

ABREVIATIONS

HALD	: Hôpital Aristide Le Dantec
RCD	: Rod-Cone Dystrophy
CRD	: Cone-Rod Dystrophy
COD	: Cone Dystrophy
LCA	: Leber Congenital Amaurosis
ERG	: Electrorétinogramme
RP	: Rétinopathie Pigmentaire
OCT	: Optical Coherence Tomography
IFT	: Intraflagellar Transport protein
ADN	: Acide désoxyribonucléique
RDS	: Retinal Degeneration Slow gene
ROM1	: Retinal Outer Segment Membrane protein 1
BBS2	: Bardet-Biedl Syndrome gene 2
BBS6	: Bardet-Biedl Syndrome gene 6
BBS4	: Bardet-Biedl Syndrome gene 4
cGMP	: Guanosine Monophosphate cyclique
ORL	: Otorhinolaryngologie
FO	: Fond d'œil
VBP	: Voie Biliaire Principale
BAV	: Baisse de l'Acuité Visuelle
TO	: Tonus Oculaire
PEC	: Prise En Charge
SD-OCT	: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography
GTPase	: Guanosine Triphosphate Phosphatase
RPGR	: Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator protein
XLRP	: X-linked Retinitis Pigmentosa

AAV2 : Adeno-Associated Virus serotype 2
VMD2 : Vitelliform Macular Dystrophy gene
MERTK : Myeloid-Epithelial-Reproductive Tyrosine Kinase
IOTA : Institut d’Ophtalmologie Tropicale de l’Afrique

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

LISTE DES FIGURES

Figure 1: coupe histologique schématique de la rétine montrant les dix couches	6
Figure 2: Représentation schématique du cône et du bâtonnet	8
Figure 3: Représentation schématique et structurelle du cil	10
Figure 4: arbre généalogique	19
Figure 5: Images du FO de l'observation 1 [iconographie de la base de données du service d'ophtalmologie de l'HALD]	21
Figure 6: Images du FO de l'observation 2 [iconographie de la base de données du service d'ophtalmologie de l'HALD]	24
Figure 7: Echographie abdominale : dilatation kystique de la voie biliaire principale (flèches rouges)	25
Figure 8: Images du FO de l'observation 3 [iconographie de la base de données du service d'ophtalmologie de l'HALD]	28
Figure 9: TDM cérébrale : atrophie cérébrale et cérébelleuse	29
Figure 10: IRM cérébrale : atrophie cérébrale (flèche verte) et cérébelleuse (flèche rouge). Signe de la dent molaire (flèche jaune)	30

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
Première partie.....	4
I. Anatomie de la rétine et du cil.....	5
II. Physiopathologie des ciliopathies	11
III. Génétique des ciliopathies	12
1. Les types de mutations	12
1.1. Les mutations ponctuelles	12
1.1.1. Les missenses mutations (faux-sens).....	12
1.1.2. Les nonsense mutations (non-sens).....	13
1.1.3. Les frameshift mutations (de déphasage)	13
1.1.4. Les silent mutations (silencieuses)	13
1.2. Les mutations de grande ampleur	13
1.2.1. Les délétions.....	13
1.2.2. Les insertions.....	13
1.2.3. Les réarrangements.....	13
2. Les modes de transmission	14
2.1. Liée à l'X	14
2.2. Liée à l'Y	14
2.3. Autosomique dominante	14
2.4. Autosomique récessive	14
2.5. Mitochondriale.....	15
2.6. Digénisme.....	15
Deuxième partie.....	17
I. Observations.....	18
Observation n° 1	20
Observation n° 2	22
Observation n° 3	26

II. DISCUSSION.....	31
CONCLUSION.....	39
REFERENCE.....	42
ANNEXE	51

INTRODUCTION

La rétinopathie pigmentaire (RP) est une dégénérescence rétinienne héréditaire caractérisée par **le dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire** et la perte de photorécepteurs associés à des dépôts de pigments rétiens visibles à l'examen du fond d'œil [15,22]. Les rétinopathies pigmentaires (RP) entrent dans le cadre d'un groupe de maladies génétiques, pouvant être héréditaires, appartenant aux ciliopathies. Le concept de « ciliopathies » désigne l'ensemble des syndromes consécutifs à une atteinte dans sa structure ou sa fonction, d'un organe cellulaire mis en évidence ces dernières années, le cil. Les RP peuvent être isolées (atteinte strictement rétinienne) ou syndromiques (atteinte rétinienne et extra-oculaire) [22].

Les dégénérescences rétiniennes héréditaires sont rares, parmi eux la RP est la plus fréquente, avec une prévalence mondiale d'environ 1/4000 naissances [46,16,49].

On évalue à 30.000 le nombre de patients atteints de rétinopathies pigmentaires en France et à 400.000 en Europe [16,22]. En Afrique nous n'avons pas pu retrouver de données épidémiologiques, notamment sur l'incidence et la prévalence. Au Sénégal, après une revue de la littérature, **nous n'avons retrouvé que deux travaux (rapport de cas) sur la RP (un cas apparenté à un syndrome de Usher menée au service d'Ophthalmologie de l'Hôpital Abass Ndao [36] et un cas de syndrome de Bardet-Biedl menée au service de Pédiatrie de l'Hôpital Aristide le Dantec (HALD) [40].**

Le pronostic est souvent sombre du fait de l'absence de traitement curatif, associée au caractère dégénératif sans rémission des lésions qui conduit généralement à la cécité en quelques dizaines d'années (excepté pour les COD), avec une grande variabilité de sévérité. Cette pathologie met aussi bien en jeu le pronostic fonctionnel que vital surtout en cas de forme syndromique [22].

Le diagnostic de la RP est très évocateur à la clinique avec au fond d'œil la mise en évidence de mottes pigmentaires (ostéoblastes), une rétine d'aspect poivre-sel, un rétrécissement artériel et une pâleur papillaire. Ces lésions pouvant être unilatérales (exceptionnellement) [16] ou bilatérales [22].

L'électrorétinogramme (**ERG**) est l'examen capital du diagnostic positif et il va montrer dès le début de la maladie une diminution de l'onde b photopique et scotopique [16,22]. Le **temps de latence** de l'onde b est aussi augmenté.

L'atteinte du cil rétinien peut être isolée ou bien être associée à l'atteinte ciliaire d'autres organes (reins, les os, les poumons, l'oreille interne, etc.) déterminant ainsi les rétinopathies pigmentaires syndromiques [22].

C'est dans ce contexte que nous rapportons une rétinopathie pigmentaire familiale, dépistée au service d'Ophtalmologie de l'HALD. Le but de notre étude était de mettre en exergue les particularités cliniques et paracliniques, de souligner le caractère familial et syndromique de cette dégénérescence rétinienne, et les difficultés de la prise en charge surtout dans nos régions.

PREMIERE PARTIE

I. Anatomie de la rétine et du cil

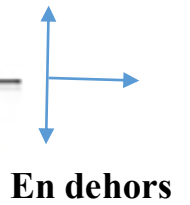
La rétine est une membrane neuro-sensorielle qui tapisse la partie interne du globe oculaire, étant comprise entre le vitré en dedans et la choroïde en dehors [46].

➤ La rétine

La cupule optique se développe à partir de la vésicule optique dans les 6 ou 7 premières semaines de gestation. Cette cupule est formée de deux couches du neuroectoderme séparées par un espace. La couche **cellulaire** externe formera l'épithélium pigmentaire et celle interne la rétine neuro-sensorielle (fig. 1). Cette dernière va se différencier en neuf couches **cellulaire**, qui avec l'épithélium pigmentaire formeront les 10 couches rétinienne identifiables en microscopie électronique :

- l'épithélium pigmentaire
- la couche des photorécepteurs,
- la membrane limitante externe,
- la couche nucléaire externe,
- la couche plexiforme externe,
- la couche nucléaire interne,
- la couche plexiforme interne,
- la couche des cellules ganglionnaires,
- la couche des fibres optiques
- la membrane limitante interne.

En dedans



En dehors

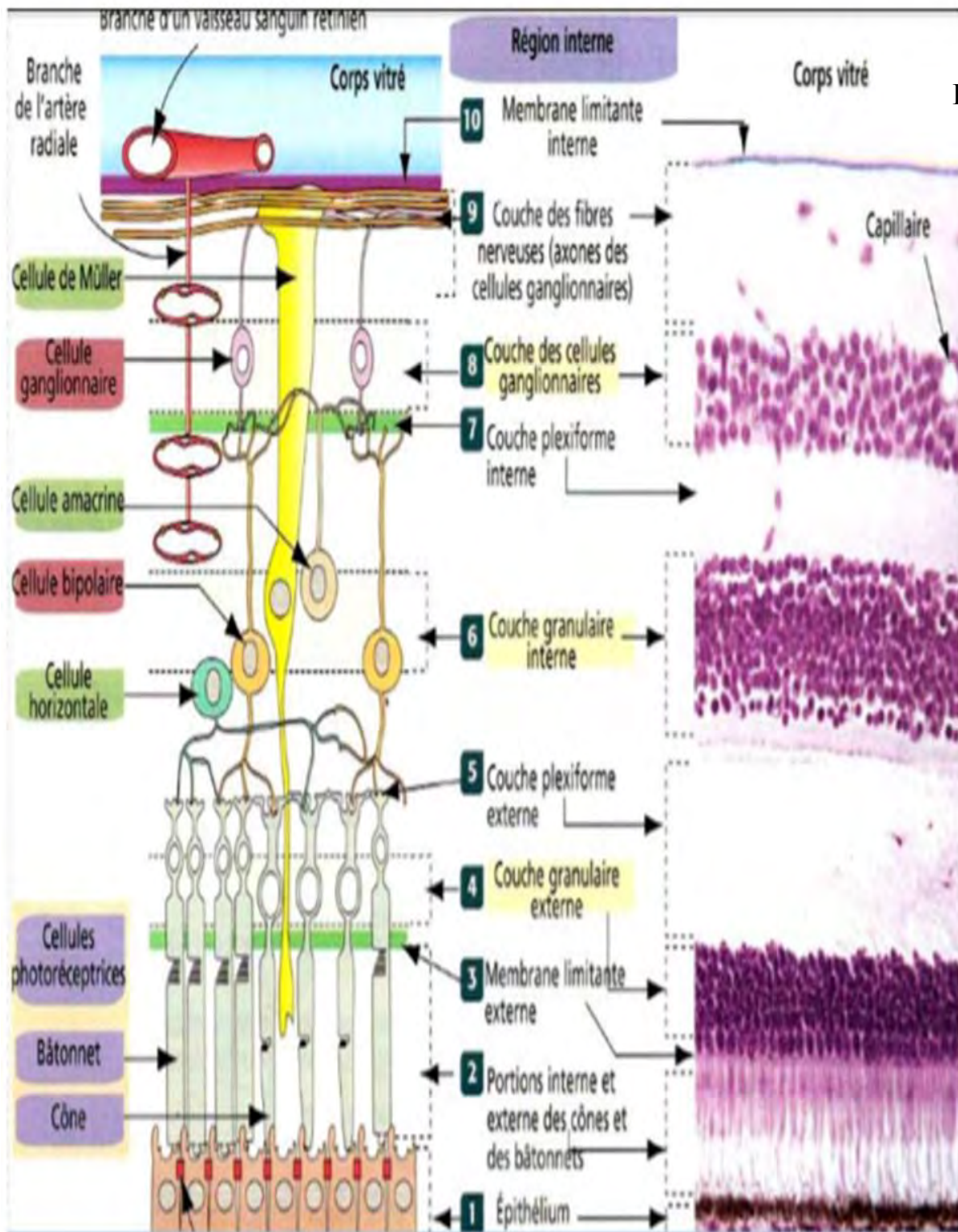


Figure 1: coupe histologique schématique de la rétine montrant les dix couches [38]

La couche des photorécepteurs est la dernière couche à se différencier. Certains auteurs pensent qu'ils dérivent du neuroectoderme de la couche neuroblastique externe mais il est plus vraisemblable qu'ils proviennent de la couche épendymaire, qui borde le tube neural primitif et la vésicule optique. En général, on considère que les récepteurs dérivent de cellules ciliées d'où leurs analogies avec les cellules de l'organe de Corti dans l'oreille interne, et les cellules d'autres organes du système nerveux [49].

On distingue deux types de photorécepteurs : le cône et le bâtonnet (fig. 2) avec une morphologie différente mais avec la même organisation structurale de base et elle consiste en :

- une expansion externe composée d'un article externe (zone sensible à la lumière contenant un pigment visuel), un cil connecteur et un article interne (ellipsoïde et myoïde)
- une expansion interne comprenant trois parties : une fibre externe contenant une courte portion cytoplasmique, un corps cellulaire contenant le noyau et une fibre interne ou sphérule qui est un renflement (terminaison de l'axone) [46,17,49].

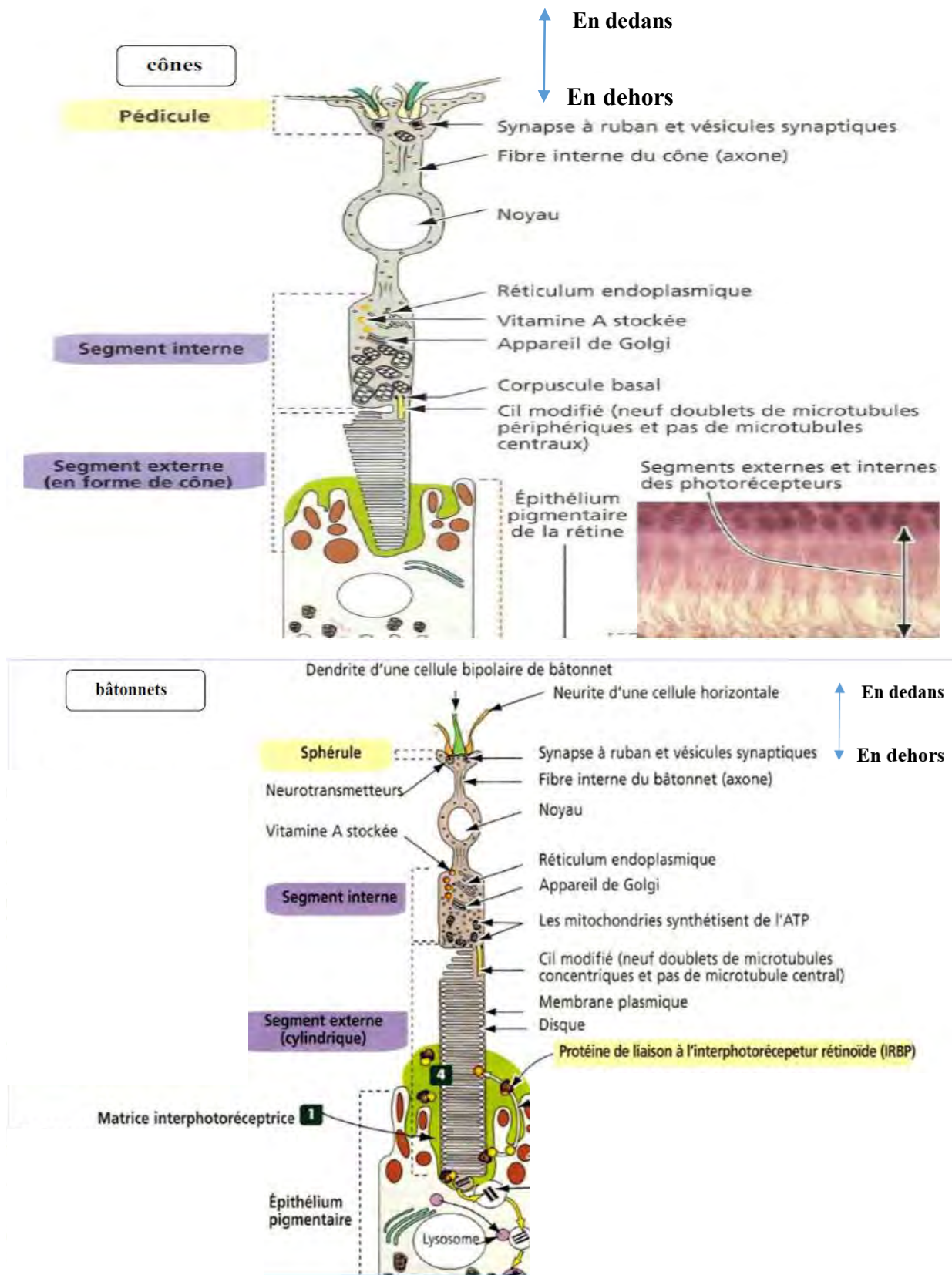


Figure 2: Représentation schématique du cône et du bâtonnet [6]

➤ Le cil

Le cil et le flagelle, deux structures apparentées, avaient jusqu'à récemment suscité un intérêt en raison de leur fonction motrice. Au cours des dernières années, un cil primaire a été mis en évidence dans la quasi-totalité des cellules en phase G0 et l'organite, que l'on pensait vestigial, a acquis le statut d'un organite sensoriel, puis de centre intégrateur de signaux environnementaux (de nature mécanique, chimique, et même photonique) et intracellulaires. On distingue quatre régions dans le cil. De la base à l'apex :

- le corps basal ou cinétosome,
- la région intermédiaire ou de transition (parfois incluse dans la description du corps basal),
- l'axonème
- et la région terminale.

D'un bout à l'autre, le cil a une structure cylindrique microtubulaire (fig. 3) **[43]**.

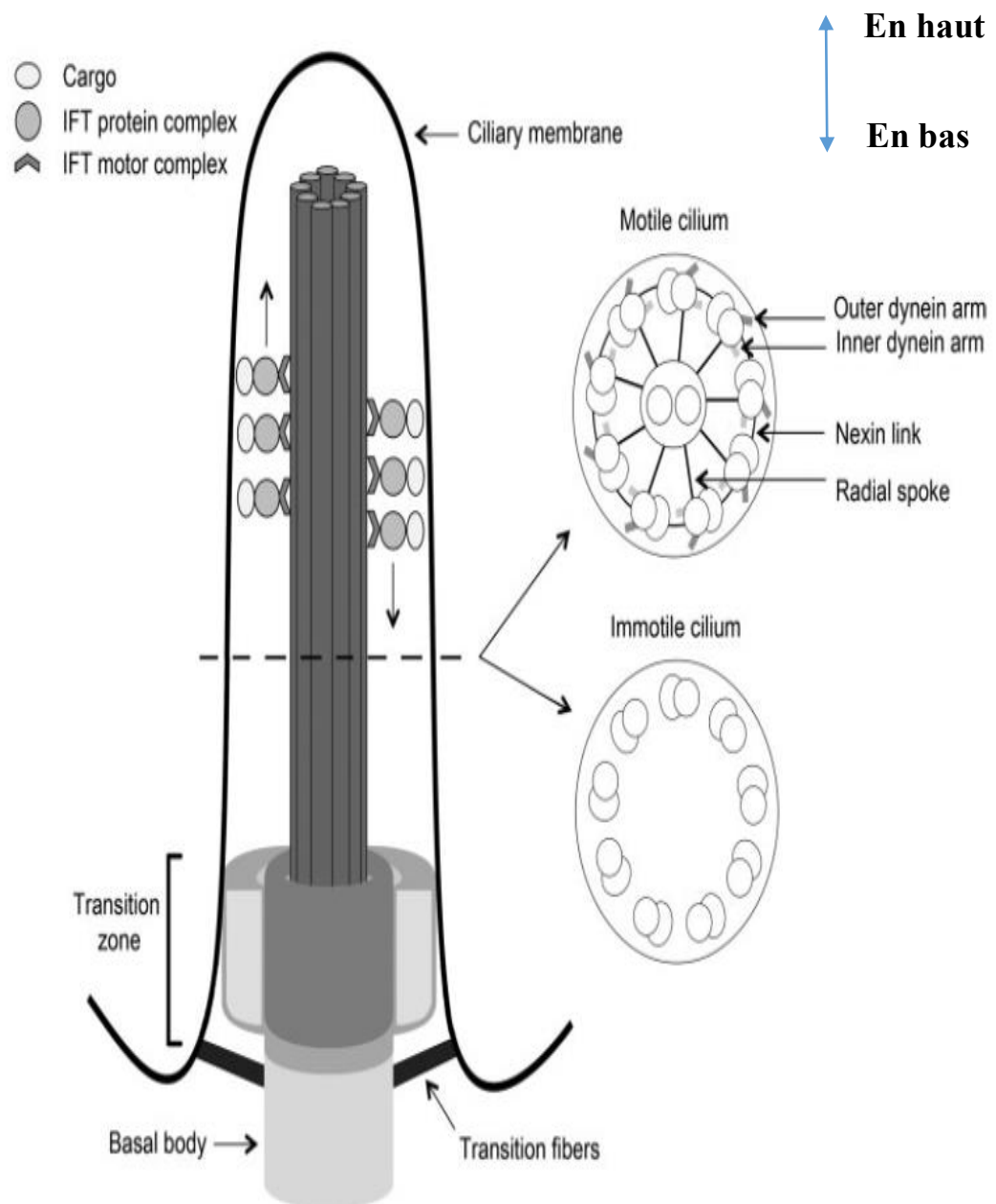


Figure 3: Représentation schématique et structurale du cil [41]

II. Physiopathologie des ciliopathies

Le cil, un organite cellulaire, suscite actuellement beaucoup d'intérêt et un nombre émergeant de maladie à large phénotype. Dans le but d'un concept unificateur, le terme de « ciliopathies » est né. Les cils sont pratiquement omniprésents dans tous les organes ce qui explique le large éventail de phénotypes, associé soit à un défaut de fonction, soit à un défaut de structure [8,18].

Les ciliopathies comprennent les maladies et les malformations d'un ou de plusieurs organes. La rétinopathie pigmentaire représente l'une des manifestations la plus courante des ciliopathies. L'analyse génétique moléculaire a révélé un grand nombre de gènes de cils incriminés avec une hétérogénéité phénotypique élevée. Le diagnostic des ciliopathies nécessite une approche multidisciplinaire. Le traitement causal des ciliopathies n'est pas encore disponible; par conséquent, un traitement de réadaptation et de soutien est obligatoire [19].

Les ciliopathies syndromiques et non syndromiques sont causées par des défauts dans la formation et / ou la fonction des cils. Dans certains cas, l'anomalie du cil se manifeste de manière restreinte et élective affectant quelques types de cellules, tels que celles du rein ou de la rétine (RP non syndromique). Dans la rétine, les photorécepteurs développent un cil sensoriel sous la forme d'un segment externe sensible à la lumière. Les ciliopathies rétinienne affectent principalement le trafic de protéines polarisées vers le segment externe, ce qui entraîne une dégénérescence rétinienne et la cécité. Ce trafic de protéines polarisées vers le segment externe est essentiel pour le développement, la survie et la fonction des photorécepteurs. Le trafic de protéines à l'intérieur des cils est médié par les protéines intraflagellaires (IFT) et les moteurs moléculaires appartenant à la famille des protéines kinésine et dynéine. Les mutations de la RPGR sont une cause majeure de dégénérescence rétinienne due à un dysfonctionnement ciliaire.

L'évaluation de l'implication de complexes protéiques distincts dans la médiation de l'assemblage et du transport de la cargaison ciliaire nécessite des technologies nouvelles et améliorées de biologie moléculaire pour purifier ces assemblages macromoléculaires [30].

III. Génétique des ciliopathies

Le support de l'hérédité correspond aux chromosomes qui sont dans chaque noyau des cellules de l'organisme. Ils sont porteurs de gènes (50.000 à 100.000) qui sont des unités d'information responsables de la formation de l'ARN qui va entraîner la création de protéines (ensemble d'acides aminés). Ces gènes vont entraîner des phénotypes (du grec « phainomai » j'apparais), c'est à dire des caractères hérités des individus. L'ensemble des gènes responsables d'un phénotype donné est le génotype. Les gènes sont répartis sur les 23 paires de chromosomes et sont séparés par des régions d'ADN non codant. Leur fonctionnement est régulé par des segments d'ADN. L'information codante d'un gène correspond à des segments d'ADN appelé exons, séparés par des séquences non codantes appelées introns. Les gènes sont organisés en groupes (clusters), ce sont les familles multigéniques simples qui regroupent des gènes identiques, et les familles multigéniques complexes qui contiennent des gènes semblables mais pas identiques [22].

Une altération d'un gène correspond à une mutation qui peut être transmise aux générations futures.

1. Les types de mutations

1.1. Les mutations ponctuelles [22]

1.1.1. Les missenses mutations (faux-sens)

Ces mutations correspondent à la modification d'une seule base, ce qui entraînera un changement de l'acide aminé produit (par exemple une lysine à la place d'une arginine), sans incidence clinique ou donnant une pathologie.

1.1.2. Les nonsense mutations (non-sens)

Ces mutations correspondent au changement du codon d'un acide-aminé en un codon stop qui va stopper la fabrication de la protéine. Elle va donc se retrouver plus courte, ayant perdu une partie de sa région carboxy-terminale. Cela donne un effet important sur la protéine finale et produira souvent un phénotype mutant (un patient malade).

1.1.3. Les frameshift mutations (de déphasage)

Elles correspondent à l'insertion de bases surnuméraires ou à la délétion de bases existantes. Un phénotype mutant apparaîtra très souvent.

1.1.4. Les silent mutations (silencieuses)

Elles n'ont pas d'effet sur la protéine et n'entraînent rien pour le patient.

1.2. Les mutations de grande ampleur [22]

1.2.1. Les délétions

Elles correspondent à la perte d'une portion d'ADN, plus ou moins importante

1.2.2. Les insertions

Elles correspondent à l'insertion de bases surnuméraires venant habituellement d'une autre partie du chromosome

1.2.3. Les réarrangements

Ils correspondent à des échanges mutuels de segments d'ADN à l'intérieur ou à l'extérieur d'un gène.

2. Les modes de transmission

2.1.Liée à l'X [22]

Les hommes possèdent les chromosomes sexuels XY et les femmes possèdent XX. Les allèles récessifs ne s'expriment pas chez les femmes hétérozygotes XmX ; elles vont transmettre le gène anormal à la moitié de leurs filles XmX et auront une moitié de garçons atteints de la maladie XmY . Ces hommes n'ayant qu'un X (hémizygotés) sont nécessairement homozygotes pour X et vont exprimer leurs allèles récessifs. Les rétinopathies pigmentaires de cette catégorie sont celles qui ont le plus mauvais pronostic et représentent 8% des rétinopathies pigmentaires.

2.2.Liée à l'Y [22]

Il existe des transmissions du père au fils de certains caractères présents sur le chromosome Y; c'est la transmission holandrique.

2.3.Autosomique dominante [22]

Les caractères génétiques sont transmis par les chromosomes non sexuels (autosomiques) sur un mode dominant. Bien qu'hétérozygote, le sujet exprimera la maladie. Ces rétinopathies sont d'assez bon pronostic et sont les plus fréquentes (43% des cas).

2.4.Autosomique récessive [22]

Les caractères génétiques sont transmis par les chromosomes non sexuels (autosomiques) sur un mode récessif. Il faut que le sujet soit homozygote pour que la pathologie apparaisse. Ces rétinopathies correspondent à 20% des cas environ.

2.5.Mitochondriale [22]

Les mitochondries sont des organelles contenues dans le cytoplasme cellulaire. On admet qu'elles correspondent à des organismes procaryotes qui ont été "captés" par les cellules eucaryotes, il y a très longtemps. Le matériel génétique de ces organites provient toujours de la mère car habituellement les spermatozoïdes n'en contiennent pas. [47]

Certaines pathologies sont dues à des mutations de cet ADN mitochondrial, comme l'atrophie congénitale de Leber.

2.6.Digénisme

Le digénisme diallélique signifie que pour que la maladie se développe, il est nécessaire d'avoir une mutation dans deux gènes différents. C'est une situation qui est probablement relativement fréquente mais encore très mal connue. On décrit un digénisme triallélique BBS2/BBS6 et BBS4/BBS2 dans le syndrome de Bardet-Biedl. Il faut deux mutations sur un allèle plus une sur un autre allèle pour que la maladie apparaisse. [5]

Les ciliopathies se caractérisent par une hétérogénéité génétique majeure : chaque syndrome clinique peut être causé par des mutations bi-alléliques dans différents gènes, et des mutations d'un gène donné peuvent entraîner différents tableaux cliniques de ciliopathies. [3] Nous distinguons les rétinopathies pigmentaires non syndromiques (65% à 85% des cas suivant les auteurs) et les rétinopathies pigmentaires associées à des syndromes généraux dont les plus fréquemment retrouvés figurent en annexe 1.

La génétique des rétinopathies pigmentaires est complexe, à cause de la variété des transmissions familiales, de l'hétérogénéité des phénotypes. La plupart de ces gènes sont exprimés dans les photorécepteurs, quatre encodent des éléments de la cascade de la photo-transduction (rhodopsine, sous-unité a et b de la phosphodiesterase cGMP). Certains auteurs ont eu à considérer les ciliopathies

comme étant des maladies mendéliennes à hérédité récessive classique c'est-à-dire que la transmission ne se fait que selon les lois de Mendel [4]. Mais ce mode de transmission avec allélisme à locus unique serait insuffisant pour expliquer l'hétérogénéité génotype et phénotype retrouvée au sein d'une même famille (un frère peut être profondément atteint alors qu'un autre peut présenter que de légères caractéristiques cliniques ou être asymptomatique). Il est plutôt probable que des facteurs stochastiques, épigénétiques et environnementaux modifient le phénotype [8].

DEUXIEME PARTIE

I. Observations

Nous avons observé une RP chez trois enfants d'une même fratrie, issues d'une famille habitant Kolda (Sénégal).

L'un des enfants nous a été référé par la Pédopsychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire de Fann – Dakar, pour prise en charge d'une baisse de l'acuité visuelle bilatérale progressive. Sa sœur jumelle y était suivie pour une épilepsie et son frère aîné pour épilepsie et retard psychomoteur.

Cette famille était composée de 11 personnes dont les 2 parents, 5 enfants vivants et 4 enfants décédés en bas âge, pour raison non identifiée (accès palustre selon la mère). Les cinq enfants vivants ont bénéficié selon leur contexte clinique d'un examen clinique ophtalmologique complet, d'un examen pédiatrique, d'un examen ORL avec test de surdité, d'un bilan biologique des fonctions rénale et hépatique, d'une échographie hépatorénale, d'une radiographie du thorax et d'une TDM ou d'une IRM cérébrales. Parmi ces cinq enfants, deux présentaient un examen de fond d'œil normal. La réalisation de l'ERG chez l'un d'entre eux était normale. La mère a bénéficié d'un examen ophtalmologique. Nous n'avons pas pu voir le père en consultation.

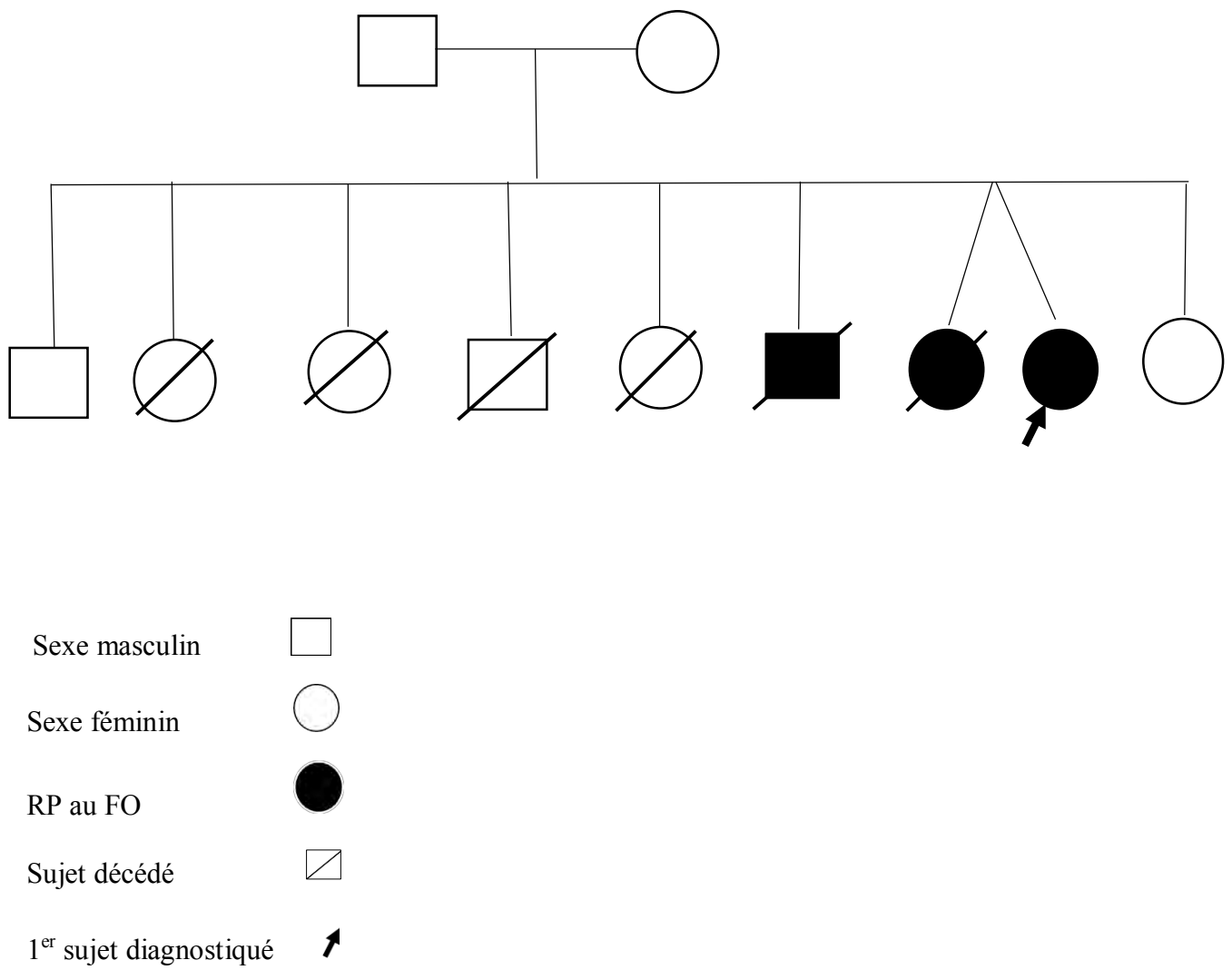


Figure 4: arbre généalogique

Observation n° 1

AN, 8^{ème} enfant de la fratrie, 9 ans, de sexe féminin, qui a été référée de la Pédiopsychiatrie pour la PEC d'une baisse de l'acuité visuelle bilatérale et progressive. Les antécédents anté, per et post-nataux étaient sans particularité. A l'âge de 6 ans, la famille a remarqué un état dépressif, une anorexie et une malvoyance rapidement progressive avec héméralopie, associée à une forte photophobie.

Son examen ophtalmologique bilatéral a retrouvé :

- une acuité visuelle évaluée à la perception lumineuse aux deux yeux.
- L'état des annexes et du segment antérieur était normal
- L'examen du FO mettait en évidence un aspect grisâtre du champ rétinien avec de fins ostéoblastes diffus de l'extrême périphérie à la périphérie proche, un rétrécissement du calibre des vaisseaux rétiniens, une papille pâle, une macula terne avec une perte du reflet fovéolaire (fig. 4).

Ne coopérant pas du fait de son état dépressif et de l'acuité visuelle basse nous n'avons pas pu réaliser le test de surdité ni un ERG.

L'examen pédiatrique était dans les limites de la normale sans aucun signe d'appel clinique faisant évoquer une autre atteinte.

Les examens complémentaires suivants étaient normaux : bilan biologique de la fonction rénale, échographie hépatorénale et radiographie du thorax.

En résumé nous retenons chez elle une rétinopathie pigmentaire isolée.

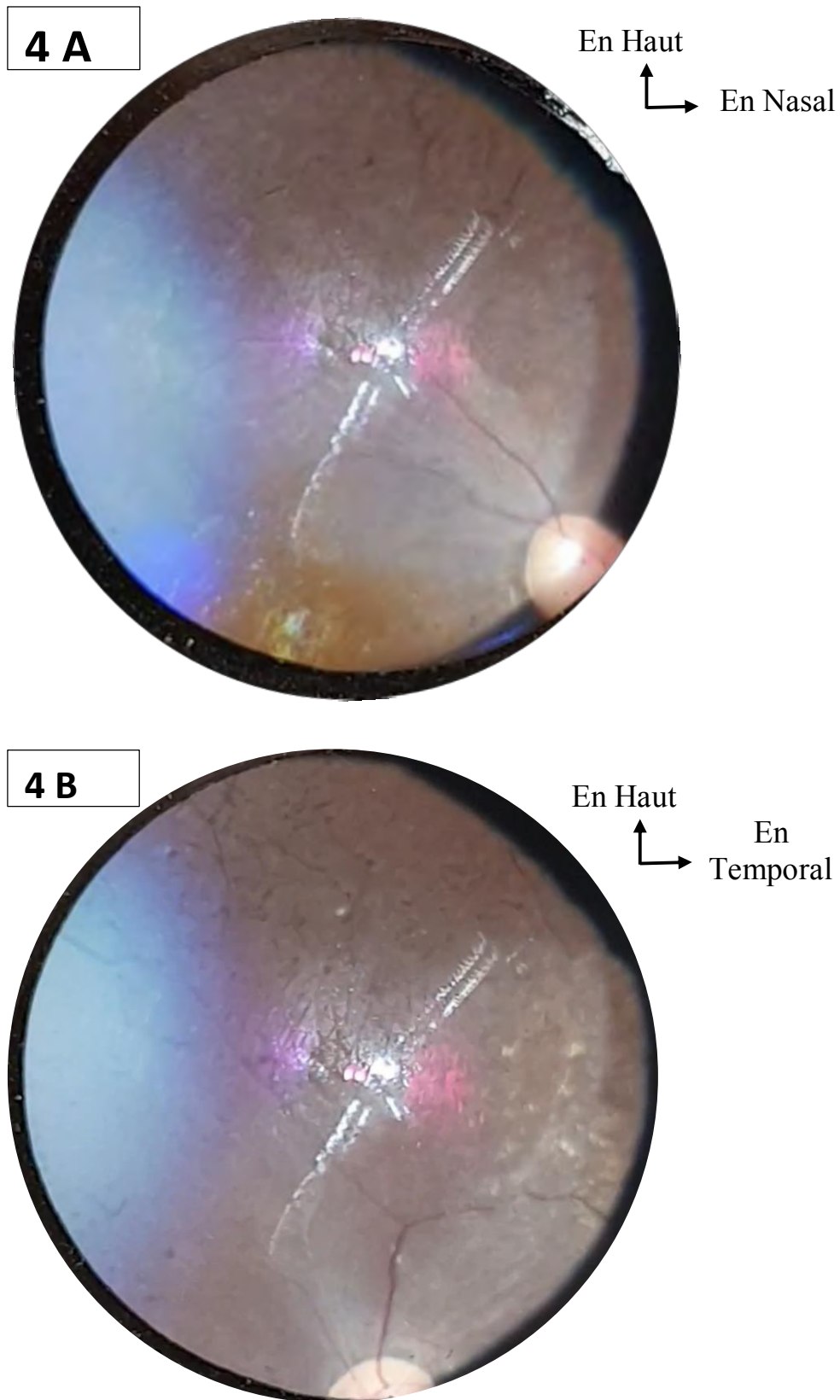


Figure 5: Images du FO de l'observation 1 [iconographie de la base de données du service d'ophtalmologie de l'HALD]
4a : OD. 4b : OG

Observation n° 2

AN, 7^{ème} enfant de la fratrie, 9 ans, de sexe féminin, a été vue en consultation ophtalmologique dans le cadre du dépistage, après avoir fait le diagnostic de RP chez sa jumelle. Les antécédents anté, per et post-nataux étaient sans particularité. A l'âge de 6 ans s'était installée une malvoyance progressive mais moins accentuée que chez sa sœur, accompagnée d'héméralopie et photophobie. A 7 ans, des crises convulsives apparaissaient pour lesquelles elle a été suivie en Neurologie, où a été posé un diagnostic d'épilepsie myoclonique, traitée avec de l'ALIMÉMAZINE et du PHENOBARBITAL.

Son examen ophtalmologique bilatéral retrouvait :

- une acuité visuelle évaluée à CLD à 4 m aux deux yeux.
- L'état des annexes et du segment antérieur était normal
- L'examen du FO mettait en évidence un aspect grisâtre poivre-sel du champ rétinien avec de fins ostéoblastes diffus de l'extrême périphérie à la périphérie proche, une papille légèrement pâle, une macula terne avec perte du reflet fovéolaire et des vaisseaux rétiens grêles (fig. 5).

L'ERG n'a pas été réalisé du fait de la baisse de l'acuité visuelle, du manque de coopération et du faible revenu familial.

Les examens, pédiatrique et ORL (test de surdité), étaient dans les limites de la normale.

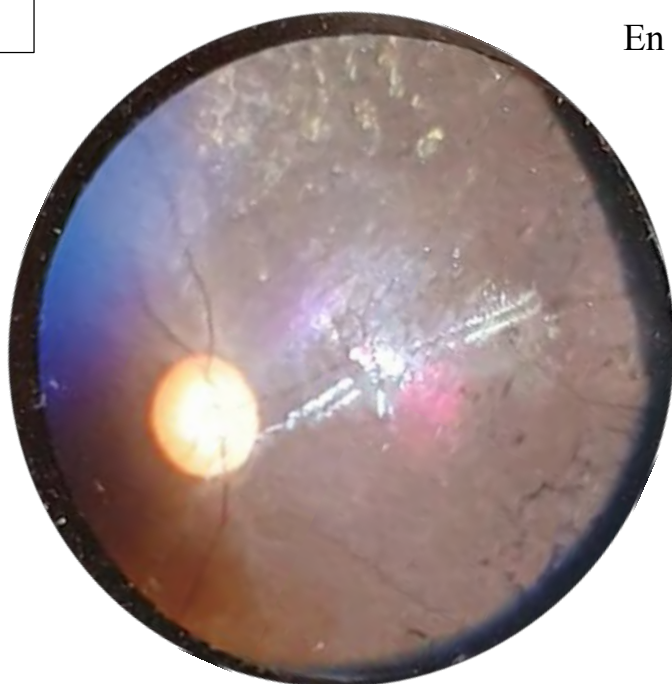
L'échographie abdominale montrait une dilatation kystique de la voie biliaire principale (VBP) (fig. 6).

Les examens complémentaires suivants étaient normaux : bilan biologique des fonctions rénale et hépatique, échographie rénale, radiographie du thorax.

Le décès de l'enfant est survenu en cours d'évolution dans un tableau de septicémie suite à la dissémination d'une cellulite orbitaire.

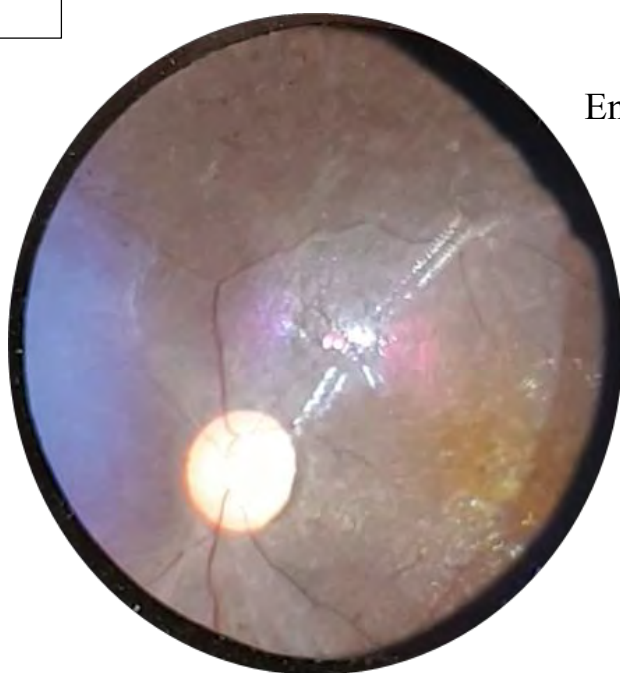
En résumé nous retenons chez elle une rétinopathie pigmentaire associée à une épilepsie myoclonique et une dilatation kystique de la VBP asymptomatique (rétinopathie pigmentaire syndromique).

5A



En Haut
↑
En Nasal

5B



En Haut
↑
En Temporal

Figure 6: Images du FO de l'observation 2 [iconographie de la base de données du service d'ophtalmologie de l'HALD]
5a : OD. 5b : OG

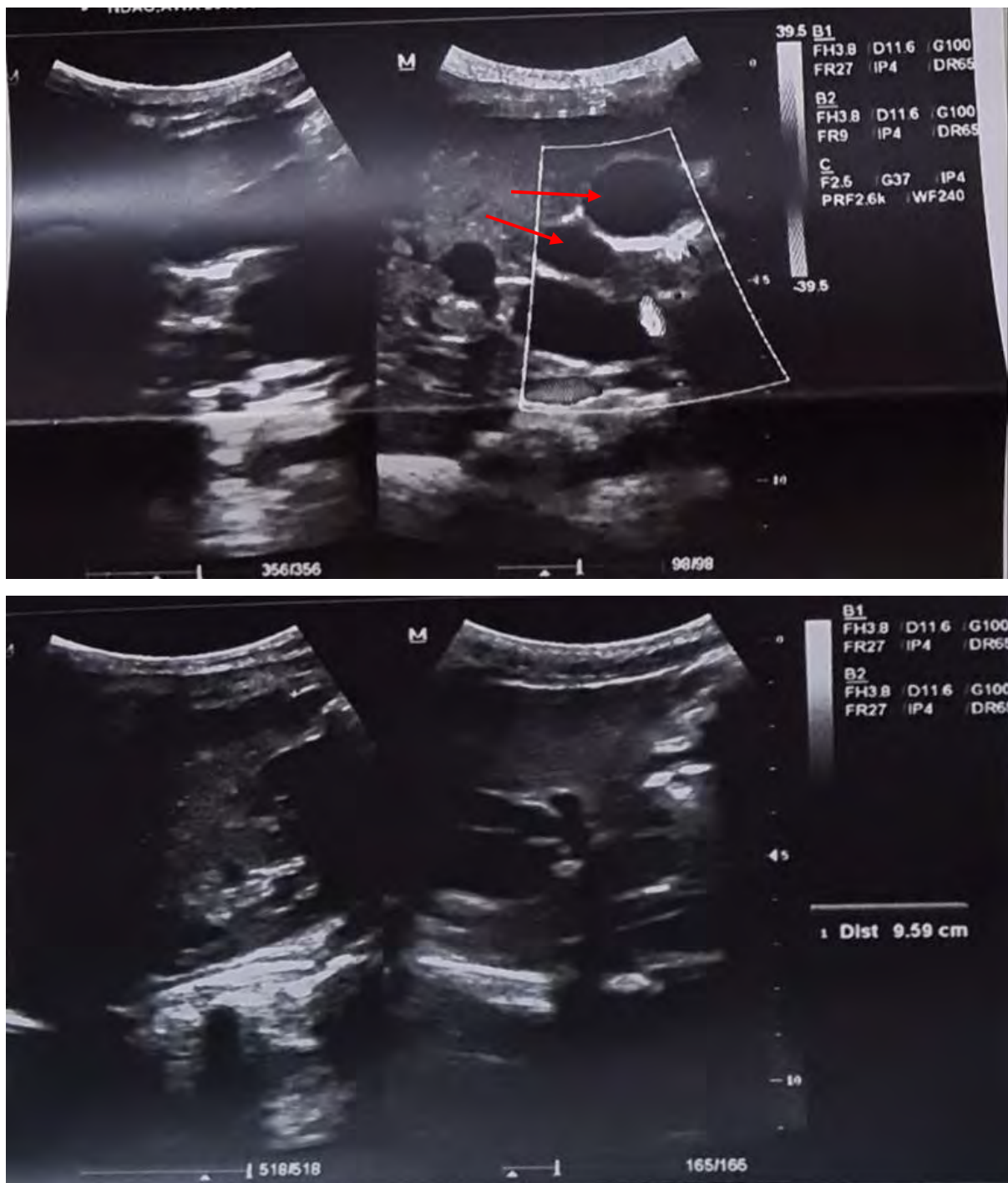


Figure 7: Echographie abdominale : dilatation kystique de la voie biliaire principale (flèches rouges)

Observation n° 3

BN, 4^{ème} enfant de la fratrie, 13 ans, de sexe masculin, a été vue en consultation ophtalmologique dans le cadre du dépistage familial. Les antécédents anté, per et post-nataux étaient sans particularité. On note à l'âge de 8 ans une BAV progressive et une héméralopie, associée à des crises convulsives et à une régression des acquisitions psycho-motrices. Il a été suivi en Neurologie pour une épilepsie myoclonique traitée avec de l'ALIMÉMAZINE et du PHENOBARBITAL, remplacés ensuite par du RISPERIDONE.

L'examen pédiatrique mettait en évidence un retard psychomoteur.

Son examen ophtalmologique bilatéral retrouvait :

- une cécité ne permettant pas au patient de se déplacer tout seul
- l'état des annexes et du segment antérieur évalué sous anesthésie général était normal. Le TO était à 14 mmHg aux deux yeux.
- L'examen du FO mettait en évidence un champ rétinien grisâtre avec des ostéoblastes diffus sur tout le champ rétinien avec une prédominance en périphérie, un rétrécissement artériel, une papille très pâle et une maculopathie (fig. 7).

L'état psycho-moteur du patient et son acuité visuelle basse ne nous ont pas permis de réaliser le test de surdité ni l'ERG.

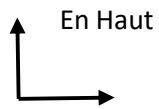
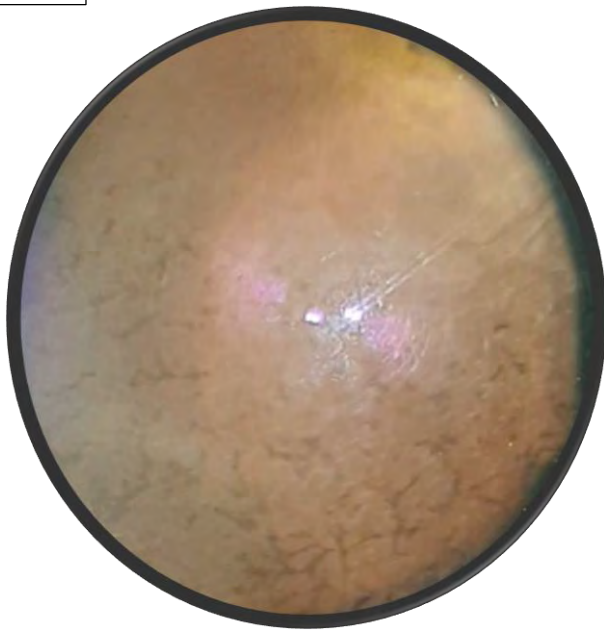
La TDM orbito-cérébrale montrait une atrophie cérébelleuse et cortico-cérébrale, retrouvée à l'IRM cérébrale (fig. 8 et 9).

Les examens complémentaires suivants étaient normaux : bilan biologique de la fonction rénale, TDM thoraco-abdominale.

L'enfant est décédé deux mois après sa sœur, également dans un contexte de septicémie mal documenté. La famille a rapporté un abcès du cuir chevelu survenu trois semaines avant le décès, ne guérissant pas.

En résumé nous retenons une rétinopathie pigmentaire associée à un retard psycho-moteur et à une épilepsie myoclonique (rétinopathie pigmentaire syndromique).

7A



7B

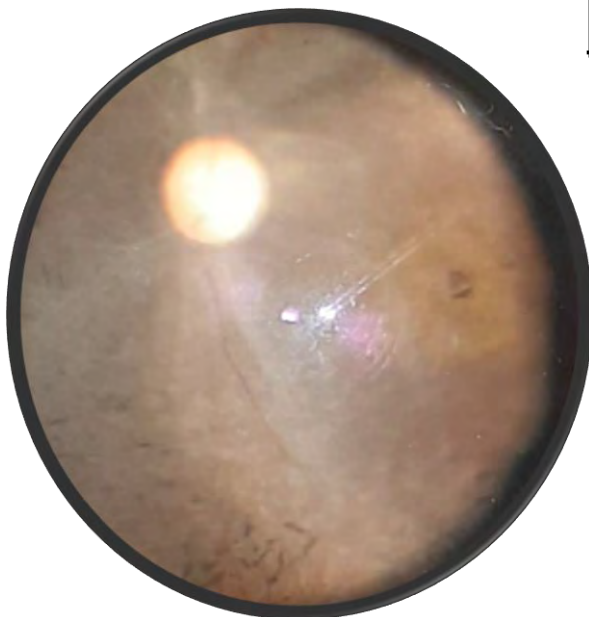


Figure 8: Images du FO de l'observation 3 [iconographie de la base de données du service d'ophtalmologie de l'HALD]
7a : périphérie rétinienne de l'OD. 7b : OG

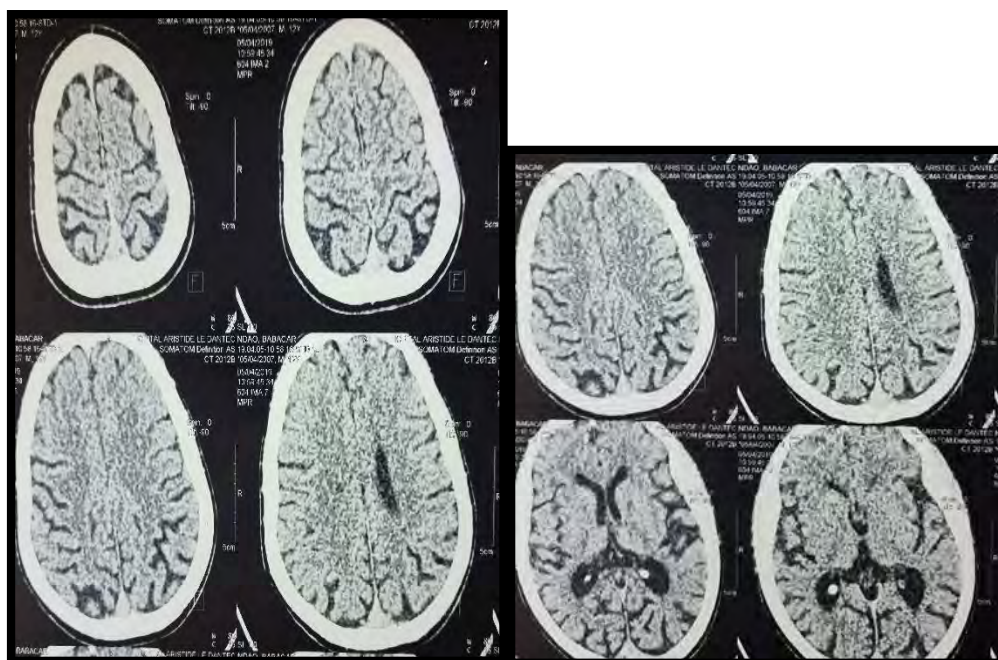
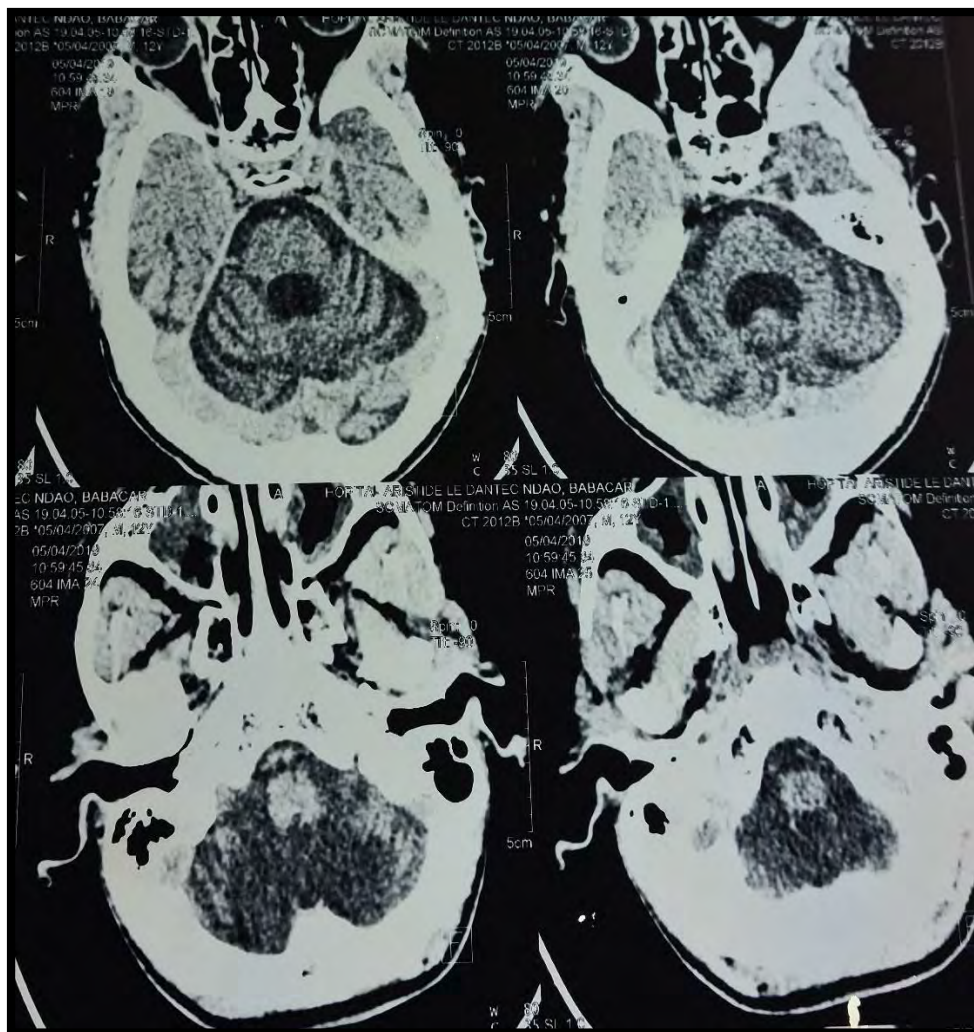


Figure 9: TDM cérébrale : atrophie cérébrale et cérébelleuse

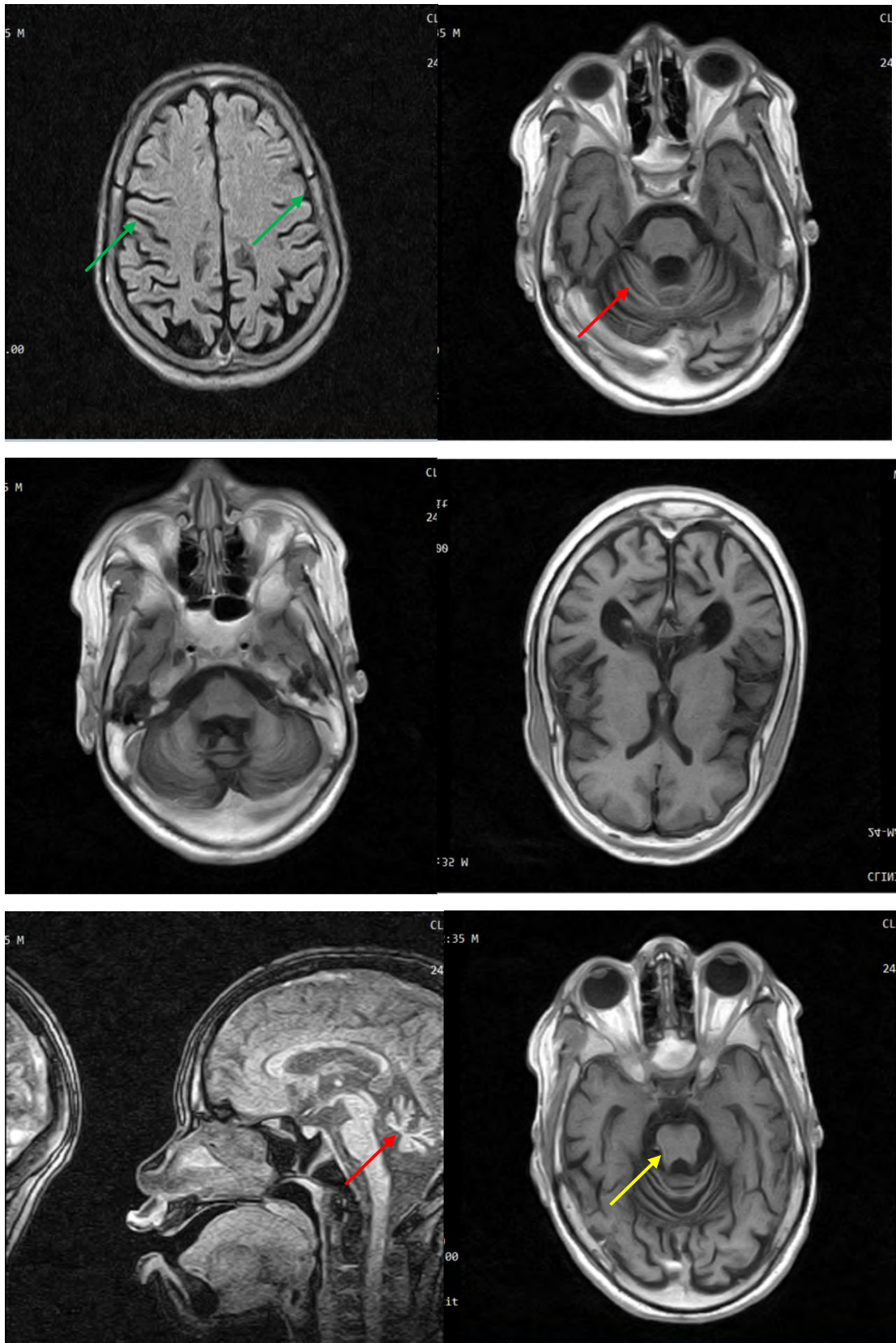


Figure 10: IRM cérébrale : atrophie cérébrale (flèche verte) et cérébelleuse (flèche rouge). Signe de la dent molaire (flèche jaune)

II. DISCUSSION

❖ Épidémiologie

La prévalence mondiale de la rétinopathie pigmentaire est d'environ 1/4000 pour un total de plus d'un million d'individus affectés [46,16,49].

La transmission peut être autosomique dominante (environ 30 à 40% des cas), autosomique récessive (50 à 60%) ou liée à l'X (5 à 15%). Des modes de transmission non mendéliens, tels que la transmission digénique et la transmission mitochondriale, ont été signalés, mais ne représentent probablement qu'une faible proportion des cas [25,39].

Dans une étude multicentrique au Japon portant sur 29 centres de réadaptation visuelle, la RP était la principale cause de handicap visuel ou de cécité, représentant 25% des patients [26]. Au Koweït, cette maladie était la principale cause de déficience visuelle chez les personnes de moins de 60 ans et au Danemark, la rétinopathie pigmentaire et la neuropathie optique étaient les principales causes de cécité chez les personnes âgées de 20 à 64 ans, chacune représentant 29% des cas [25,39].

On évalue à 30.000 le nombre de patients atteints de rétinopathie pigmentaire en France, où la prévalence est d'environ 1/4000 naissances [22].

En Afrique, nous n'avons pas retrouvé de données de la littérature sur la prévalence. En Afrique du Sud, une étude décrit la proportion parmi les familles qui se sont présentées, ce qui ne reflétait nécessairement pas la prévalence absolue de la maladie dans la population [20]. Au Mali une étude réalisée à l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique (IOTA) à Bamako montrait que les deux premières causes de cécité chez l'enfant étaient l'amblyopie et la rétinopathie pigmentaire [36]. En 2015, au Congo, ATIPO TSIBA et al décrivaient le premier cas de syndrome de Bardet Biedl au CHU de Brazzaville [1] et au Mali en 2017

Sylla et al à l'IOTA toujours, décrivaient trois cas de syndrome de Bardet Biedl [50].

Au Sénégal nous n'avons pas à ce jour de données épidémiologiques concernant la prévalence de la rétinopathie pigmentaire probablement parce que c'est une maladie encore sous-diagnostiquée (soit parce que tous les cas n'arrivent pas encore dans nos structures, soit parce que le praticien ne pense pas à associer les cas de rétinopathies pigmentaires à d'autres manifestations générales). L'examen électrorétinogramme qui est capital dans le diagnostic de la RP n'est pas toujours accessible. Il existe au Sénégal un seul Centre où cette exploration est réalisée et elle n'est pas encore possible à tous les âges.

Pour les cas observés, l'âge moyen était de 6,6 ans. D'une manière générale, l'âge de début des RP s'étale de la naissance à l'âge de la maturité [17].

La notion de consanguinité, bien que souvent rapportée dans certaines études, n'a pas été retrouvée chez les parents. La littérature rapporte une consanguinité pouvant aller jusqu'au troisième degré [1,8,17,20,36].

Concernant les autres facteurs épidémiologiques, ni la race ou ni le genre n'ont été incriminés.

❖ Clinique

Les manifestations les plus fréquentes liées aux dysfonctionnements des cils sont : les maladies kystiques du foie et / ou des reins, les anomalies du tube neural, les anomalies cérébrales et déficience intellectuelle, les anomalies du squelette (polydactylie, côtes et membres anormalement courts), les anomalies ectodermiques, l'obésité, le situs inversus, l'infertilité et les infections récurrentes des voies respiratoires, se produisant soit de manière isolée ou dans le cadre de syndromes [8,41]. La notion de ciliopathie rétinienne a été évoquée pour la première fois, en 1986, avec l'observation de patients atteints de rétinopathie

pigmentaire liée à l'X et de syndrome d'Usher, présentant des anomalies de la queue et de la motilité des spermatozoïdes [28,42,51].

Dans notre observation, nous n'avons pas pu regrouper l'ensemble des anomalies présentées par nos patients en un des syndromes décrits dans la littérature du fait de n'avoir pas pu réaliser tous les examens complémentaires nécessaires, en particulier le caryotype.

Dans cette famille, la rétinopathie pigmentaire a été retrouvée chez trois des cinq enfants, les deux autres ayant un examen du fond de l'œil normal avec un ERG normal chez l'un d'entre eux.

Chez les trois enfants atteints, la RP s'est manifestée d'abord par une baisse de l'acuité visuelle nocturne (héméralopie) puis une dégradation progressive de la vision diurne, associée à une photophobie, jusqu'au stade de malvoyance, auquel ils ont été dépistés. Ces signes sont similaires à ceux retrouvés dans d'autres études [20,25,35,51]. Le diagnostic a été fait à l'examen du FO, qui retrouvait des mottes pigmentaires, un rétrécissement artériel, une pâleur papillaire et une maculopathie.

Chez certains auteurs une myopie est souvent associée. Nous avons plutôt retrouvé une hypermétropie et un astigmatisme à la réfraction automatique sous-cycloplégique chez les trois enfants [8,25,51].

L'ERG est l'examen clé qui confirme le diagnostic de RP et n'a malheureusement été effectué chez aucun des enfants malades. Il aurait pu montrer un aplatissement de l'onde b aussi bien en milieu scotopique que photopique.

Cette RP est responsable d'un rétrécissement du champ visuel qui évolue lentement ou rapidement jusqu'à la cécité. Nous n'avons pas pu réaliser de champ visuel pour diverses raisons : vision trop basse au moment du diagnostic, difficulté de coopération des enfants.

L'OCT peut aussi être réalisé pour conforter ce diagnostic de RP. Certaines études récentes mesurent la constriction des anneaux hyper autofluorescents dans les images d'auto-fluorescence du fond d'œil et le raccourcissement progressif de la largeur de la ligne de la zone ellipsoïde obtenue à la tomographie par cohérence optique du domaine spectral (SD-OCT) [8,25,51]. D'autres signes moins constants peuvent être remarqués comme une cataracte sous-capsulaire postérieure, un kératocône, un glaucome, des drusens papillaires ou un vitré anormal. Chez nos patients aucun de ces signes n'a été retrouvé à l'examen ophtalmologique.

Les examens cliniques et paracliniques des autres appareils ont permis de mettre en évidence l'atteinte d'autres organes.

En clinique nous avons retrouvé des crises convulsives myocloniques et une régression des acquisitions psychomotrices.

A la paraclinique nous avons retrouvé une dilatation kystique de la voie biliaire principale à l'échographie abdominale sans aucune manifestation clinique. Ces lésions ont été retrouvées dans plusieurs études et font partie de plusieurs syndromes décrits dans la littérature ce qui nous a orienté vers ce concept unificateur de ciliopathies.

Chez l'un des enfants les signes cliniques (rétinopathie pigmentaire, déficit psycho-moteur) associés aux lésions retrouvées à l'IRM (atrophie cérébelleuse et « signe de la molaire ») sont fortement évocateurs d'un syndrome de Joubert qui aurait pu être confirmé ou infirmé par une étude à la recherche du gène responsable. Sept gènes, AHI1 (6q23), NPHP1 (2q13), CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), RPGRIP1L (16q12), ARL13B (3p12.3-q12.3) et CC2D2A (4p15) et deux loci sur les chromosomes 9q34 (JBTS1) et 11p12-q13 (CORS2/JBTS2) ont été, à ce jour, associés à la maladie [3,8,14,18,20,41,42,44]. Malheureusement dans notre contexte l'examen génétique n'a pas pu être réalisé.

❖ Génétique

Les ciliopathies englobent un groupe de troubles génétiques caractérisés par des défauts dans la formation, le maintien ou la fonction des cils. La rétinopathie pigmentaire (RP) est souvent l'une des caractéristiques cliniques présentées dans diverses ciliopathies. Le gène régulateur de rétinite pigmentaire GTPase (RPGR) est muté chez jusqu'à 20% de tous les patients avec une RP. Cette pathologie est causée par des mutations dans plus de 50 gènes, dont 23 pour la RP autosomique dominante, 36 pour la RP autosomique récessive et 3 pour la RP liée à l'X (XLRP) [39]. Les mutations dans le gène RPGR sont la principale cause de RP, représentant plus de 70% des XLRP et plus de 20% des RP non syndromiques dans les familles nord-américaines, 8,8% des patients japonais RP et 4,26% des patients chinois [11,29,48].

Plusieurs types de transmissions ont été évoqués pour expliquer les différentes lésions retrouvées lors des ciliopathies :

- transmission liée à l'X (les rétinopathies pigmentaires de cette catégorie sont celles qui ont le plus mauvais pronostic) ;
- transmission liée à l'Y ou transmission holandrique ;
- transmission autosomique dominante (ces rétinopathies sont d'assez bon pronostic et sont les plus fréquentes (43% des cas) ;
- transmission autosomique récessive (ces rétinopathies correspondent à 20% des cas environ) ;
- transmission mitochondriale [47]
- digénisme diallélique (mutation dans deux gènes différents. On décrit un digénisme triallélique BBS2/BBS6 et BBS4/BBS2 dans le syndrome de Bardet-Biedl [5].

L'importance de la génétique et de l'apparition de corrélations génotype-phénotype est notée et les progrès de l'identification des gènes sont discutés. L'efficacité de l'utilisation du séquençage de nouvelle génération par lequel un

panneau de gènes ou tous les gènes peuvent être criblés en une seule session, est démontrée car la technologie a considérablement réduit les coûts et le temps du processus de détection de mutation. L'utilisation du séquençage de l'exome entier comme test de diagnostic des troubles ciliaires est une perspective sur l'avenir de la génétique [40].

Une recherche génétique, afin de déterminer le génotypage de chacun des patients, aurait pu mettre en évidence un ou des possibles anomalies géniques permettant un diagnostic précis et une orientation vers un mode de transmission. Les examens génétiques dans nos pays ne sont pas encore accessibles à tous les patients. Les dernières recherches sur la génétique et la biologie moléculaire ne sont pas non plus disponibles. Il faut souligner que la démarche diagnostic de ces pathologies rares n'est pas évidente ni facile même dans les pays développés, où elle peut durer entre deux à sept ans en moyenne [2].

❖ Thérapeutique

La prise en charge des ciliopathies est très difficile et multidisciplinaire.

A ce jour il n'existe aucun traitement curatif, médical ou chirurgical, pour ces dégénérescences rétiniennes.

L'identification des mutations ont permis le développement des thérapies telles que la thérapie génique ciblée. Des succès en thérapie génique ont été enregistrés chez des patients atteints de troubles héréditaires, y compris la dégénérescence rétinienne [27,34,41].

Plusieurs études ont testé l'efficacité de cette thérapie chez le rat et le chimpanzé avec des injections sous rétiniennes d'AAV2-VMD2-hMERTK avec une réponse améliorée à l'ERG après injection. La thérapie génique vise à transférer un gène thérapeutique dans les cellules cibles afin qu'elles produisent elles-mêmes le « médicament » de façon stable et prolongée. Pour ce faire, des vecteurs ont été

développés afin de transporter les gènes thérapeutiques et les délivrer dans les cellules cibles.

Pour accéder à la rétine, il existe deux voies d'administration : la voie intra-vitréenne et la voie sous-rétinienne. L'œil se prête bien aux traitements locaux, permettant ainsi d'obtenir des concentrations locales élevées de vecteurs. La barrière hémato-rétinienne séparant le milieu rétinien de la circulation sanguine, permet aux vecteurs administrés de rester piégés sans causer d'effets systémiques indésirables. Par ailleurs, l'œil bénéficie d'un privilège immun, ce qui est très avantageux pour l'application de vecteurs viraux. Enfin, les cellules rétinienne sont post-mitotiques, tout transfert de gène effectué vers ces cellules est donc en principe permanent.

Ce sont ces aspects de l'organe visuel qui ont permis à la thérapie génique oculaire de progresser en première ligne des essais cliniques et d'obtenir le premier succès clinique dans ce domaine. Ces résultats encourageants ont poussé certains auteurs à faire un essai sur six patients avec une amélioration transitoire de l'acuité visuelle chez la moitié, qui malheureusement a été perdue chez deux des trois patients deux ans après [24,33].

➤ Traitement préventif

La génétique et la biologie moléculaire jouent un rôle prépondérant par l'identification des gènes mutés, de même que les progrès dans la procréation médicalement assistée (thérapie génique). Les parents à risque ou ayant déjà eu des enfants malades bénéficient des conseils génétiques.

➤ Traitement adjuvant

Le traitement adjuvant consiste surtout à améliorer le quotidien des patients atteints. Ces patients bénéficient d'aides basse vision (verres correcteurs, loupe), d'implantation ou greffe de morceau de rétine, des avancées de l'œil bionique, des apports nutritionnels et d'un traitement substitutif à base de vitamines A et E,

d'une prise en charge psychologique et sociale (insertion scolaire dans des établissements d'enfants à nécessités spéciales, reclassement professionnel, suivi psychologique et insertion dans des associations de personnes atteintes de la même maladie, aides domiciliaires, aide financière,...).

Dans notre cas, nos patients n'ont bénéficié d'aucun traitement sur le plan ophtalmologique. Pour ce qui concerne leurs atteintes extra-oculaires, la prise en charge en neurologie a été poursuivie.

❖ **Pronostic**

Comme pour la presque totalité des cas vus au travers de notre revue de la littérature, le pronostic visuel chez nos patients est sombre vu le caractère dégénératif et évolutif des rétinopathies pigmentaires. A ceci s'ajoute, l'absence de prise en charge adéquate dans nos pays sous-développés au bas niveau socio-économique.

CONCLUSION

La rétinopathie pigmentaire est une maladie génétique responsable d'une perte d'acuité visuelle chez les enfants et les adultes jeunes. Plusieurs formes cliniques ont été mises en évidence et leur association à des signes extra-oculaires a suscité l'intérêt de plusieurs sociétés savantes amenant depuis quelques décennies le concept de « ciliopathie ».

Le diagnostic positif de RP est clinique et il est conforté par l'ERG et l'OCT-SD. Par contre celui d'une ciliopathie n'est pas toujours évident du fait de la complexité clinique et génétique.

Des avancements de la génétique et de la biologie moléculaire ont permis de comprendre la physiopathologie de ces maladies liées à un trouble fonctionnel ou structurel du cil cellulaire, de mettre en évidence les différents types de transmission mais également d'avancer sur les recherches thérapeutiques surtout basées sur les thérapies géniques ciblées.

Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour pour la rétinopathie pigmentaire et il est à noter que la prise en charge de ces patients est très complexe et doit être toujours multidisciplinaire. Le conseil génétique n'est pas aisé, mais demeure un élément essentiel de la prise en charge dans les pays développés.

Le pronostic visuel est très réservé surtout dans les cas graves de rétinopathie pigmentaire pouvant aller jusqu'à la cécité et le pronostic vital peut être engagé lors de certaines atteintes extra-oculaires surtout si elles sont rénales et/ou cérébrales.

Peu de travaux ont été réalisés sur ces maladies dans nos pays. Ceci nous a amené à rapporter le cas de cette famille atteint de RP syndromique afin de sensibiliser le corps médical concernant cette pathologie très invalidante, mais aussi de souligner les difficultés de sa prise en charge qui reste encore plus grandes dans nos régions où le plateau technique nécessaire est déficitaire et les moyens financiers des familles ne permettent pas toujours un suivi et un accompagnement

adéquats de ces patients. Il est à souligner aussi le manque de programmes nationaux mis en place par les Etats pour la prise en charge des patients atteints de ciliopathie dans nos régions.

REFERENCE

1. ATIPO TSIBA P, ITOUA C.

Syndrome de Bardet-Biedl: A propos d'un Cas. RMJ, 2015, 72 (1)

2. AYME S.

Les maladies rares : un problème de santé publique longtemps ignoré.
Rev Epidemiol Santé Publique, 2001, 49 (4), A329–A330

3. AUBOURG P.

Adrénoleucodystrophie liée à l'X. Ann Endocrinol, 2007, 68 (6), p. 403-11

4. BACHMANN-GAGESCU R.

Complexité génétique des ciliopathies et identification de nouveaux gènes. Médecine/Sciences, 2014, 30 (11), p. 1011-23

5. BADANO JL, ANSLEY SJ, LEITCH CC ET AL.

Identification of a novel Bardet-Biedl Syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. Am J Hum Genet, 2003, 72 (3), p. 650-8

6. BASSEN FA, KORNZWEIG AL.

Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. Blood, 1950, 5 (4), p. 381-7

7. BAUMAN N, TURPIN J.

Maladie de Refsum. [En ligne]. In : Orphanet. Disponible sur :
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=773

8. BERGMANN C.

Educational paper ciliopathies. Eur J Pediatr, 2011, 171, p. 1285-300

9. BIETTI G.

Su alcune forme atipiche o rare di degenerazione retinica (degenerazione tappetoretiniche e quadri morbosi similari). Boll Oculist, 1937, 16, p. 1159-244

10.BOST M, BOUHOUE F, VIAL C.

Dystrophie myotonique de Steinert. [En ligne]. In : Orphanet. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Steinert-FRfrPub77v01.pdf>

11.BREUER DK, YASHAR BM, FILIPPOVA E ET AL.

A comprehensive mutation analysis of RP2 and RPGR in a North American cohort of families with x-linked retinitis pigmentosa. Am J Hum Genet, 2002, 70 (6), p. 1545-54

12.CHABROL B, CAILLAUD C.

Céroïde-lipofuscinoses neuronales. Pédiatrie - Mal Infect., 2008

13.COCHAT P, FARGUE S, BACCHETTA J ET AL.

Hyperoxalurie primitive. Néphrologie Thérapeutique, 2011, 7 (4) : p. 249-59

14.DELYFER DM-N, CREUZOT-GARCHER C, KODJIKIAN PL ET AL.

Rétine et vitré. Rapport SFO 2018. Elsevier Masson, 2018, 448 p.

15.DENIS D.

Ophtalmologie pédiatrique. Rapport SFO 2017. Elsevier Masson, 2017, 944 p.

16.DUFIER J-L.

La rétinopathie pigmentaire à la recherche d'une approche thérapeutique. Bull Académie Natl Médecine, 2003, 187 (9), p. 1685-94

17.DUFIER J-L, KAPLAN J.

Œil et génétique. Rapport SFO 2005. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2005, 640 p.

18.FLIEGAUF M, BENZING T, OMRAN H.

When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8 (11), p. 880-93

19.GERTH-KAHLERT C, KOLLER S.

Ciliopathies. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2018, 235 (3), p. 264-72

20.Greenberg J, Bartmann L, Ramesar R et al.

Retinitis pigmentosa in Southern Africa. Clin Genet, 2008, 44 (5), p. 232-5

21.GREGORY A, HAYFLICK S.

Syndrome de Hallervorden Spatz [En ligne]. In Orphanet: Disponible sur:[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17156&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=157850&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Hallervorden-Spatz&title=Syndrome-de-Hallervorden-Spatz&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17156&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=157850&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Hallervorden-Spatz&title=Syndrome-de-Hallervorden-Spatz&search=Disease_Search_Simple)

22.HAMEL C.

Dystrophies héréditaires de la rétine. [En ligne]. In : SNOF. Rétinopathie pigmentaire. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedia/r%C3%A9tinopathie-pigmentaire>

23.HAMEL C.

Maladie de Bietti. [En ligne]. In : SNOF. Encyclopédie de la vue. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedia/maladie-de-bietti>

24.HANEN K, DENIZ D.

La conception de vecteurs adaptés à la thérapie génique oculaire. Med Sci, 2015, 31 (5), p. 529-37

25.HARTONG DT, BERSON EL, DRYJA TP.

Retinitis pigmentosa. The Lancet, 2006, 368 (9549), p. 1795-809.

26.HATA H.

Causes of entering institutions for visually handicapped persons during the past fifteen years. Jpn J Clin Ophthalmol. 2003, 57 (3), p. 259-262.

27.HAWKES N.

Gene therapy trial for cystic fibrosis shows modest benefits. BMJ. 2015, 351.

28.HUNTER DG, FISHMAN GA, KRETZER FL.

Abnormal axonemes in X-linked retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol, 1988, 106 (3), p. 362-8.

29.JIN Z, XQ LIU, M. HAYAKAWA ET AL.

Analyse mutationnelle des gènes RPGR et RP2 chez les patients japonais atteints de rétinite pigmentaire: identification de quatre mutations. Molecular Vision, 2006, 12, p. 1167-74

30.KHANNA H, BAEHR W.

Retina ciliopathies: From genes to mechanisms and treatment. Vision Res, 2012, 75, p. 1

31.KUMAR V, GADKAR A.

Multimodal imaging of Bietti's crystalline dystrophy. Indian J Ophthalmol, 2018, 66 (7), p. 1024

32.LI A, JIAO X, MUNIER FL ET AL.

Bietti Crystalline corneoretinal dystrophy is caused by mutations in the novel gene CYP4V2. Am J Hum Genet, 2004, 74 (5), p. 817-26.

33.MACLAREN R, GROPE M, BARNARD A.

Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. Lancet, 2014, 383, p. 1129–1137.

34.MAGUIRE AM, HIGH KA, AURICCHIO A ET AL.

Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis : a phase 1 dose-escalation trial. The Lancet, 2009, 374 (9701), p. 1597-605.

35.MAWATARI G, FUJINAMI K, LIU X ET AL.

Clinical and genetic characteristics of 14 patients from 13 japanese families with RPGR -associated retinal disorder: report of eight novel variants. Hum Genome Var, 2019, 6 (1), p. 1-12

36.MBA AKI T, ASSOUMOU P, SYLLA F ET AL.

Profil épidémiologique, clinique et prise en charge de la basse vision de l'enfant à l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique (Bamako). Bull Med Owendo, 2018, 16 (45), p. 19-25.

37.MbodJI YEDIME

Association rétinopathie pigmentaire et surdité : à propos d'un cas apparenté au syndrome de Usher. Thèse de doctorat en médecine. Dakar : Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2012, 54p.

38.MESSALA N.

L'organe de la vision, l'œil. [En ligne]. In : Université d'Oran-Faculté de médecine. Disponible sur: http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2296.pdf

39.NÁJERA C, MILLÁN JM, BENEYTO M ET AL.

Epidemiology of retinitis pigmentosa in the valencian community (Spain). Genet Epidemiol, 1995, 12 (1), p. 37-46.

40.NDONGO A, KEITA Y, AKPO L ET AL.

Défi de la prise en charge du syndrome de Bardet-Biedl dans un pays en développement. Médecine d'Afrique Noire, 2020, 67 (4).

41.ODD MM, LAMERS IJC, ARTS HH.

Ciliopathies: Genetics in Pediatric Medicine. J Pediatr Genet, 2017, 6 (1), p. 18-29.

42.PATNAIK SR, RAGHUPATHY RK, ZHANG X ET AL.

The role of RPGR and its interacting proteins in ciliopathies. J Ophthalmol, 2015, 2015, p. e414781.

43.PETIT C.

Le cil : succès évolutif d'une alliance sensori-motrice. In : Collège de France. Génétique et physiologie cellulaire. Disponible sur: https://www.college-de-france.fr/media/christine-petit/UPL54107_15.pdf

44.PISELLA P-J, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T.

Surface oculaire. Rapport SFO 2015. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson. 2015, 720 p.

45.RAFIQUE M, ZIA S, RANA MN ET AL.

Zellweger syndrome - a lethal peroxisome biogenesis disorder. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 26 (3-4), p. 377-9

46.SANTALLIER M.

« Anatomie de l'œil : la rétine ». In : « Anatomie pour les écoles d'Orthoptie, v1.0 ». Ed A & J Péchereau. Nantes, 2008, p. 87-99

Disponible sur:

http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Retine/AnatOE_Retine.html

47.SCHWARTZ M, VISSING J.

Paternal Inheritance of Mitochondrial DNA. 2002, 347, p. 576-80.

48.SHU X, BLACK GC, RICE JM ET AL.

RPGR mutation analysis and disease: an update. Hum Mutat, 2007, 28 (4), p. 322-8.

49.SPALTON DJ, MARSHALL J.

La rétine: anatomie et signes d'examen. In: Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas d'ophtalmologie clinique. 2ème édition. 2nd ed. London : De Boeck Supérieur, 1996.

50.SYLLA F, ASSAVEDO C, BERETE-COULIBALY R ET AL.

Le Syndrome de Bardet-Biedl : à Propos de Trois Observations. Health Sci Dis, 2017, 18 (4), p. 108-12.

51.TAKAHASHI VKL, XU CL, TAKIUTI JT ET AL.

Comparison of structural progression between ciliopathy and non-ciliopathy associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14 (1), p. 1-9.

52.ZINEB J, RAJAE D.

Ataxie spino-cérébelleuse de type 7 (SCA) diagnostiqué par l'aspect du fond d'œil. Pan Afr Med J, 2014, 18, p.34.

ANNEXE

Annexe n°1 : liste des ciliopathies avec atteintes rétiniennes

Maladie	Manifestation clinique	Type de transmission/ Gènes impliqués
Syndrome de Bassen-Kornzweig	Associe un syndrome cœliaque (intolérance au gluten), une RP, une ataxie progressive, des globules rouges spiculés et stéatose hépatique [6]	Autosomique récessive. Mutation dans les allèles 4q22-q24
Dystrophie cristalline de Bietti	Dépôt de cristaux de cholestérol dans la région cornéo-limbique et dans la rétine puis perte d'épithélium pigmentaire rétinien et la sclérose des vaisseaux choroïdiens [9]. Les cristaux sont visibles sur l'OCT [31,23]	Autosomique récessive. Mutation du gène CYP4V2 [21]
Maladies péroxosomiales		
Syndrome de Zellweger (cérébro-hépatorénal)	Trouble mortel se caractérisant par l'absence de peroxysomes dans les cellules qui sont essentiels pour de nombreuses fonctions métaboliques, en particulier l'oxydation bêta des acides gras à très longue chaîne (VLCFA) [45]	Autosomique récessive. Mutation dans l'un des 13 gènes PEX
Syndrome de Refsum	Polyneuropathie distale motrice chronique, surdité de perception, anosmie, une rétinite pigmentaire, ataxie cérébelleuse, parfois un déficit intellectuel, ichtyose, des dysplasies polyépiphysaires et une myocardiopathie [7].	Autosomique récessive. Mutation du gène PHYH et du gène PEX7
Adrénoleucodystrophies	Démyélinisation progressive du système nerveux central et périphérique, insuffisance surrénale, accumulation d'acides gras à très longue chaîne dans le plasma, les fibroblastes et les tissus [3,14].	Récessive liée à l'X. Mutation du gène ABCD1 (Xq28)
Hyperoxalurie type 1	Calculs d'oxalate de calcium dans les reins et les voies urinaires d'origine génétique (trois types) [49].	Autosomique récessive. Mutation du gène AGXT
Cystinose	Dépôts de cristaux de cystine dans le stroma antérieur associés à une atteinte conjonctivale, irienne, choroïdienne et rétinienne et une atteinte rénale [44].	Autosomique récessive. Mutation du gène CTNS (17p13)
Lipofuscinose	Accumulation de lipopigments fluorescents, notamment dans les neurones. Cliniquement, elles associent une épilepsie myoclonique, un retard psychomoteur, une perte progressive de la vision et un décès précoce. On en distingue quatre formes: ➤ Haltia-Santavuori, ➤ Jansky-Bielschowsky, ➤ Lake-Cavanagh, ➤ Spielmeier-Vogt-Batten, [12,14]	Autosomique récessive.
Ataxie cérébelleuse de type II (SCA7)	Ataxie cérébelleuse progressive et une dystrophie rétinienne [52]	Autosomique dominante. Mutation du gène SCA
Dystrophie myotonique ou maladie Steinert	Myotonie, atrophie et affaiblissement musculaire progressif [10]	Autosomique dominante. Mutation du gène DMPK

Syndrome de Hallervorden-Spatz	Surcharge cérébrale en fer et des sphéroïdes axonaux dans le système nerveux central (SNC). Se manifeste par une dysarthrie progressive, une démence et une maculopathie en œil de bœuf [21]	Autosomique récessive. mutations sur le gène PANK2 (20p13-p12.3)
Syndrome de Joubert	Dysmorphie avec un front proéminent, des oreilles bas situées, une implantation haute des sourcils et un épicanthus [17]. A l'IRM : hypoplasie du vermis cérébelleux [8].	Autosomique récessive. Plusieurs gènes [17].
Syndrome d'Usher	Surdité neurosensorielle, rétinopathie pigmentaire [17].	Autosomique récessive.
Syndrome de Kearns-Sayre	Ophtalmoplégie externe, ptosis, troubles de la conduction cardiaque, myopathie et RP atypique [17].	Mutations de l'ADN mitochondrial
Mucopolysaccharidoses :	Maladies métaboliques [17].	Autosomique récessive.
Syndrome de Bardet-Biedl	Obésité, hypogonadisme, dégénérescence rétinienne, polydactylie, retard mental et malformations rénales [41].	Digénisme triallélique sept gènes impliqués
Syndrome d'Alström	Obésité, dystrophie rétinienne, la perte neurosensorielle de l'ouïe, hypogonadisme, diabète sucré, hypothyroïdie et hyperlipidémie [17].	Autosomique récessive. Gène ALMS1
Syndrome de Laurence-Moon	Hypogonadisme, retard mental, obésité, paraparésie spastique et une rétinopathie pigmentaire [17].	Autosomique récessive.
Ataxie de Friedreich	[17]	Autosomique récessive. Mutation du gène FXN (9q21.11)
Myopathie de Duchenne	Maladie essentiellement musculaire (striés et lisses), et affecte principalement les garçons [17].	Récessive liée à X. Mutation du gène DMD
Syndrome de Senior-Loken	Néphronophthèse, dégénérescence rétinienne [8,17]	Autosomique récessive. Mutations sur 7 gènes différents
Syndrome d'Alport	Surdité de perception, néphropathie hématurique, lenticône et une maculopathie faite de fines ponctuations blanches à la limite de la visibilité) sont présentes dans 30 % des cas [17].	Autosomique récessive, autosomique dominante et récessive liée à l'X. mutations du gène COL4
Syndrome de Cohen	Retard mental, dysmorphie faciale, une neutropénie bénigne, une myopie sévère associée à une dystrophie rétinienne à début classiquement central et sévère [17].	Autosomique récessive. Mutation du gène VPS13B
Syndrome de Jeune	Retard mental, dysmorphie faciale, neutropénie, myopie sévère, dystrophie rétinienne [17].	Autosomique récessive. Mutation de plusieurs gènes.
Syndrome de Cockayne	Dysmorphie avec prognathisme, surdité, retard mental, amincissement des os du crâne, rétinopathie pigmentaire, atrophie optique et cataracte [17].	Autosomique récessive. Mutation du gène ERCC

INTITULÉ : RETINOPATHIE PIGMENTAIRE SYNDROMIQUE A PROPOS D'UN CAS FAMILIAL

INTRODUCTION : La rétinopathie pigmentaire (RP) est une dystrophie rétinienne héréditaire conduisant à une perte progressive des photorécepteurs et à un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire rétinien. C'est une maladie rare avec une prévalence d'environ 1/4000 naissances. Elle entraîne souvent une cécité après plusieurs dizaines d'années, et peut être syndromique (ciliopathies) associant d'autres signes parfois létaux, d'où l'intérêt de la recherche d'autres manifestations extra-oculaires associées.

OBJECTIF : Le but de notre étude était de rapporter un cas familial de rétinopathie pigmentaire syndromique retrouvé au décours d'une enquête à l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar.

OBSERVATION : Nous rapportons une fratrie de neuf (09) enfants : quatre (04) sont décédés à bas âge de cause inconnue. Cinq (05) enfants étaient vivants au début de l'étude, dont trois (03) atteints de rétinopathie pigmentaire à savoir un garçon et deux filles; parmi eux deux cas étaient syndromiques et sont décédés au cours de l'étude. Un antécédent d'héméralopie était retrouvé chez les trois enfants malades.

L'âge moyen d'apparition de la baisse de l'acuité visuelle était de 6,6 ans. L'une des sœurs atteinte de rétinopathie pigmentaire syndromique présentait comme signe extra-oculaire une dilatation kystique de la voie biliaire principale ; le frère associait une épilepsie myoclonique, un retard psychomoteur et le signe de la dent molaire à l'IRM cérébrale (fortement évocateur du syndrome de Joubert). Le troisième enfant présentait une rétinopathie pigmentaire isolée. Les examens ophtalmologique (examen du fond d'œil, électrorétinogramme et potentiels évoqués visuels) et pédiatrique, chez les deux enfants restants, étaient revenus normaux.

CONCLUSION : La rétinopathie pigmentaire est une pathologie dégénérative rare pouvant être associée à plusieurs autres malformations d'où l'intérêt de penser à leur dépistage. Elle présente un pronostic fonctionnel sombre et un pronostic vital qui est fonction des manifestations extra-oculaires. La biologie moléculaire (caryotype, séquençage nouvelle génération) aurait pu identifier les gènes impliqués et nous aurait permis ainsi d'avoir un diagnostic formel et de réaliser un conseil génétique.

Mots clés : rétinopathie pigmentaire, ciliopathie, maladie rare, syndrome de Joubert, Dakar