

# Un nouveau cas de rétinopathie diabétique proliférante chez un patient atteint de dystrophie cônes-bâtonnets

Keying Yan, OD MS,  
Tybee Eleff, OD MS FAAO,  
Zimei Zhou, MD PhD

Département d'ophtalmologie,  
BronxCare Health System,  
Bronx, New York

---

## RÉSUMÉ

---

La rétinopathie diabétique et les dystrophies rétinienne sont rarement concomitantes en raison de l'effet protecteur des dystrophies rétinienne contre la rétinopathie diabétique, et il existe peu de documentation sur la concomitance de la rétinopathie diabétique et des dystrophies rétinienne. Ce rapport décrit un cas rare de rétinopathie diabétique proliférative chez un patient atteint de dystrophie cônes-bâtonnets. Cette coexistence n'est pas seulement unique dans sa présentation, elle souligne également le rôle important des tests auxiliaires, notamment l'autofluorescence du fond de l'œil, l'angiographie par fluorescéine, la tomographie par cohérence optique et l'électrorétinogramme plein champ. Les tests génétiques peuvent également faciliter le diagnostic. La pathophysiologie du développement concomitant de ces troubles est abordée. Ce cas souligne la nécessité d'approfondir les recherches sur la pathophysiologie de la rétinopathie diabétique, en particulier chez les patients qui ont une dystrophie rétinienne.

## MOTS CLÉS

Rétinopathie diabétique, tests génétiques, dystrophie des cônes, rétinite pigmentaire, dystrophies rétinienne héréditaires

## INTRODUCTION

La prévalence mondiale de la rétinopathie diabétique (RD), l'une des principales causes de cécité dans le monde, est estimée à 22,27 % chez les personnes atteintes de diabète sucré (DS)<sup>1</sup>. La dystrophie cônes-bâtonnets (DCB) est une dystrophie rétinienne héréditaire dont la prévalence est estimée à 1 sur 40 000<sup>2</sup>, ce qui la rend beaucoup plus rares que la RD. Des études antérieures ont montré que les dystrophies rétinienne comme la rétinite pigmentaire (RP) peuvent réduire le risque de développement de la RD<sup>3-5</sup>. De plus, la rétinopathie diabétique proliférative (RDP) est rare chez les patients atteints de RP<sup>6</sup>. En raison des similitudes dans la pathophysiologie, les résultats cliniques et la génétique de la DCB et de la RD<sup>2,7</sup>, la présence de la DCB devrait protéger contre le développement de la RD, et la coexistence de la RDP et de la DCB devrait être rare. Ce rapport de cas décrit une présentation unique de la RDP chez un patient atteint de CDB, ainsi que les tests complémentaires et génétiques qui ont facilité le diagnostic. Les considérations pathophysiologiques relatives à la rareté de la coexistence de ces deux affections sont étudiées.

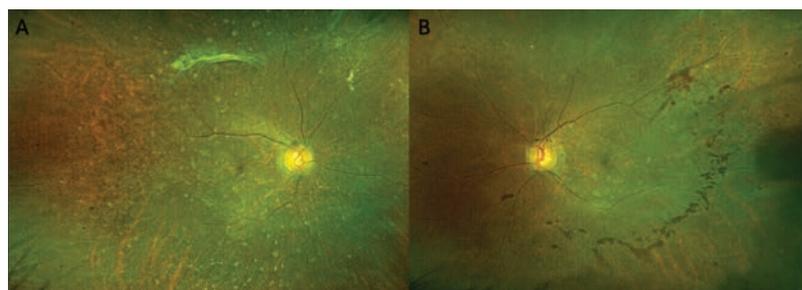
## ÉTUDE DE CAS

Un homme asiatique de 56 ans s'est présenté à la clinique pour passer un examen oculo-visuel pour personne diabétique. Il ne s'est plaint d'aucun problème visuel et ses antécédents oculaires n'indiquaient rien de particulier. Ses antécédents médicaux indiquaient notamment un DS de type 2 non insulino-dépendant et non contrôlé pendant plus de 20 ans. Il avait déjà été admis pour une acidocétose diabétique, et son taux de HbA1C le plus récent était de 9,9 %. Il faisait également de l'hypertension, dont

la dernière mesure était de 130/74 mmHg, et il avait reçu un diagnostic de virus d'immunodéficience humaine (VIH) ou de syndrome d'immunodéficience acquise deux ans auparavant. Son dernier taux de CD4 était de 197 cellules/ul et sa charge virale était indétectable. L'hyperplasie de la prostate, la dépression et un traitement de la syphilis figuraient aussi dans ses antécédents médicaux. Voici la liste de ses médicaments : amlodipine, aspirine, atorvastatine, escitalopram, dapagliflozine (Farxiga<sup>®</sup>), elvitegravir, cobicistat, emtricitabine ou ténofovir alafénamide (Genvoya<sup>®</sup>), alogliptine ou metformine (kazano<sup>MD</sup>), lisinopril et alfuzosine (Uroxatral<sup>®</sup>).

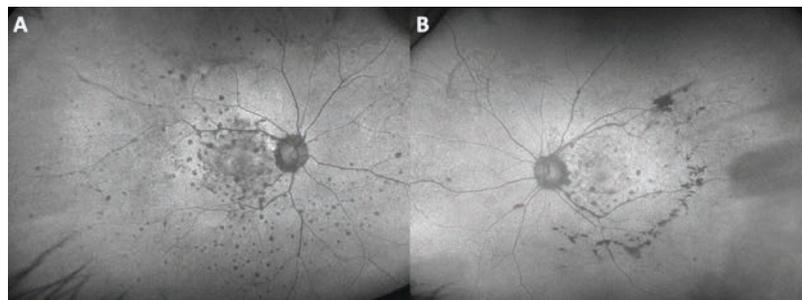
L'examen oculaire a révélé une acuité visuelle corrigée optimale de 20/25+1 (6/7,5+1) dans l'œil droit (OD) et de 20/40-3 (6/12-3) dans l'œil gauche (OS). Les tests des champs visuels par confrontation, de la motilité des muscles extraoculaires, de pupilles et de vision monoculaire des couleurs étaient normaux pour les deux yeux (OU). Les pressions intraoculaires étaient normales OU et l'examen du segment antérieur a révélé des cataractes légères OU. L'examen du fond de l'œil dilaté OU a révélé une néovascularisation papillaire (NVP), des hémorragies à points diffus dans tous les quadrants, une atténuation artérielle avec des croisements artérioveineux et de subtiles lésions sous-rétiniennes blanc jaunâtre dans tout le pôle postérieur, jusqu'à la périphérie moyenne (fig. 1). L'œil droit montrait également une bande de tissu fibreux le long de l'arcade supérieure causant une traction rétinienne localisée, et l'œil gauche présentait des hémorragies pré-rétiniennes dispersées.

**Figure 1 :** Les photos du fond de l'œil montraient une RDP accompagnée d'une néovascularisation ailleurs dans la rétine OD (A) et OS (B) ainsi qu'une hémorragie pré-rétinienne OS. Des lésions sous-rétiniennes jaune blanchâtre dispersées sont visibles dans l'ensemble du pôle postérieur et s'étendent à la périphérie médiane OD plus qu'à la périphérie médiane OS.



Une autofluorescence du fonds de l'œil a été réalisée et a révélé une hypoautofluorescence des lésions sous-rétiniennes jaunes blanchâtres observées lors de l'examen clinique (fig. 2). Ces zones d'hypoautofluorescence correspondaient à des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et des couches rétiniennes externes, l'œil droit étant plus sollicité que l'œil gauche.

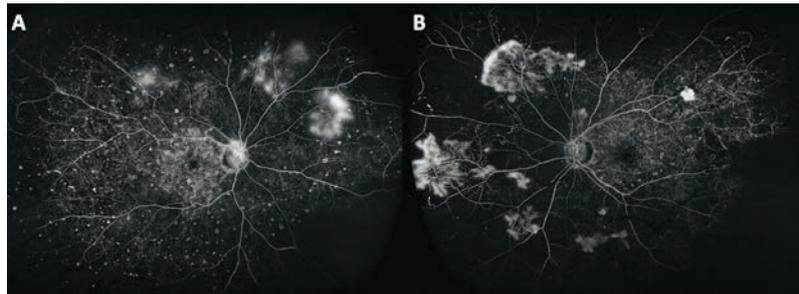
**Figure 2 :** L'autofluorescence du fond de l'œil OD (A) et OS (B) a révélé une hypoautofluorescence des lésions observées sur les photos du fond de l'œil. Ces zones d'hypoautofluorescence correspondaient aux zones d'EPR et d'atrophie rétinienne externe. Aucune hyperautofluorescence n'a été observée OS.



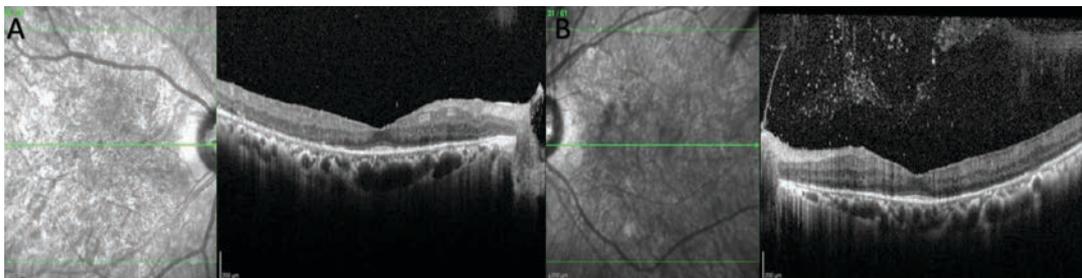
Une angiographie à la fluorescéine (AF) a été effectuée pour évaluer la gravité de la RD (fig. 3). L'AF a révélé une néovascularisation papillaire et une néovascularisation ailleurs dans la rétine accompagnées d'une importante diminution des capillaires et d'une mauvaise perfusion sanguine. Les lésions sous-rétiniennes jaunes blanchâtres observées à l'examen du fond de l'œil ont été décrites comme des défauts « en fenêtré » hyperfluorescents sur l'AF, secondaires à l'EPR et à l'atrophie rétinienne externe.

La tomographie par cohérence optique (TCO) de la macula (fig. 4) a révélé une atrophie rétinienne externe qui épargne la fovéa avec perte bilatérale de la zone ellipsoïde parafovéale, ce qui porte atteinte aux photorécepteurs parafovéaux. Les tests automatisés de champ visuel n'étaient pas fiables, mais ils ont révélé des défauts centraux OU.

**Figure 3 :** L'AF OD (A) et OS (B) a révélé une RDP OS accompagnée d'une néovascularisation ailleurs dans la rétine, de grandes zones de diminution des capillaires et d'une mauvaise perfusion sanguine. Les défauts « en fenêtré » ont été visualisés dans les zones des lésions sous-rétiniennes blanc jaunâtre, secondaires à l'EPR et à l'atrophie rétinienne externe.



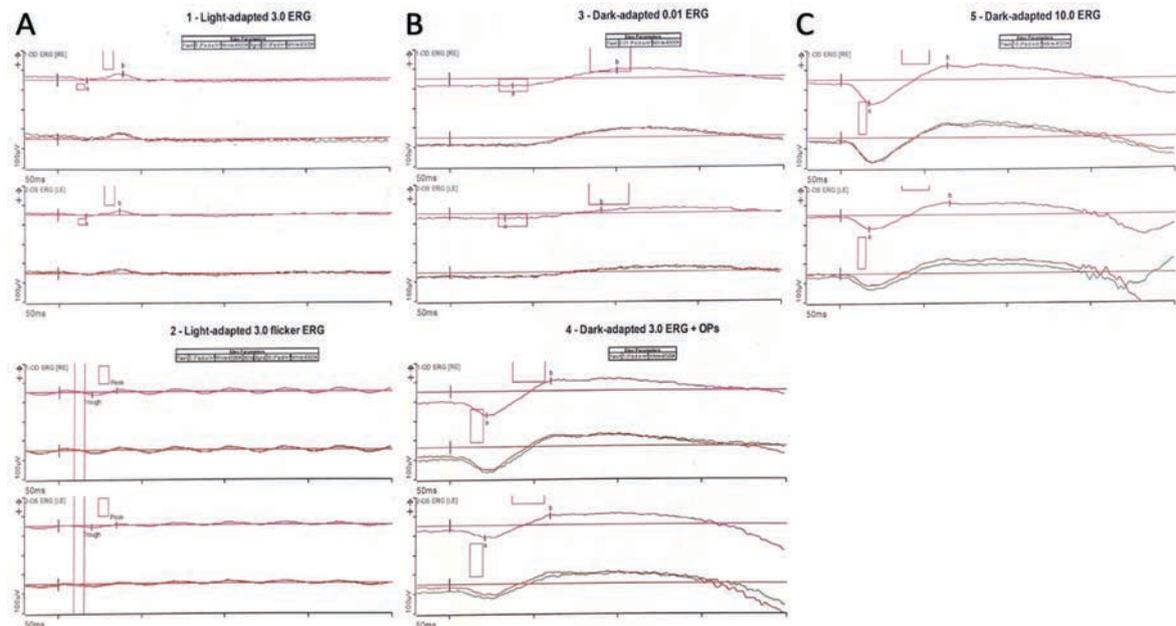
**Figure 4 :** La TCO de la macula OD (A) et OS (B) a révélé une atrophie rétinienne externe épargnant la fovéa ainsi qu'une perte de la zone ellipsoïde parafovéale OU. Une hémorragie du vitré de faible grade OS a aussi été observée.



D'après la présentation clinique des lésions sous-rétiniennes blanc jaunâtre bilatérales à l'examen du fond de l'œil et selon les résultats de l'autofluorescence du fond de l'œil, de l'AF et de la TCO indiquant une atrophie rétinienne externe diffuse, on a soupçonné une dystrophie rétinienne. Le patient a initialement nié toute plainte visuelle, mais après une série de questions supplémentaires, il a reconnu qu'il avait eu de la difficulté à conduire la nuit au cours des trois ou quatre années précédentes. Les diagnostics différentiels posés étaient une DCB, une RP, la maladie de Stargardt, la dystrophie des cônes, la cécité nocturne stationnaire congénitale, l'amaurose congénitale de Leber et la rétinopathie toxique à l'hydroxychloroquine. La rétinopathie toxique à l'hydroxychloroquine a été exclue en raison des antécédents médicamenteux du patient. Pour différencier les dystrophies rétinienne héréditaires, il a été recommandé de procéder à un électrorétinogramme (ERG) plein champ et à des tests génétiques.

L'ERG plein champ (fig. 5) a révélé une amplitude et une latence réduites des cônes, une amplitude et une latence normales des bâtonnets ainsi qu'une amplitude et une latence bâtonnets-cônes réduites. Des tests génétiques menés sur le groupe d'experts sur les troubles rétinienne héréditaires d'Invitae (société Invitae) ont révélé que le patient avait une mutation hétérozygote du gène tubuline tyrosine de type ligase 5 (TTLL5), qui est connu pour être associé à la DCB<sup>8</sup>.

**Figure 5 :** ERG plein champ OS. Comme le montrent les photorécepteurs des cônes, l'amplitude et la latence des cônes étaient réduites dans des conditions d'adaptation à la lumière (A). Comme le montrent les photorécepteurs des bâtonnets, l'amplitude et la latence des bâtonnets étaient normales, mais l'amplitude et la latence bâtonnets-cônes étaient réduites dans des conditions d'adaptation à la noirceur (B-C).



**DISCUSSION**

L'examen clinique et les tests complémentaires de la rétine ont confirmé le diagnostic de RDP OU. L'examen du fond de l'œil était ambigu pour tout type particulier de dystrophie rétinienne et les résultats de la TCO indiquaient une RP. Il est difficile de diagnostiquer des types particuliers de dystrophies rétiniennes en se fondant uniquement sur la présentation clinique; les tests génétiques jouent un rôle de plus en plus important dans la pratique clinique visant à faciliter le diagnostic de ces affections. L'ERG et le test génétique révélant la présence d'une mutation hétérozygote pathogène du gène *TTL5* ont mené au diagnostic de DCB. Chez l'homme, des études ont montré que le gène *TTL5* code pour une protéine qui est exprimée à la base du cil connecteur des bâtonnets et des cônes et dont la coloration est plus forte dans les cônes que dans les bâtonnets<sup>9</sup>. Par conséquent, les mutations du gène *TTL5* se retrouvent principalement dans les dystrophies rétiniennes avec atteinte des cônes et peuvent se présenter sous forme de dystrophie des cônes ou de DCB dont l'apparition se produit plus tard à l'âge adulte<sup>10</sup>.

La DCB est une dystrophie rétinienne héréditaire qui se manifeste par une dégénérescence du centre de la rétine et une perte progressive des photorécepteurs<sup>2</sup>. L'âge au moment où la DCB apparaît varie habituellement de l'adolescence au début de l'âge adulte, mais des cas d'apparition tardive à l'âge adulte ont été signalés<sup>11,12</sup>. La TCO de la DCB montre une atrophie rétinienne externe diffuse de la macula, ce qui entraîne une réduction importante de la vision centrale, et une atteinte de la couronne périphérique a été observée à des stades ultérieurs<sup>12</sup>. La TCO de la macula dans ce cas-ci a révélé que la fovéa était épargnée, ce qui est atypique dans la DCB, mais qu'on a déjà décrit dans une variété de dystrophies rétiniennes hétérogènes<sup>13</sup>. Bien que le mécanisme d'épargne fovéale dans ces dystrophies n'ait pas été élucidé, elle n'est pas propre à la maladie et peut s'observer chez des patients qui présentent une variante génétique plus légère ou des mutations hétérozygotes qui sont habituellement corrélées à un âge plus avancé d'apparition de l'affection et à un phénotype moins grave<sup>13</sup>. L'épargne fovéale a également expliqué pourquoi l'acuité visuelle du patient était meilleure malgré la DCB. L'asymétrie entre les deux yeux chez un patient atteint de DCB était également atypique. Lambertus et coll. ont découvert que l'asymétrie dans la maladie de Stargardt, une dystrophie rétinienne, était plus probable chez les patients dont la maladie est apparue plus tard et chez ceux qui ont une mutation génétique plus faible<sup>14</sup>. L'asymétrie observée dans notre cas de DCB est probablement liée à l'apparition plus tardive de sa maladie et à la mutation génétique hétérozygote. La RD du patient était aussi légèrement asymétrique et légèrement plus grave OS qu'OD. Des changements survenus dans la RD avant ou en même

temps que la dystrophie pourraient expliquer l'asymétrie. En raison de la documentation limitée sur la RD chez les patients qui ont une dystrophie rétinienne, il existe peu d'information sur la dystrophie rétinienne asymétrique chez les patients atteints d'une RD. Dans ce cas, le moment du début de chaque maladie est inconnu, de sorte qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée au sujet de la présentation asymétrique.

En général, la RD et les dystrophies rétinienne sont des affections courantes qui sont rarement concomitantes. On sait que la RD est négativement corrélée aux dystrophies rétinienne comme la RP<sup>3</sup>. Dans un sondage mené auprès de 55 patients atteints à la fois de RP et de DS (insulinodépendants et non insulinodépendants), Arden a constaté une absence totale de RD<sup>4</sup>. Même si l'échantillon était petit, tous les patients de l'étude souffraient de DS depuis longtemps. (durée moyenne de 19 et de 14,5 ans pour la DS insulinodépendante et la DS non insulinodépendante, respectivement). De même, dans une étude de cohorte basée sur la population à l'échelle nationale taiwanaise, Chen et coll. ont constaté que la RP était associée à un risque réduit de développer la RDP; toutefois, ce résultat était statistiquement non significatif en raison de la petite taille de l'échantillon<sup>5</sup>. De nombreuses études sur ce sujet reposent sur des échantillons de petite taille en raison du nombre limité de cas de RP et de RD concomitantes. À notre connaissance, il n'y a que de cas rares de RDP en présence de RP<sup>6</sup>.

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'effet protecteur des dystrophies rétinienne héréditaires comme celui de la RP contre la RD. L'hypoxie rétinienne est considérée comme le principal mécanisme sous-jacent du développement de la RD, et la présence d'atrophie rétinienne externe observée dans les dystrophies rétinienne héréditaires réduit la demande métabolique rétinienne et réduit le risque de développement de la RD<sup>4</sup>. C'est semblable aux avantages de la photocoagulation panrétinienne pour traiter les RD non prolifératives graves et les RDP. Une autre théorie suggère que la perte de photorécepteurs dans la RP et d'autres dystrophies rétinienne diminue la production de radicaux libres provenant de la glycolyse en raison d'une demande métabolique réduite. Ce mécanisme réduit le risque de développement de la RD puisque les radicaux libres jouent un rôle important dans le développement de la RD<sup>4</sup>. En résumé, la perte de photorécepteurs dans la RP entraîne une diminution de la demande métabolique rétinienne, une diminution du degré d'hypoxie rétinienne et une diminution de la production de radicaux libres. Il en résulte une protection contre le développement de la RD chez les patients qui ont une dystrophie rétinienne.

Contrairement à la RP, la DCB, beaucoup plus rare, a une prévalence environ 10 fois inférieure à celle de la RP et est habituellement plus graves que la RP en raison de l'atteinte précoce de la vision centrale<sup>2</sup>. De plus, dans la RP, comme dans les dystrophies bâtonnets-cônes, les bâtonnets sont touchés en premier, tandis que dans la DCB, ce sont les cônes qui sont touchés en premier. Malgré ces différences dans la séquence de la maladie, la RP et la DCB présentent des similitudes sur le plan de la dégénérescence progressive des photorécepteurs; sur le plan clinique, la RP et les DCB au stade avancé ne diffèrent pas beaucoup les uns des autres<sup>2</sup>. Il a également été proposé que les mutations génétiques qui causent habituellement la RP peuvent également mener à la DCB<sup>2</sup>. Sun et coll. ont démontré un lien possible entre le gène *TTL5* et la variante fonctionnelle du gène régulateur de la GTPase de la rétinite pigmentaire (RPGR). Selon eux, le gène *TTL5* pourrait être responsable de la glutamylation des mutations du gène RPGR et celui-ci serait une cause majeure de la RP<sup>7</sup>, ce qui indique que ces deux gènes peuvent contribuer au mécanisme de progression de la maladie.

Compte tenu des similitudes génétiques et physiologiques entre la RP et les DCB, la perte de photorécepteurs et l'atrophie rétinienne externe dans les DCB devraient réduire la demande métabolique rétinienne, ce qui ferait ensuite diminuer le degré d'hypoxie rétinienne. Par conséquent, comme la PR, la DCB devrait avoir un effet protecteur contre le développement et la progression de la RD. À notre connaissance, il n'existe aucune étude de cas attesté de RD et de DCB concomitantes.

Il faut souligner que le patient était infecté par le VIH, ce qui peut fausser le tableau clinique, car le VIH et le DM peuvent tous deux provoquer des changements vasculaires rétinienne. Des études ont montré que l'infection par le VIH peut aggraver la microvasculopathie rétinienne chez les patients atteints de DM<sup>15</sup> et que le fait d'amorcer un traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) peut ralentir la progression de la RD<sup>16</sup>. Dans ce cas, le patient souffrait de DS depuis plus de 20 ans et avait reçu un diagnostic de VIH environ 2 ans avant la présentation. Le TAHA avait été lancé plus d'un an avant sa visite à notre clinique de l'œil. L'infection par le VIH aurait pu contribuer à aggraver la RD du patient et à réduire l'effet protecteur de la DCB contre le développement de la RDP. Étant donné que le patient n'a pas été examiné avant et après son diagnostic de VIH et le début du traitement, le rôle potentiel du VIH dans le développement de la RD ne peut être déterminé. Toutefois, d'après les données antérieures, puisque le

patient avait commencé le TAHA plus d'un an avant la présentation, on aurait pu s'attendre à ce qu'il aide à stabiliser et à ralentir la progression de sa RD, comme on a démontré que le TAHA stabilise la progression de la rétinopathie trois mois après le début du traitement<sup>17</sup>.

Cette étude de cas décrivait un patient qui avait des antécédents de diabète incontrôlé et qui avait reçu un diagnostic de DCB. Malgré l'effet protecteur que la DCB pourrait avoir contre la RD, le patient a tout de même développé une RDP OU. C'est probablement en raison des antécédents du patient en matière de DS chronique non contrôlée, d'infection au VIH et d'apparition tardive de la DCB. Des recherches plus poussées sur la pathophysiologie du développement de la RD, en particulier chez les patients qui ont une dystrophie rétinienne, peuvent aider à déterminer les facteurs de risque particuliers de cette population de patients.

La gestion de la RDP dans ce cas demanderait des injections intravitréennes mensuelles de l'anti-VEGF dans les deux yeux. Le traitement de la rétine périphérique à la photocoagulation panrétinienne a été envisagé, mais il a été reporté en raison de la présence d'atrophie rétinienne dans le pôle postérieur et la périphérie médiane. L'ablation de la rétine périphérique était relativement contre-indiquée en raison de l'état compromis de la rétine centrale. Des recherches sont en cours sur des thérapies géniques qui pourraient avoir le potentiel de traiter les patients atteints de DCB<sup>18</sup>, mais il n'y a actuellement aucun traitement disponible pour arrêter la progression de la DCB ou rétablir la perte de vision causée par la DCB. Dans le cas des patients qui ont une perte de vision profonde due à des CRD, des services à la malvoyance (basse vision) et de travail social seraient nécessaires.

### CONCLUSION

On sait que l'hypoxie rétinienne provoque le développement et la progression de la RD. Semblable au mécanisme d'atrophie rétinienne externe décrit dans la RP, l'atrophie rétinienne externe dans la DCB devrait de la même manière réduire la demande métabolique et donc protéger contre le développement et la progression de la RD. À notre connaissance, il s'agit du premier cas signalé de RDP chez un patient atteint de DCB. Non seulement cette présentation est unique, mais il fait également ressortir la nécessité d'approfondir les recherches sur la pathophysiologie de la RD, en particulier chez les patients atteints d'une dystrophie rétinienne. ●

### AUTEUR CORRESPONDANT :

Keying Yan, OD, MS – Kyan200@outlook.com

### RÉFÉRENCES

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128(11):1580-1591.
2. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:7.
3. Sternberg P, Landers MB, Wolbarsht M. The negative coincidence of retinitis pigmentosa and proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1984;97(6):788-789.
4. Arden GB. The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa: implications for pathophysiology and possible treatment. *Br J Ophthalmol* 2001;85(3):366-370.
5. Chen YF, Chen HY, Lin CC, Chen MS, Chen PC, Wang JJ. Retinitis pigmentosa reduces the risk of proliferative diabetic retinopathy: a nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE* 2012;7(9):e45189.
6. Preethi S, Rajalakshmi AR. Proliferative diabetic retinopathy in typical retinitis pigmentosa. *BMJ Case Rep* 2015;bcr2014-208589.
7. Sun X, Park JH, Gumerson J, et al. Loss of RPGR glutamylation underlies the pathogenic mechanism of retinal dystrophy caused by TLL5 mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(21):E2925-E2934.
8. Bedoni N, Haer-Wigman L, Vaclavik V, et al. Mutations in the polyglutamylase gene TLL5, expressed in photoreceptor cells and spermatozoa, are associated with cone-rod degeneration and reduced male fertility. *Hum Mol Genet* 2016;25(20):4546-4555.
9. Sergouniotis PI, Chakarova C, Murphy C, et al. Biallelic variants in TLL5, encoding a tubulin glutamylyase, cause retinal dystrophy. *Am J Hum Genet* 2014;94(5):760-769.
10. Dias MS, Hamel CP, Meunier I, et al. Novel splice-site mutation in TLL5 causes cone dystrophy in a consanguineous family. *Mol Vis* 2017;23:131-139.
11. Krill AE, Deutman AF, Fishman M. The cone degenerations. *Doc Ophthalmol* 1973;35(1):1-80.
12. Sakuramoto H, Kuniyoshi K, Tsunoda K, Akahori M, Iwata T, Shimomura Y. Two siblings with late-onset cone-rod dystrophy and no visible macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1703-1711.
13. Bax NM, Valkenburg D, Lambertus S, et al. Foveal sparing in central retinal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(10):3456-3467.
14. Lambertus S, Bax NM, Groenewoud JM, et al. Asymmetric inter-eye progression in Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(15):6824-6830.
15. Adán A, Goday A, Ferrer J, Cabot J. Diabetic retinopathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990;15:109(6):744-745.
16. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Ciapparani V, Vullo V, Aiuti F. Anti-retroviral therapy and HIV-related retinal microangiopathy. *AIDS* 1997;11(15):1890-1891.
17. Kitagaki T, Sato T, Hirai J, et al. A case of proliferative diabetic retinopathy with HIV infection in which HAART possibly influenced the prognosis of visual function. *Case Rep Ophthalmol* 2016;7(3):239-244.
18. Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore AT, Michaelides M. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *Br J Ophthalmol* 2019;103(5):711-720.