



Rétinopathie pigmentaire unilatérale : mythe ou réalité (à propos de 2 cas)

SAID DEROUAZ (INTERNE)

DR JULIEN BOULEAU

DR SABINE DEFOORT

DR ISABELLE DRUMARE

PRÉSENTATION SFO 2022

- ▶ **La rétinite pigmentaire** (RP) représente un groupe hétérogène de dystrophies rétiniennes héréditaires avec des caractéristiques cliniques et pathologiques communes qui incluent la cécité nocturne, la contraction du champ visuel périphérique et des anomalies des photorécepteurs qui affectent invariablement les deux yeux. La manifestation unilatérale de cette maladie, ou « PR unilatérale », serait très rare. En outre, malgré des preuves cliniques claires et, plus récemment, génétiques, soutenant l'existence d'une véritable RP unilatérale, il reste une controverse entourant le mécanisme et l'existence de cette entité clinique

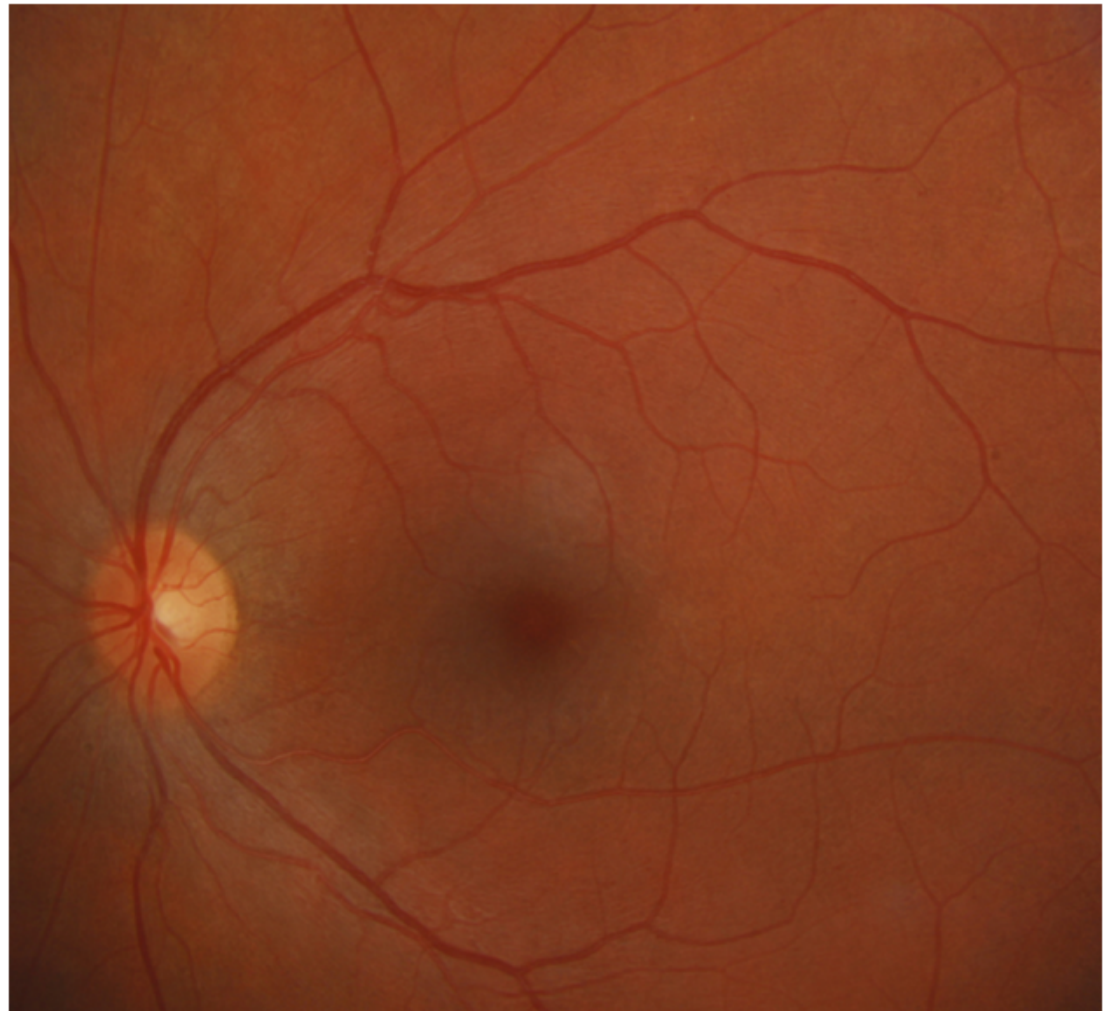
Histoire clinique : cas 1

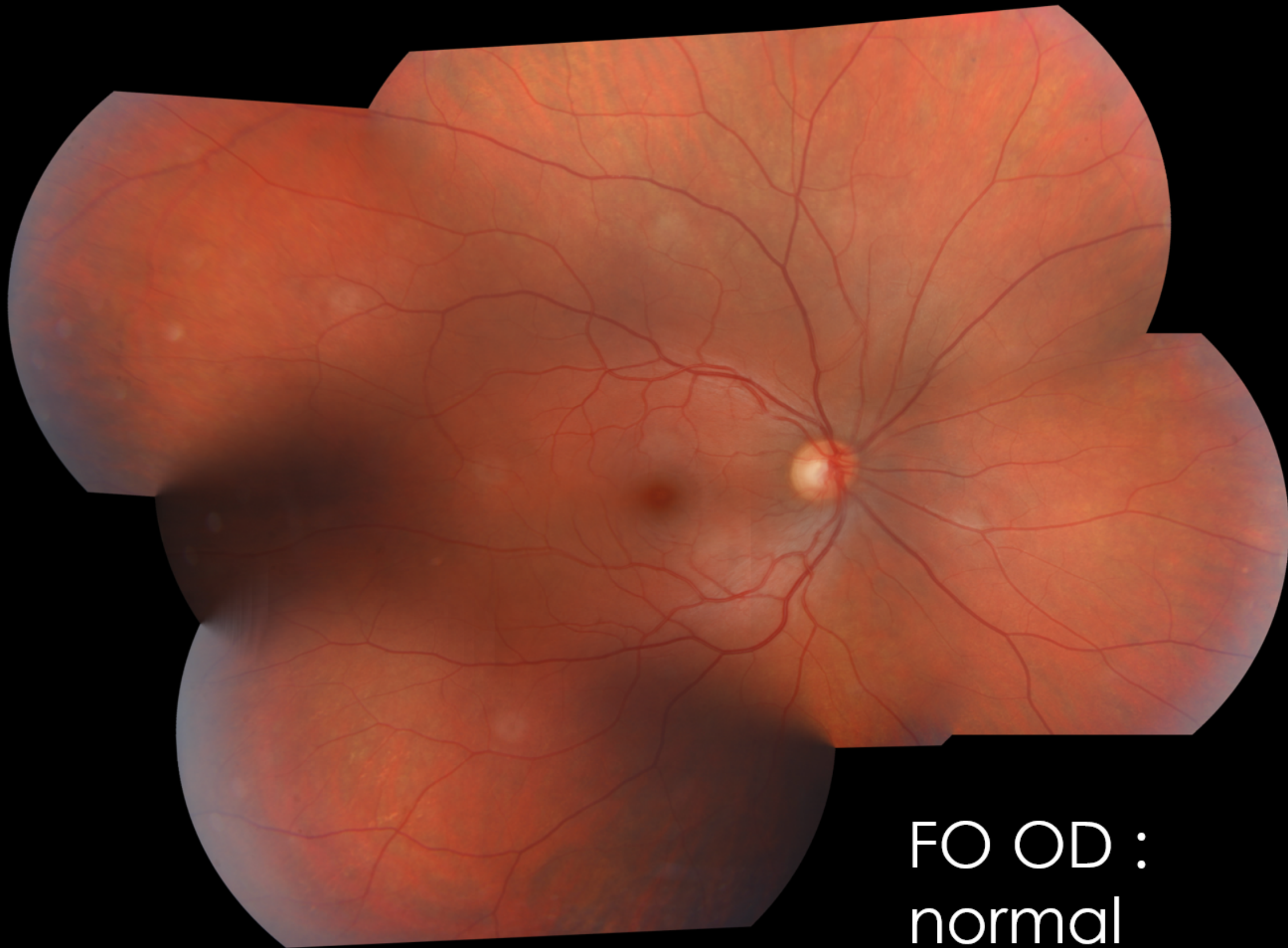
- ▶ Femme de 26 ans
- ▶ ATC :
 - ▶ colite lymphocytaire diag 2014 contrôlée sous PENTASA
 - ▶ Migraine sous PROPANOLOL
- ▶ Allergies multiples
- ▶ (sérologie TOXO négative)
- ▶ 2016 : adressée aux EVNO pour **HEMERALOPIE** et flou visuel de l'OG

Examen clinique

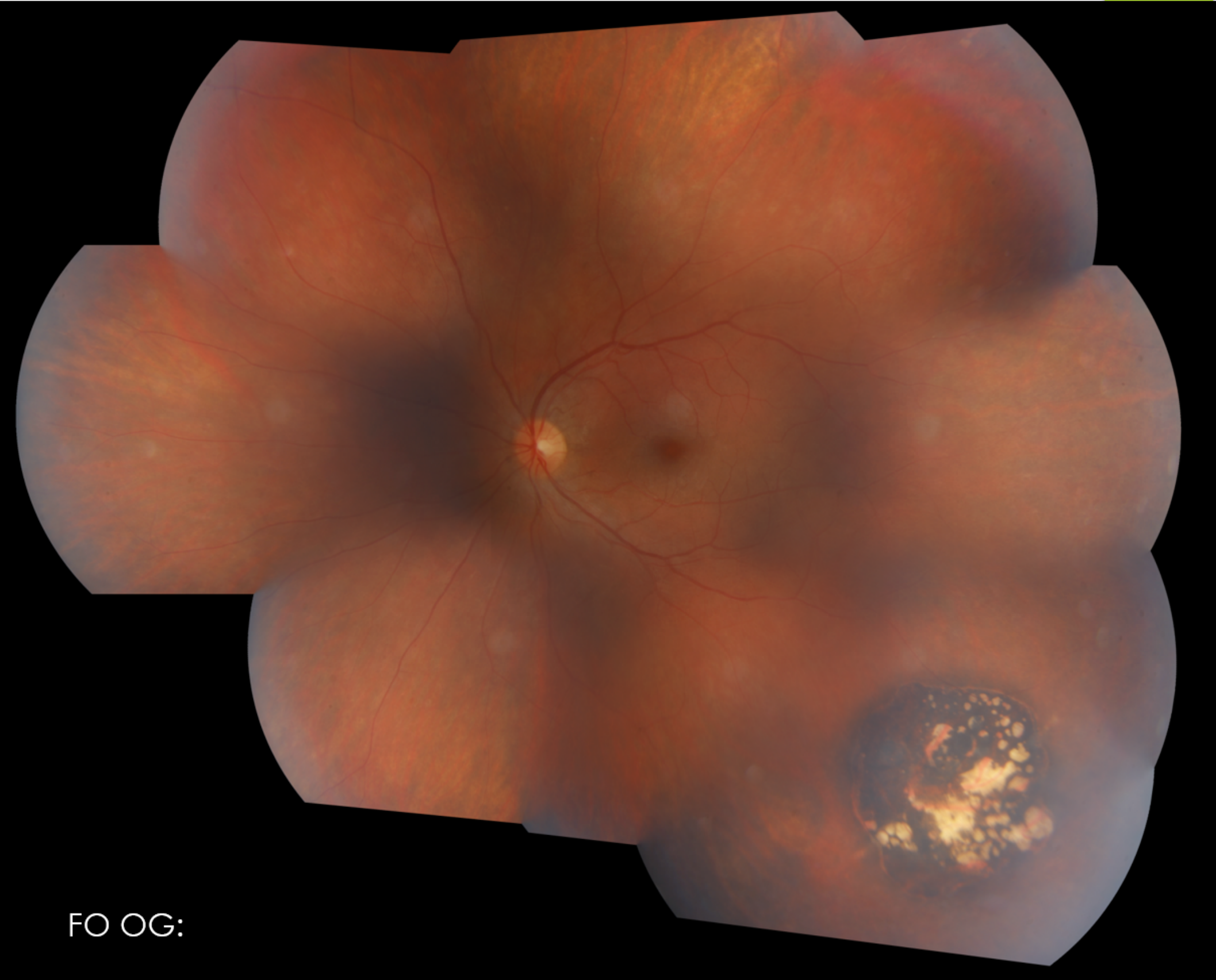
	OD	OG
AV	10/10	10/10
PIO (pachy normale)	18	15
LAF	RAS	RAS
OM	RAS	RAS
pupille	réactive	Un peu plus lente à la contraction mais se normalise
FO dilaté	normal	HYALITE petite cellule dense + foyer HPEP périph

Hyalite OG



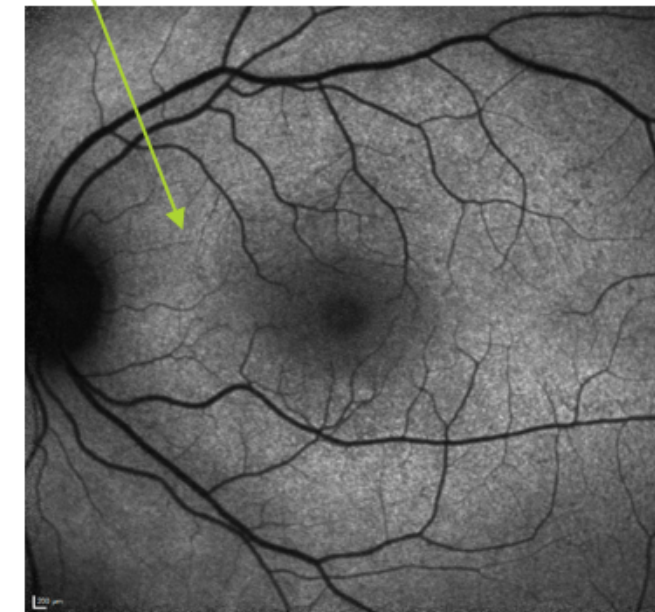
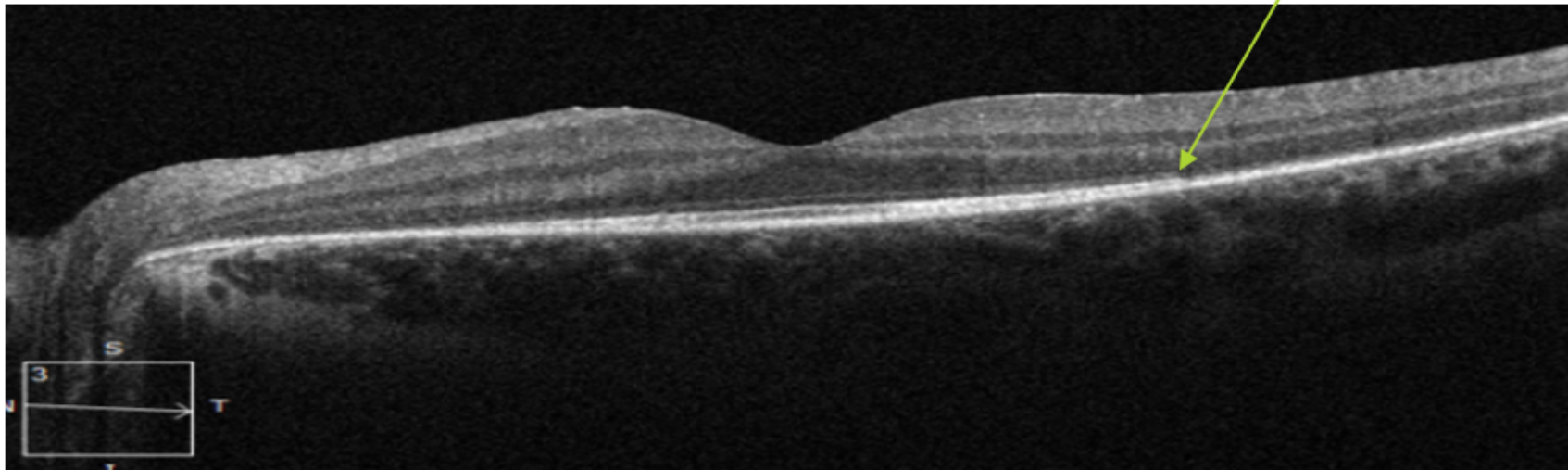


FO OD :
normal



FO OG:

OCT (Zeiss Cirrus) : perte des PR en dehors de la fovéa sans anomalies de couches internes ; **AF** (heidelberg) : élargissement zone centrale, début d'hyperautofluorescence du pole Post

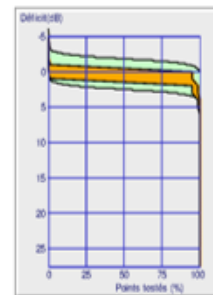
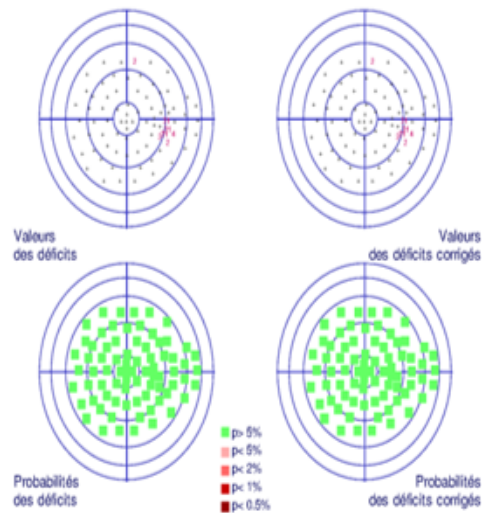
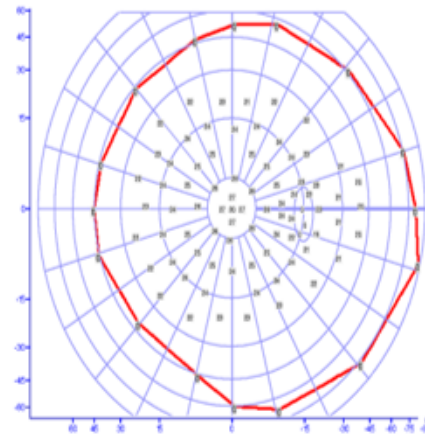
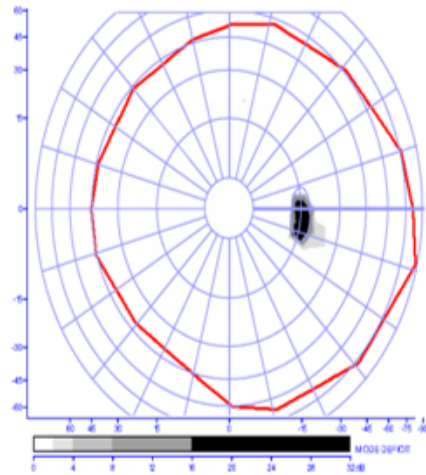


Champs visuels

EXAMEN DU CHAMP VISUEL

Carte de déficits

Valeurs de sensibilité

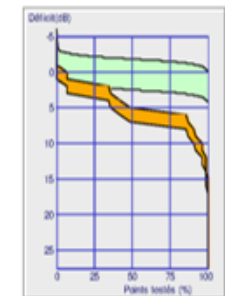
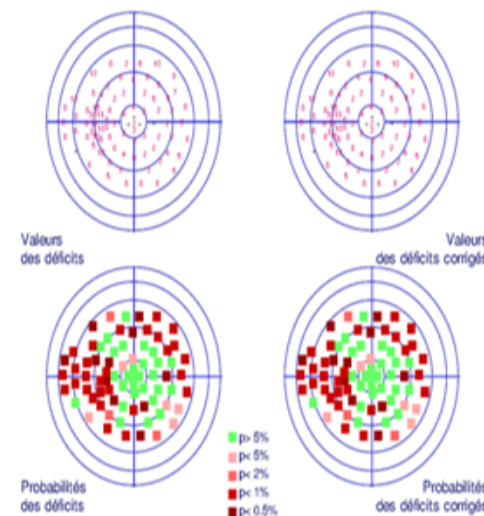
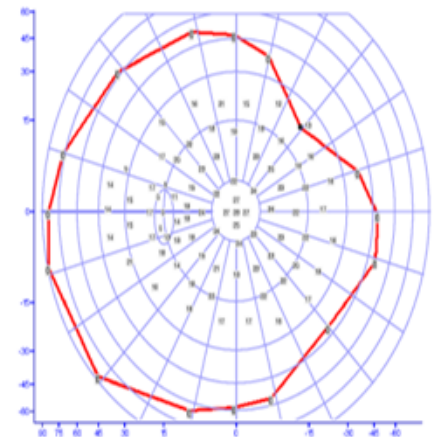
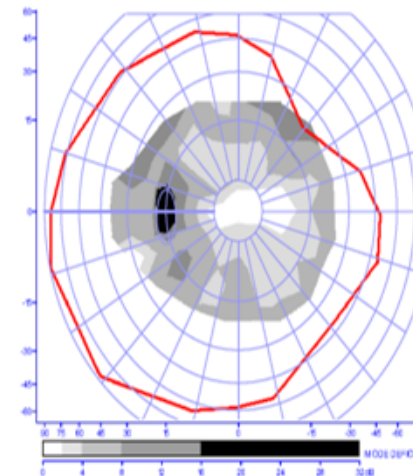


Déficit moyen (1)	0,1dB
Déficit moyen corrigé (2)	0,1dB
Variance des déficits	0,02dB
Fluctuation spatiale	0,7dB
Fluctuation temporelle	0,1dB
Temps de réponse moyen	386 ms
Pertes de fixation	00
Pertes d'attention	00
Durée de l'examen	5mn 21s
Correction carte de référence	0dB
Diamètre pupille :	
Stimulus :	Ilc
(1) somme des déficits globaux et locaux	
(2) déficits locaux uniquement	

EXAMEN DU CHAMP VISUEL

Carte de déficits

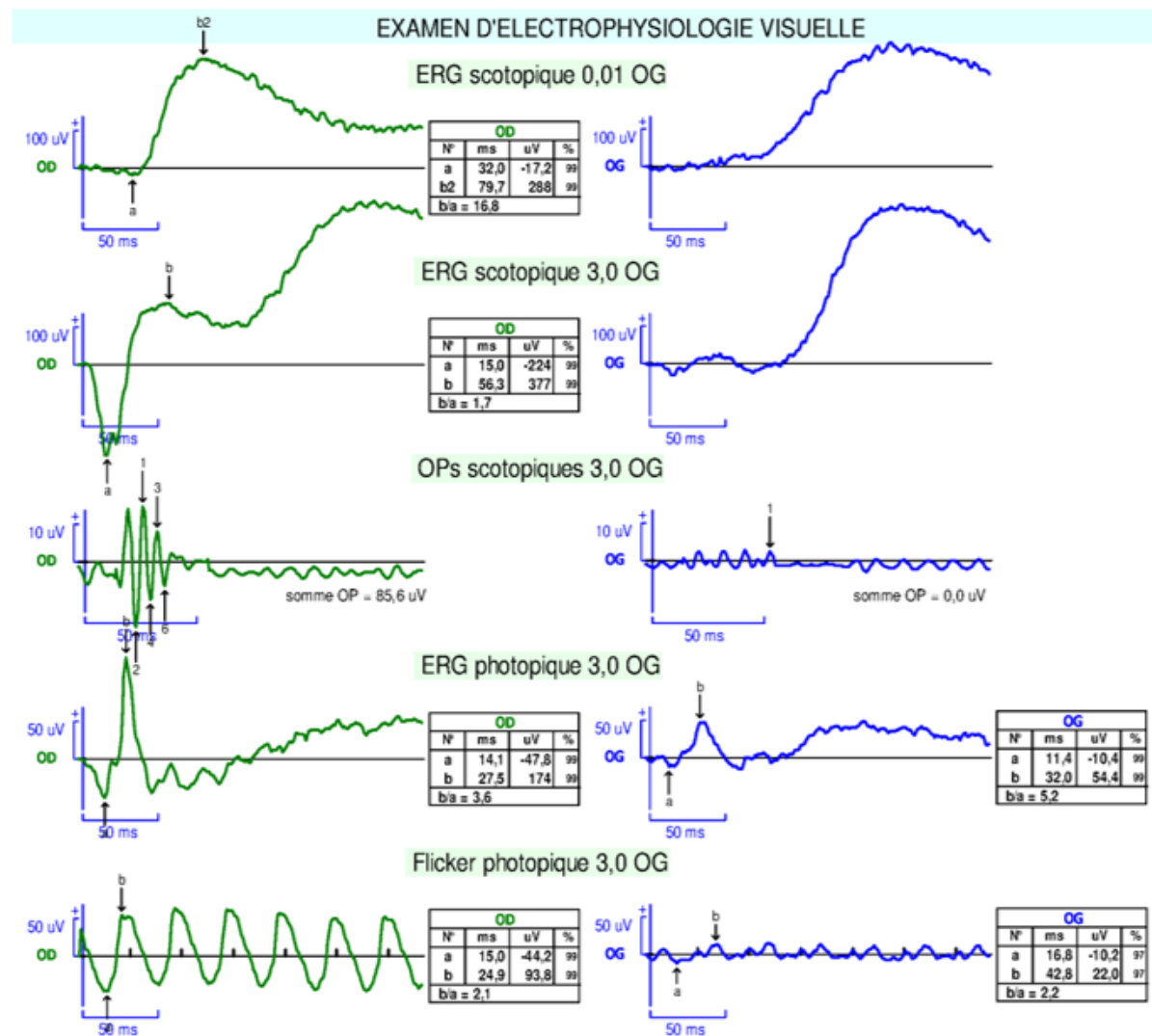
Valeurs de sensibilité



Déficit moyen (1)	4,8dB (p<0,5%)
Déficit moyen corrigé (2)	4,8dB (p<0,5%)
Variance des déficits	0,02dB
Fluctuation spatiale	2,0dB
Fluctuation temporelle	0,3dB
Temps de réponse moyen	412 ms
Pertes de fixation	229
Pertes d'attention	131
Durée de l'examen	13mn 30s
Correction carte de référence	0dB
Diamètre pupille :	
Stimulus :	Ilc
(1) somme des déficits globaux et locaux	
(2) déficits locaux uniquement	

OG: scotome annulaire relatif

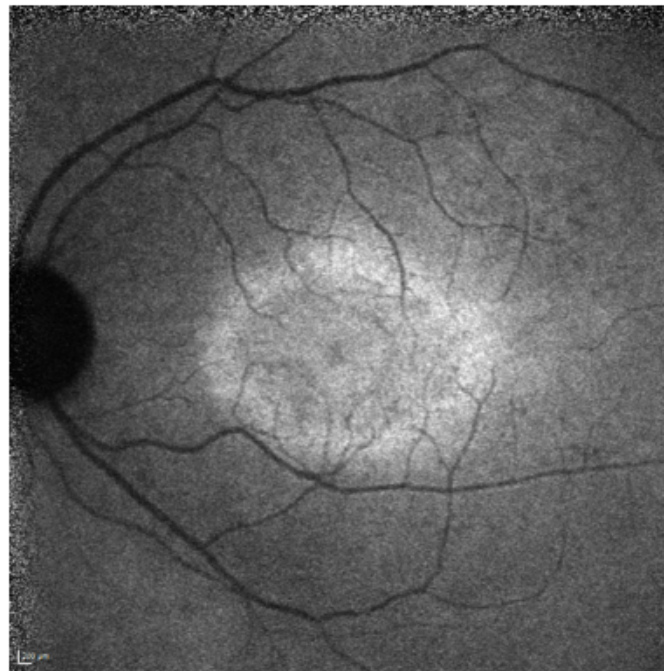
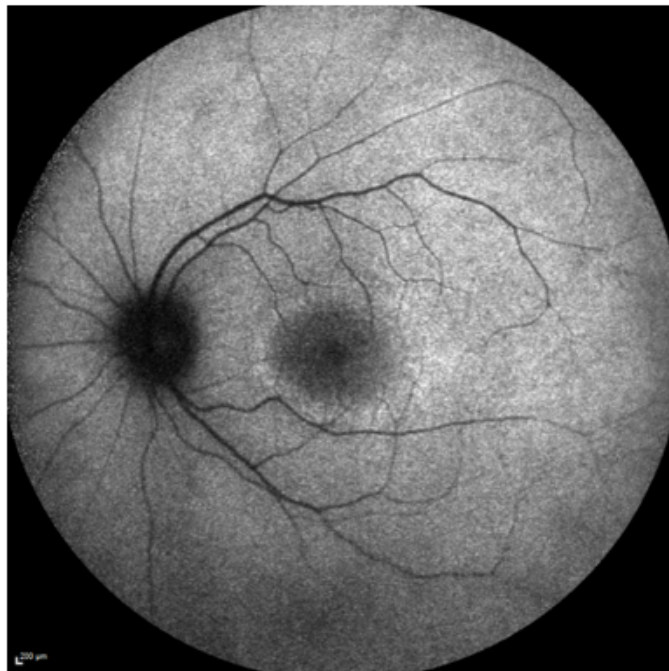
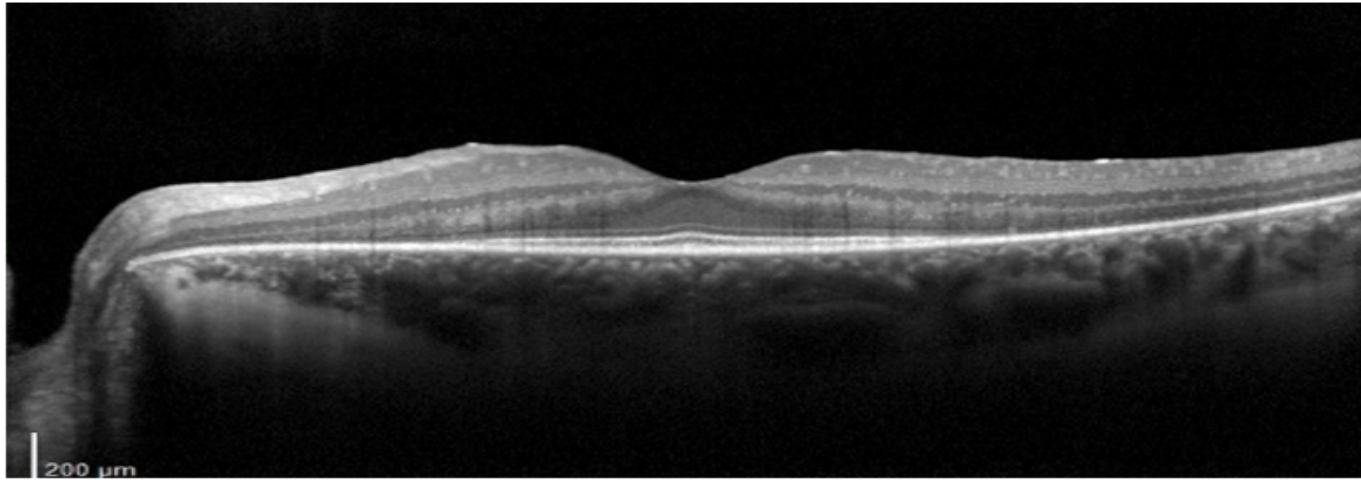
ERG (et PEV normaux)



OG: atteinte en scotopique et photopique avec diminution des amplitudes des ondes a et b

OD : normal

Suivi à 6 mois



Hyperautofluorescence
maculaire

Bilan demandé

- ▶ Bilan standard normal
- ▶ Bilan inflammatoire normal
- ▶ Anticorps anti rétine : normal
- ▶ Biologie moléculaire

Références : OPH2766

Date de prélèvement : 18/01/2018

Date de réception : 18/01/2018

Nature du prélèvement : Sang total

Matériel : ADN leucocytaire

Motif de la demande : RP

Statut : Cas index

Méthode d'analyse :

- Préparation de la librairie : Kit Haloplex™ « Ophtalmo V3 », 453.572 kbp, ID 16707-1479935765 (Agilent)
- Séquençage Haut-Débit sur MiSeq (Illumina) : Analyse simultanée des exons et des régions introniques flanquantes de 156 gènes impliqués dans les Dystrophies Rétiniennes héréditaires (cf liste en annexe)
- Logiciels d'analyse : SeqPilot JSi et BROAD. Logiciel d'interprétation : Alamut
- Profondeur minimale = 30X
- Régions non couvertes <30X: annexe sur demande
- Recherche de grands réarrangements sur les données Haloplex à titre exploratoire

Résultat :

Présence à l'état hétérozygote de la variation c.66C>A, p.(Tyr22*) dans l'exon 3 du gène *GUCA1A*.

Commentaires :

La p.(Tyr22*) n'a à notre connaissance jamais été décrite dans la littérature. Elle est responsable de l'apparition prématurée d'un codon STOP, entraînant la synthèse d'une protéine tronquée ou de l'absence de synthèse protéique. Cette variation est, par nature, délétère. **Il s'agit vraisemblablement de la cause de la symptomatologie de votre patiente.**

Valeurs de qualité : Profondeur de lecture moyenne¹ : 2391x ; Taux de profondeur supérieur à 30X² : 99.3% ;

¹La profondeur de lecture correspond au nombre de lectures indépendantes couvrant chaque nucléotide des régions ciblées (séquence codante +/- 10 bases introniques des séquences RefSeq des gènes du panel).

²Pourcentage de cibles lues par au moins 30 lectures indépendantes.

Lille le 06/12/2018

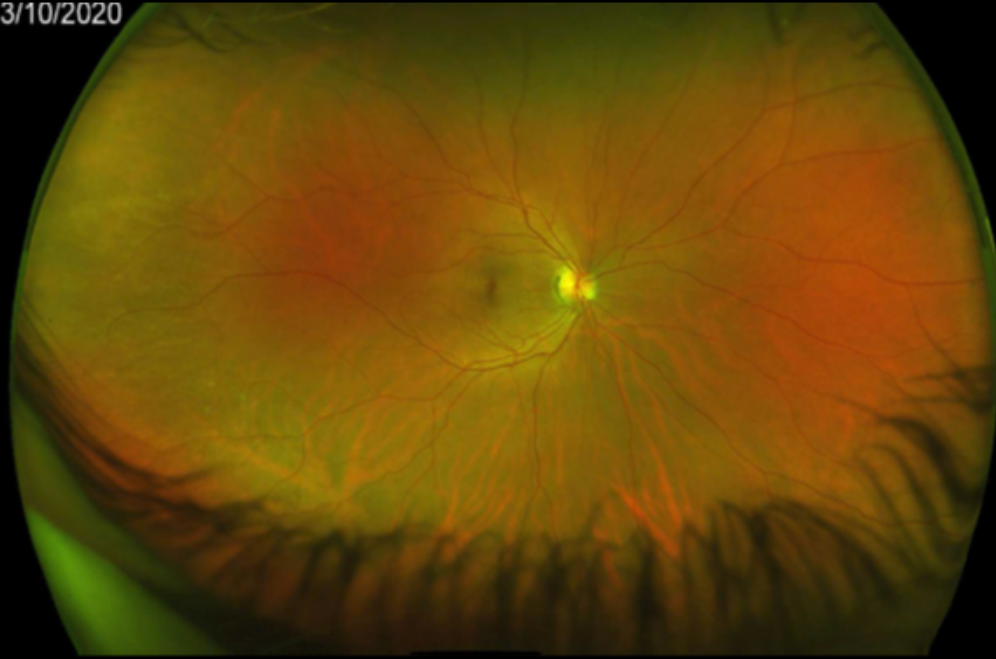
Histoire clinique : cas 2

- ▶ Femme de 50 ans :
 - Consulte pour un flou visuel de l'œil gauche depuis 6 mois.
 - Aucun antécédent personnel ou familial
 - Pas de plainte de l'œil droit

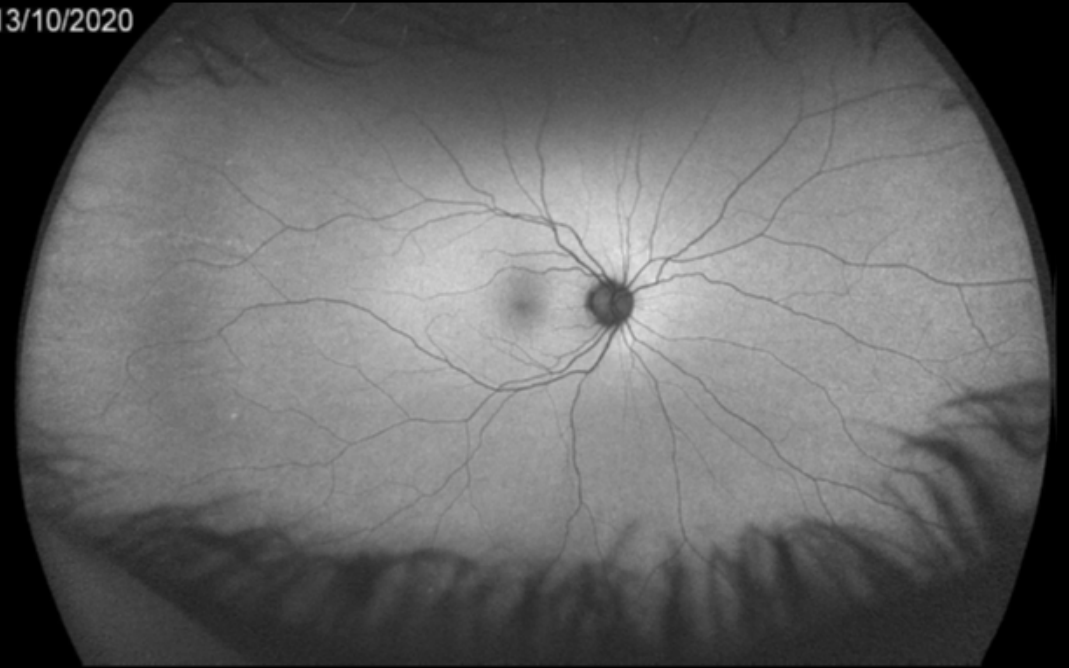
Examen clinique

	OD	OG
AV	10/10	9/10
PIO (pachy normale)	18	16
LAF	RAS	RAS
OM	RAS	RAS
pupille	réactive	réactive
FO dilaté	normal	remaniement périphérique hypopigmenté associé à des migrations pigmentaires en ostéoblastes, en dehors des arcades temporales, intégrité maculaire. Papille discrètement cireuse. Vaisseaux grèles

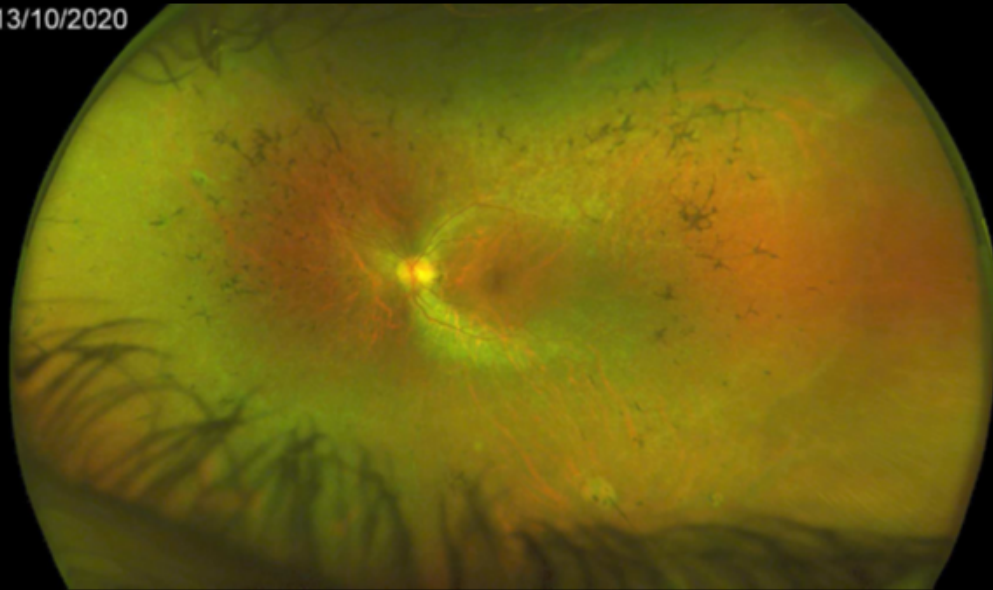
13/10/2020



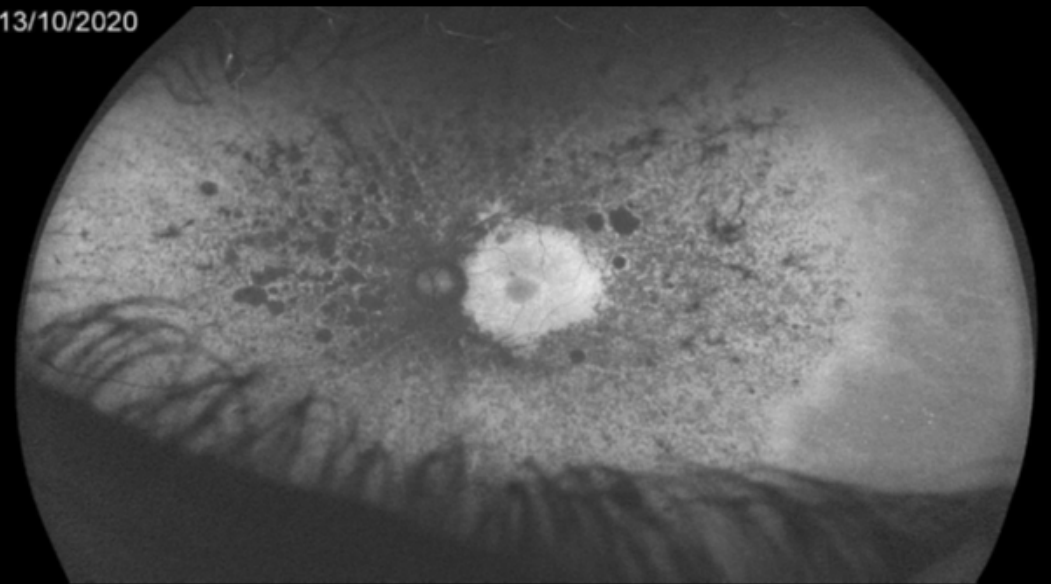
13/10/2020

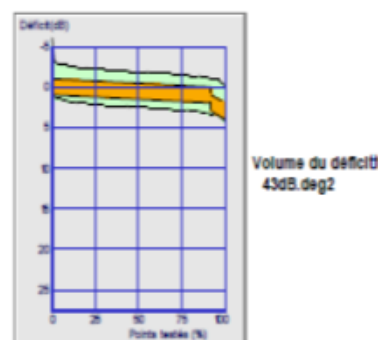
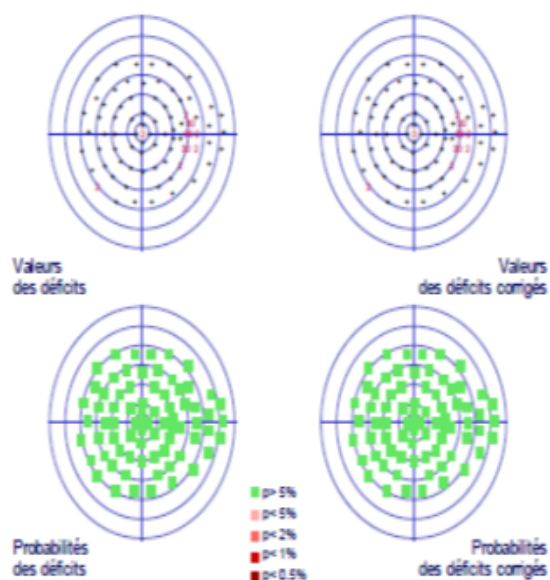
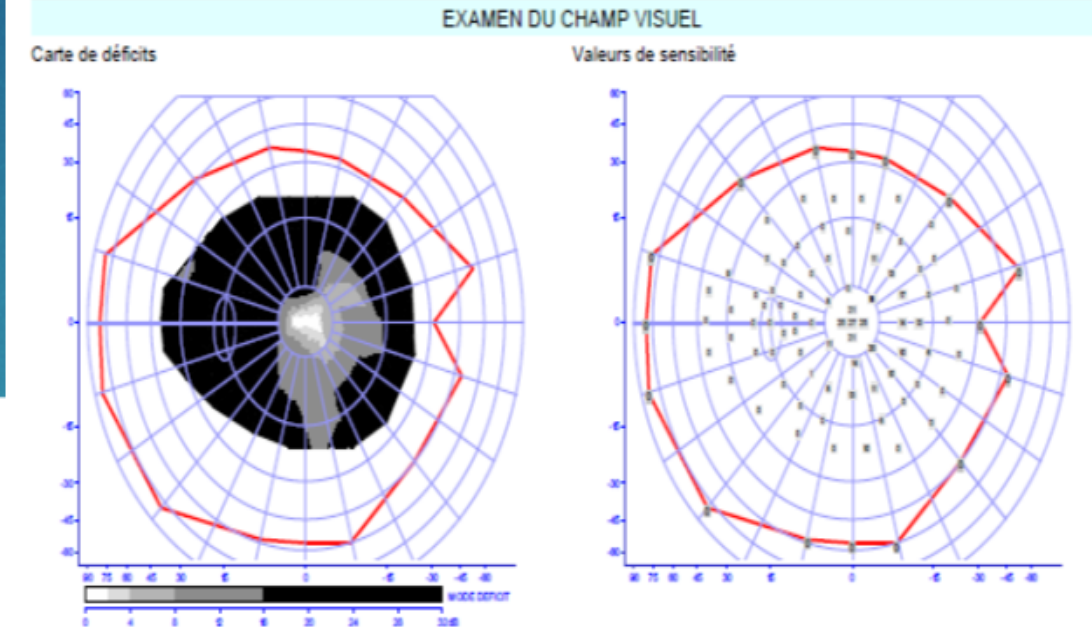
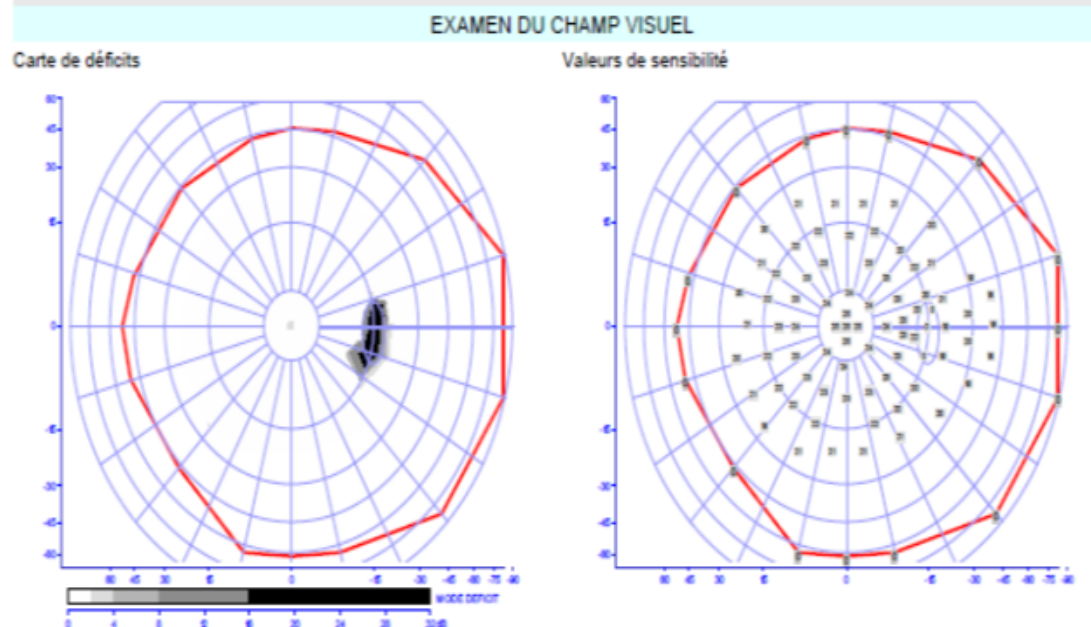


13/10/2020



13/10/2020

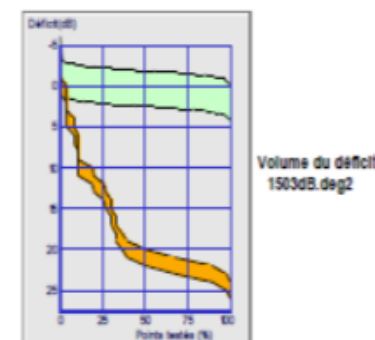
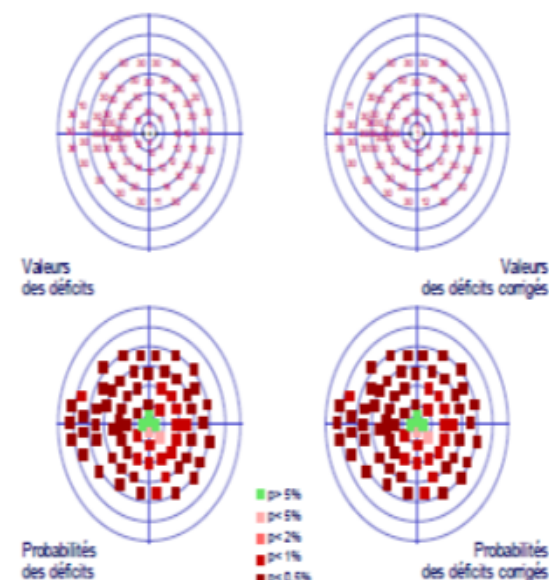




Déficit moyen (1) : **0,0dB**
 Déficit moyen corrigé (2) : **0,2dB**
 Variance des déficits : **0,3dB2**
 Fluctuation spatiale : 0,8dB
 Fluctuation temporelle : 0,1dB
 Temps de réponse moyen : 568 ms
 Pertes de fixation : **1/12**
 Pertes d'attention : **3/14**
 Durée de l'examen : 8mn 2s
 Correction carte de référence : **0dB**
 Diamètre pupille : :

Stimulus : III
Référence : REFERENC

(1) somme des déficits globaux et locaux
(2) déficits locaux uniquement



Déficit moyen (1) : **17,2dB (p<0.5%)**
 Déficit moyen corrigé (2) : **17,4dB (p<0.5%)**
 Variance des déficits : **41dB2 (p<0.5%)**
 Fluctuation spatiale : 2,3dB
 Fluctuation temporelle : 2,0dB
 Temps de réponse moyen : 492 ms
 Pertes de fixation : **0/21**
 Pertes d'attention : **1/20**
 Durée de l'examen : 11mn 22s
 Correction carte de référence : **0dB**
 Diamètre pupille : :

Stimulus : III
Référence : REFERENC

(1) somme des déficits globaux et locaux
(2) déficits locaux uniquement

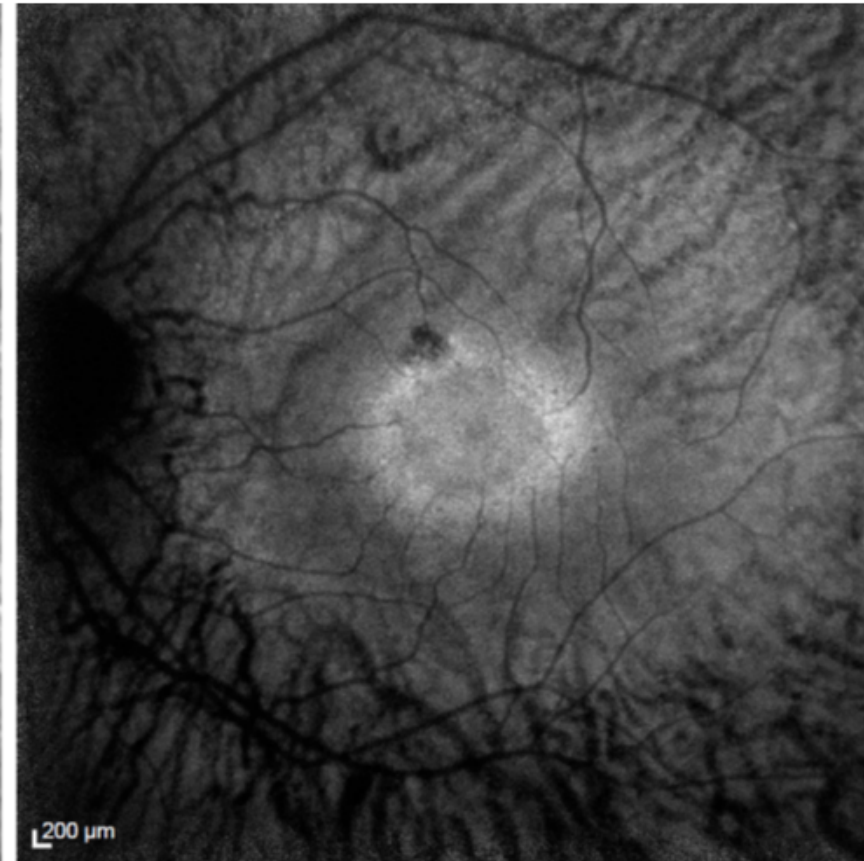
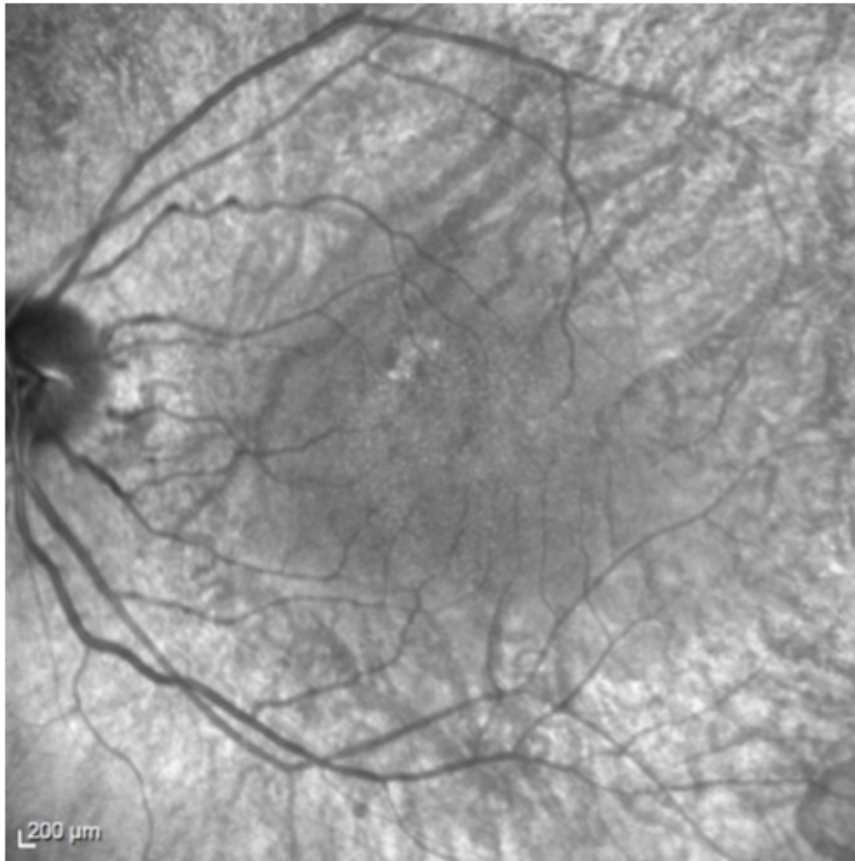
OD : normal

OG: scotome annulaire absolu

OD:normal

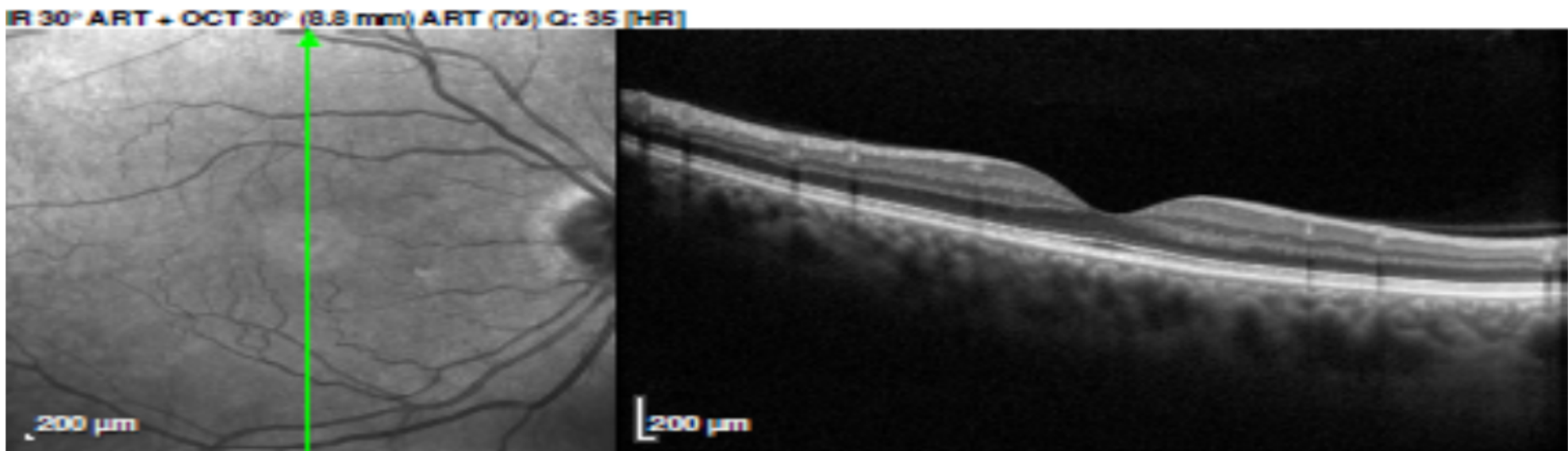
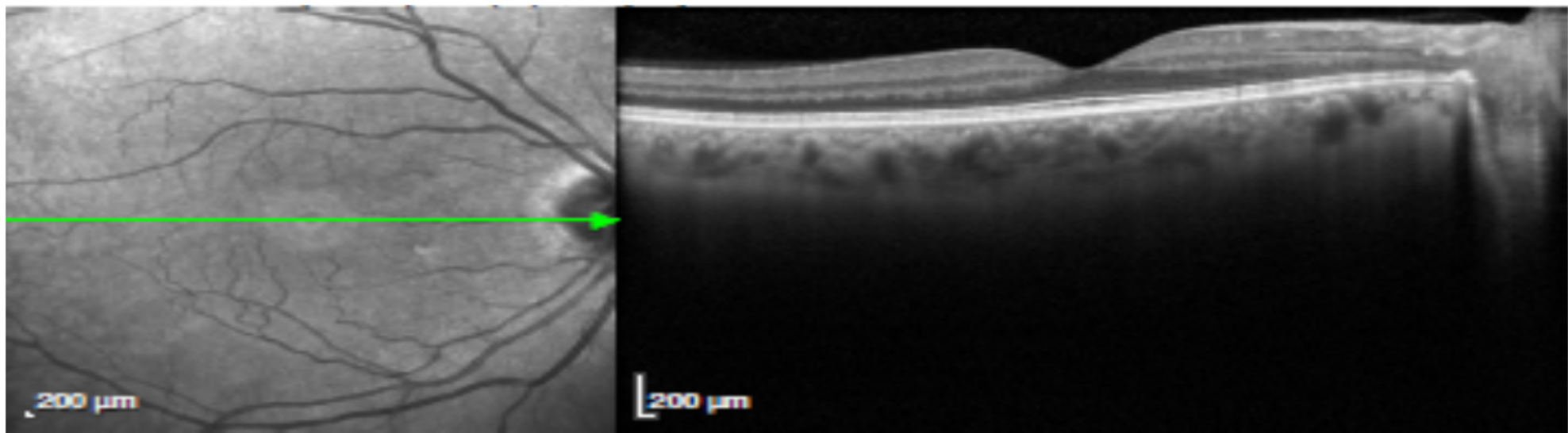


OG

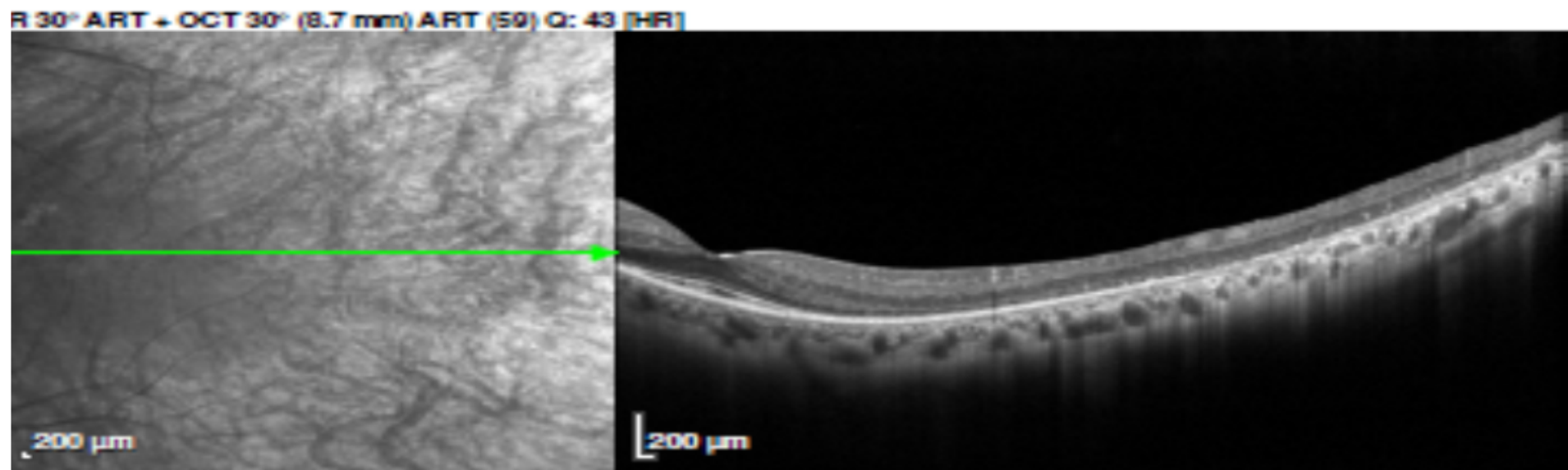
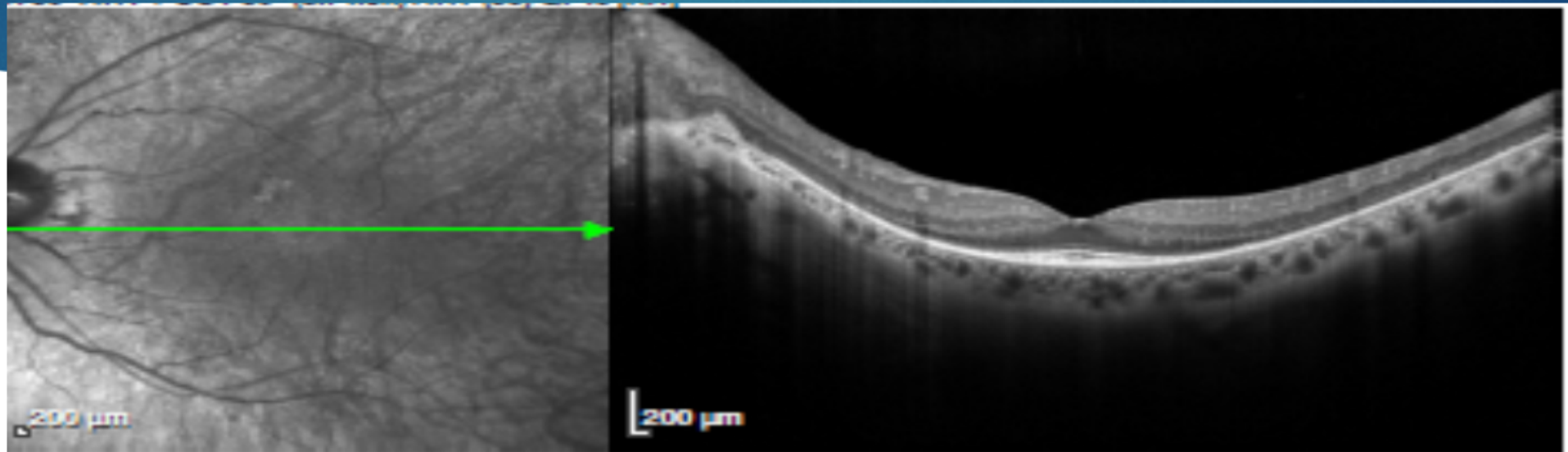


Liseré hyperautofluorescent pérимaculaire associé à une hypoautofluorescence périphérique granité à partir des arcades temporales.

OD



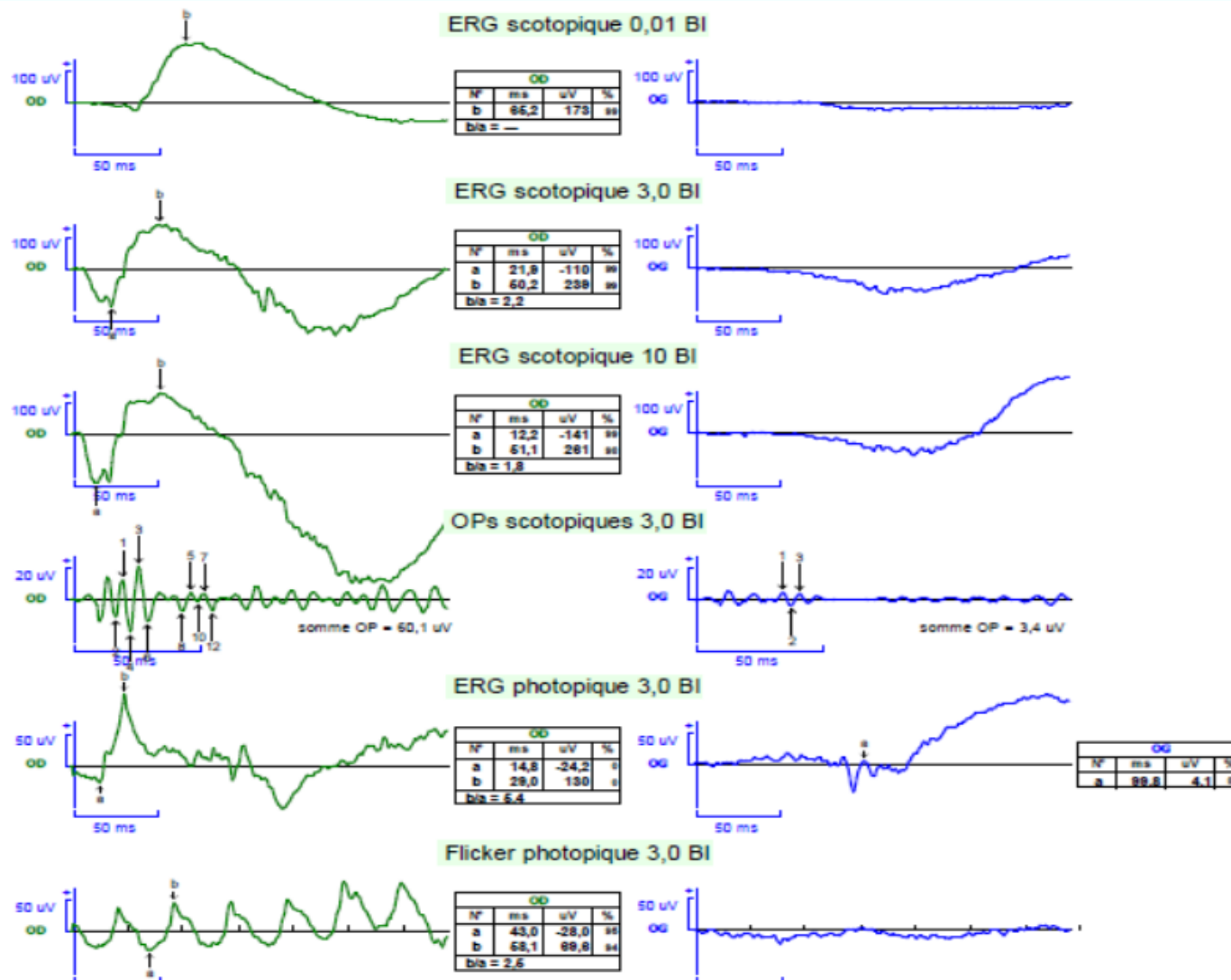
OG



Perte des photorécepteurs en dehors de la zone fovéolaire

ERG

EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE



OG :ERG plat, atteinte en scotopique et photopique

Découverte d'une mutation

Référence : OPH5384

Sexe : F

Nature du prélèvement : Sang total

Matériel : ADN leucocytaire extrait d'un prélèvement sanguin sur EDTA (*Chemagic Star*)

Motif de la demande : Rétinopathie pigmentaire unilatérale

Statut : Cas index

Méthode d'analyse :

- Préparation de la librairie : Kit Haloplex™ « Ophthalmo V5 », 866.81 kbp, ID 22339-1611154802 (Agilent)
- Séquençage Haut-Débit sur NovaSeq (Illumina) : Analyse simultanée des exons et des régions introniques flanquantes de 230 gènes impliqués dans les Dystrophies Rétiniennes héréditaires ainsi que 79 variants introniques profonds (notamment dans les gènes *ABC44*, *USH2A* et *CEP290*), l'analyse du locus RP17 et du LCR situé en amont des gènes *OPN1LW* et *OPN1MW* (cf liste en annexe)
- Logiciels d'analyse : SeqPilot JSi et GATK3.7. Logiciel d'interprétation : Alamut
- Profondeur minimale = 30X
- Régions non couvertes <30X: annexe sur demande
- Confirmation et analyse des régions non couvertes par Séquençage Sanger en Dye Terminator sur ABI3730 (Applied Biosystems) : /
- Recherche de grands réarrangements sur les données Haloplex à titre exploratoire.
- Notre stratégie d'étude ne couvre pas l'ORF15 du gène RPGR.
- Identito-vigilance sur un panel de 6 SNPs présents à une fréquence de 50% dans la population générale.

Résultat :

Présence à l'état hétérozygote de la variation c.877C>T, p.(Arg293Trp) située dans l'exon 9 du gène *PRPF31*

Commentaires :

La p.(Arg293Trp) n'a à notre connaissance pas été décrite dans la littérature. Elle affecte un site modérément conservé dans l'évolution et l'écart physico-chimique entre l'arginine et le tryptophane est important. Cette variation est classée en variation probablement pathogène (SNV4) selon les critères de l'ACMG 2015 (*American College of Medical Genetics and Genomics*). Néanmoins, les variations faux-sens sont peu fréquentes dans le gène *PRPF31* et la pathogénicité de ce variant n'est donc pas certaine.

Une étude familiale serait souhaitable pour préciser l'éventuelle implication de cette variation dans la rétinopathie de votre patiente.

GUCA1A

- ▶ Le gène codant pour *GUCA1A* , est associé aux dystrophies autosomiques dominantes des cônes
- ▶ Quelques cas de rétinite pigmentaire retrouvée dans la littérature.
- ▶ La protéine 1 activatrice de la guanylate cyclase (GCAP1), codée par le gène *GUCA1A* , est une protéine neuronale capteur de calcium impliquée dans la formation de la cinétique de la photoréponse dans les cônes et les bâtonnets,

PRPF31

- ▶ Les variantes pathogènes du facteur d'épissage de l'ARN pré-messager (pré-ARNm) sont la deuxième cause génétique la plus fréquente de rétinite pigmentaire autosomique dominante dans la plupart des populations.
- ▶ Le facteur d'épissage pré-ARNm humain 31 (PRPF31) est un complexe de ribonucléoprotéines macromoléculaires (RNP) qui produit des ARNm matures

- ▶ La plupart des mutations pathogènes de *PRPF31* sont des modifications ou des délétions d'une seule base qui conduisent à des codons de terminaison prématurés et à une dégradation de l'ARNm médiée par un non-sens .
- ▶ La suppression de Prpf31 provoque une mitose aberrante et une accumulation de dommages à l'ADN dans les cellules progénitrices rétiniennes, ce qui entrave la différenciation des RPC et conduit finalement à l'apoptose.

Discussion: comment expliquer l'unilatéralité ?

Non Génétique :

- ▶ On retrouve une cause inflammatoire ou traumatique dans la grande majorité des RP unilatérales , il convient donc d'éliminer une de ces causes avant d'évoquer la cause génétique. Il convient aussi de surveiller l'absence de bilatéralisation surtout dans les formes précoces de RP.

Génétique : théorie du mosaïcisme et de la mutation somatique :

- ▶ La **mosaïque**, appelée aussi le **mosaïcisme**, correspond à la coexistence, chez un même individu, de deux ou plusieurs populations cellulaires de génotypes , toutes dérivées d'un même œuf fécondé.
- ▶ Une mutation somatique, si elle est « viable » et si elle n'est pas contrôlée par l'organisme peut donner naissance à de nouvelles lignées de cellules identiques, portant donc la même mutation. Si la mutation survient dans un tissu dont les cellules se divisent encore, un groupe de cellules mutées peut se former et poser problème,

- ▶ **Théorie** : Une explication plausible de l'unilatéralité de la maladie est le mécanisme de développement qui suggère que les embryons d'animaux bilatéraux, y compris les humains, sont divisés en moitiés gauche et droite à un stade précoce de clivage embryonnaire.
- ▶ Une mutation somatique avant le stade 8 cellules provoquerait donc un mosaïcisme somatique et, si elle était suivie d'un mécanisme de ségrégation gauche-droite, provoquerait une maladie unilatérale due au fait que les cellules porteuses de mutations seraient confinées à un côté du corps .



Facteur en faveur d'une rétinite pigmentaire :

- Mutation retrouvée dont une ayant un potentiel délétère certain
- Absence de bilatéralisation malgré un long suivi ou un stade avancé
- Bilan inflammatoire négatif , pas de contexte traumatique chez le patient numéro 2

Facteur en faveur d'une pseudorétinite pigmentaire:

- Contexte inflammatoire (tyndall , hyalite) chez un patient
- pathogénécite incertaine pour la mutation PRPF31 variation faux sens non décrite dans la littérature contrairement à la non sens

- ▶ Phénotype très variable de certaine mutation :
L'étiologie exacte de la RP unilatérale reste cependant incertaine chez nos patients . On ne sait pas si la mutation hétérozygote est causale ou simplement fortuite.
- ▶ Hypothèse d'une « activation de la mutation » par un phénomène environnemental comme une inflammation ?

Conclusion :

- ▶ La rétinite pigmentaire unilatérale (RP) est une variante extrêmement rare de la RP.
- ▶ Le diagnostic de RP unilatérale ne peut être posé qu'après une période de suivi prolongée et l'exclusion des phénocopies pouvant imiter la RP.
- ▶ Le bilan génétique devient de plus en plus important pour disséquer la pathogenèse moléculaire des maladies rares telles que la RP unilatérale.

Bibliographie

- ▶ M-H Errera et al. Unilateral pigmentary retinopathy: a retrospective case series. *Acta Ophthalmol*. 2019 ; 97 : e601-e617.
- ▶ A.G. Robson ; Josefin Nilsson et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Documenta Ophthalmologica*.
- ▶ . Dreisler KK. rétinite pigmentaire unilatérale ; deux cas . *Acta Ophthalmol* 1948; 26 : 385–93.
- ▶ .Farrell DF. Rétinite pigmentaire unilatérale et dystrophie du cône-bâtonnet . *Clin Ophthalmol* 2009 ; 3 : 263–70. 10.2147/OPHTH.S5130
- ▶ Chen H, Wu D, Huang S, et al. . Rétinite pigmentaire unilatérale avec amblyopie de l'autre œil . *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 ; 244 :1701–. 10.1007/s00417-006-0313-7
- ▶ .Thakur A, Puri L. Rétinite pigmentaire unilatérale . *Clin Exp Optom* 2010; 93 : 102– 10.1111/j.1444-0938.2009.00435.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- ▶ Marsiglia M, Duncker T, Peiretti E, et al. . Rétinite pigmentaire unilatérale : une proposition de mécanismes pathogéniques génétiques . *Eur J Ophthalmol* 2012; 22 : 654–60. 10.5301/ejo.5000086

Merci de votre attention

