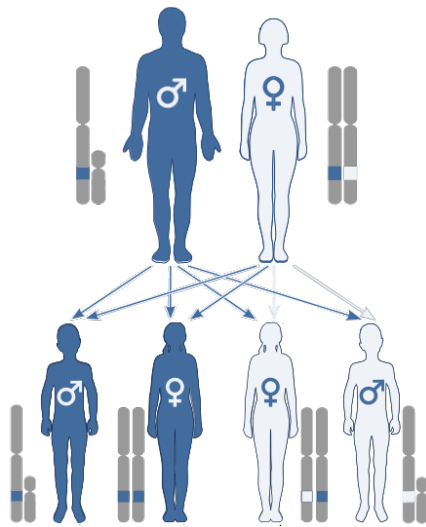


Figure A.4 – Transmission d'une mutation liée au chromosome X dominante

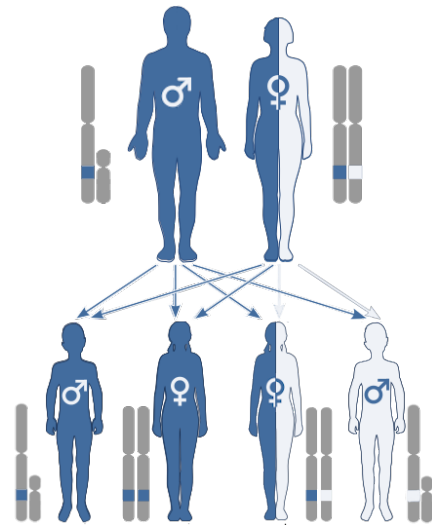


Figure A.5 – Transmission d'une mutation liée au chromosome X récessive

BIBLIOGRAPHIE

1. ROBSON, A. G. *et al.* ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. en. *Documenta Ophthalmologica* 136. Number : 1, 1-26. ISSN : 0012-4486, 1573-2622. <http://link.springer.com/10.1007/s10633-017-9621-y> (2021) (fév. 2018).
2. XERRI, O. La maladie de Best en pratique aujourd'hui. fr, 3 (2017).
3. SALESSE, C. Physiologie du signal visuel rétinien : de la phototransduction jusqu'au cycle visuel. fr. *Journal Français d'Ophthalmologie* 40. Number : 3, 239-250. ISSN : 01815512. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551217300591> (2021) (mar. 2017).
4. MEUR, G. L. Pathologie rétinienne de l'enfant. fr, 44.
5. DHELLEMES, S. D., VINCENT, F., ARNDT, C. & DRUMARE, I. B. Protocole simplifié d'électrorétinographie et diagnostic des dystrophies rétinienne de l'enfant. fr. *J. Fr. Ophthalmol.* 22, 5 (1999).
6. BOISSONNOT, M., ROBERT, M., GILBERT-DUSSARDIER, B. & DIGHIRO, P. Syndrome d'Oguchi ou cécité nocturne congénitale stationnaire : à propos d'un cas. fr. *Journal Français d'Ophthalmologie* 30. Number : 1, 74.e1-74.e4. ISSN : 01815512. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551207895556> (2021) (jan. 2007).
7. BENNETT, L. D. *et al.* Regional Variations and Intra-/Intersession Repeatability for Scotopic Sensitivity in Normal Controls and Patients With Inherited Retinal Degenerations. en. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 60. Number : 4, 1122. ISSN : 1552-5783. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.18-25473> (2021) (mar. 2019).
8. TAN, R. S., GUYMER, R. H. & LUU, C. D. Repeatability of Retinal Sensitivity Measurements Using a Medmont Dark-Adapted Chromatic Perimeter in Healthy and Age-Related Macular Degeneration Cases. en. *Translational Vision Science & Technology* 7. Number : 3, 3. ISSN : 2164-2591. <http://tvst.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/tvst.7.3.3> (2021) (mai 2018).
9. MCGUIGAN, D. B. *et al.* Automated Light- and Dark-Adapted Perimetry for Evaluating Retinitis Pigmentosa : Filling a Need to Accommodate Multicenter Clinical Trials. en. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 57. Number : 7, 3118. ISSN : 1552-5783. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.16-19302> (2021) (juin 2016).

10. GOUPIL, C. *Evaluation de la fonctionnalité des bâtonnets dans les rétinites pigmentaires : corrélation structure (cliché en autofluorescence) et fonction rétinienne (champ visuel bleu-rouge)* thèse de doct. (Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales, 2019).
11. VANDERWALLE, E. & JEANNEZ, P. *Champ visuel Bleu - Rouge : Mise en place d'une base de données normative selon l'âge et rédaction d'un protocole de recherche.* thèse de doct. (Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales, 2020).
12. BENNETT, L. D., KLEIN, M., LOCKE, K. G., KISER, K. & BIRCH, D. G. Dark-Adapted Chromatic Perimetry for Measuring Rod Visual Fields in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Translational Vision Science & Technology* 6. Number : 4. ISSN : 2164-2591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549985/> (2021) (août 2017).
13. *RetNet : Summaries* juin 2021. <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#C-complex> (2021).
14. HORAMA S.A. *Safety and Efficacy of a Unilateral Subretinal Administration of HORA-PDE6B in Patients With Retinitis Pigmentosa Harboring Mutations in the PDE6B Gene Leading to a Defect in PDE6 β Expression* Clinical trial registration NCT03328130. Issue : NCT03328130 submitted : October 5, 2017 (clinicaltrials.gov, mar. 2021). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03328130> (2021).
15. *dystrophie des cônes* juin 2021. <http://edouard.benois.pagesperso-orange.fr/dystrophie-cones.htm> (2021).
16. RESERVES, I. U. T. D. *Orphanet : Rétinoschisis lié à l'X* fr. Juin 2021. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=792 (2021).
17. *Rétinoschisis juvénile lié à l'X* fr. Juin 2021. <https://www.snof.org/encyclopedie/r%C3%A9tinoschisis-juv%C3%A9nile-li%C3%A9-%C3%A0-lx> (2021).
18. *La génétique | Fondation Stargardt* juin 2021. <https://www.stargardt.fr/la-genetique-gene-abca4/> (2021).
19. MEUNIER, I. *Hérédo-dégénérescences rétiniennes* French. ISBN : 9782257705112 Place : Paris OCLC : 932463809. 2014.
20. ROUGIER, M.-B., DELYFER, M.-N. & KOROBELNIK, J.-F. *OCT & Rétine* Laboratoire Théa ().
21. *Rétinopathie pigmentaire* fr. Juin 2021. <https://www.snof.org/encyclopedie/r%C3%A9tinopathie-pigmentaire> (2021).
22. *Les rétinopathies pigmentaires* juin 2021. <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/ophtalmologie/retinopathies-pigmentaires.asp> (2021).
23. DENIS, D. *et al. Ophtalmologie pédiatrique : rapport 2017* French. OCLC : 987420363. ISBN : 978-2-294-75022-9 (2017).

24. BODAGHI, B., CREUZOT-GARCHER, C., DELYFER, M.-N., AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY & SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTHALMOLOGIE. *Cours de sciences fondamentales et cliniques. Section 12, 2015-2016, Section 12, 2015-2016*, French. OCLC : 1027474309. ISBN : 978-2-294-75639-9 (2018).
25. DUFIER, J.-L. & SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTHALMOLOGIE. *Oeil et génétique* French. OCLC : 77035658. ISBN : 978-2-294-01968-5 (Masson, Issy-les-Moulineaux, 2005).
26. *Retinitis pigmentosa caused by PDE6B mutations* fr. Juin 2021. <https://www.horama.fr/targeted-diseases/retinitis-pigmentosa-caused-by-pde6b-mutations/> (2021).
27. *Treatment of retinitis pigmentosa caused by defects in the PDE6B gene* fr. Juin 2021. <https://www.horama.fr/pipeline/hora-pde6b/> (2021).
28. HORAMA S.A. *Safety and Efficacy of a Unilateral Subretinal Administration of HORA-PDE6B in Patients With Retinitis Pigmentosa Harboring Mutations in the PDE6B Gene Leading to a Defect in PDE6 β Expression* Clinical trial registration NCT03328130. Issue : NCT03328130 submitted : October 5, 2017 (clinicaltrials.gov, mar. 2021). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03328130> (2021).
29. PLOUET, J. & DOREY, C. La transduction visuelle. fr. *médecine/sciences* 3. Number : 4, 192. ISSN : 1958-5381, 0767-0974. <http://hdl.handle.net/10608/3660> (2021) (1987).
30. BOISSONNOT, M., ROBERT, M., GILBERT-DUSSARDIER, B. & DIGHIERO, P. Syndrome d'Oguchi ou cécité nocturne congénitale stationnaire : à propos d'un cas. fr. *Journal Français d'Ophthalmologie* 30. Number : 1, 74.e1-74.e4. ISSN : 01815512. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551207895556> (2021) (jan. 2007).
31. KAPLAN, J. *et al.* Des gènes pour les dystrophies rétinienne des enfants. fr. *médecine/sciences* 11. Number : 3, 325. ISSN : 1958-5381, 0767-0974. <http://hdl.handle.net/10608/2212> (2021) (1995).
32. HAMEL, C. P. *et al.* CHM, RDS, RHO, RPE65, USH2A et XLRS. fr. *J. Fr. Ophthalmol.* 23, 11 (2020).
33. PETIT, L. *et al.* Restoration of Vision in the pde6 β -deficient Dog, a Large Animal Model of Rod-cone Dystrophy. en. *Molecular Therapy* 20. Number : 11, 2019-2030. ISSN : 15250016. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001616322043> (2021) (nov. 2012).

TRAVAIL SUR LE CHAMP VISUEL BICOLORE PRÉLIMINAIRE À L'ÉLABORATION DU PROTOCOLE CHOUETTE

Notre étude porte sur le périmètre bicolore de la marque Métrovision (MONCVone-Métrovision-Perenchie-France). Il évalue subjectivement la fonction des cellules photoréceptrices séparément et de manière localisée en ambiance scotopique. Une telle méthode est inédite et offre de nouvelles possibilités de suivi et de diagnostique. En effet, les méthodes actuelles d'investigation du champ visuel sont réalisées en ambiance photopique et ne permettent pas d'évaluer la fonction des cellules photoréceptrices de manière isolée.

Nous nous intéressons aux pathologies affectant la vision nocturne, c'est à dire aux pathologies entraînant une héméralopie. On retrouve ce symptôme chez les patients atteints de dystrophies rétiniennes héréditaires.

Dans ce mémoire, nous traitons tout particulièrement des rétinites pigmentaires dues à la mutation du gène $PDE6\beta$.

Nous y abordons l'évolution technique de la machine ainsi que notre contribution à la rédaction du protocole CHOUETTE.

*Campimétrie - Champ visuel - Bicolore - Bleu - Rouge
Rétinite pigmentaire - Dystrophie - Héréditaire - Rétinienne
Protocole CHOUETTE - Hora $PDE6\beta$ - Métrovision*