

Dystrophie progressive des cônes : altérations électrophysiologiques chez les femmes transmettrices.

T. AMZALLAG, B. PUECH, J.C. HACHE, P. FRANÇOIS (Lille)

ABSTRACT :

Female carriers with progressive cone dystrophy.

The authors evaluated a family with X-linked progressive cone dystrophy and special attention was paid to female carriers. Twenty-four members of the family were examined. One generation II - male and five generation III - males were affected. Two generation II - females who, in each case had affected children, but who were asymptomatic, underwent electrophysiological evaluations. The electroretinograms were found to be subnormal in both patients with alterations of cone - mediated responses and color vision. The discovery of abnormalities in female carriers emphasized the necessity of systematically performing electroretinography, together with color vision testing and pedigree examination, when assessing so called sporadic cone dystrophy or in cases where the modes of inheritance are not clear.

Key words : Progressive cone dystrophy. X-linked inheritance. Electroretinography. Color vision.

RÉSUMÉ :

Dystrophie progressive des cônes : altérations électrophysiologiques chez les femmes transmettrices.

Les auteurs rapportent l'observation d'une famille atteinte de dystrophie des cônes dont le mode de transmission est récessif lié à l'X et s'intéressent plus particulièrement aux femmes conductrices. Vingt-quatre membres de cette famille ont pu être examinés. Un homme de la génération II et cinq hommes de la génération III sont atteints. Deux femmes de la génération II ayant chacune des enfants atteints mais réputés indemnes ont bénéficié d'un bilan électrophysiologique. Les électrorétinogrammes se sont avérés perturbés quant aux réponses liées aux cônes ainsi que la vision chromatique dans les deux cas. Les manifestations concernant les porteuses saines dans la littérature sont reprises. L'existence de signes chez ces femmes souligne l'intérêt de la pratique d'un électrorétinogramme systématique, associée à l'étude de la vision chromatique, dans le bilan familial des dystrophies des cônes sporadiques, ou de celles dont le mode de transmission est peu clair.

Mots clés : Dystrophie progressive des cônes. Hérité récessif lié au sexe. Électrorétinogramme. Vision des couleurs.

INTRODUCTION

La dystrophie des cônes est un cadre pathologique principalement défini par l'existence d'anomalies électrorétinographiques photopiques ainsi que de la vision des couleurs, dont

l'expressivité est variable. Si la plupart des cas sont sporadiques, le mode de transmission est le plus souvent dominant dans les formes familiales [1, 8, 9]. Des transmissions récessives autosomiques et plus récemment récessives liées au sexe [3, 5, 6, 10, 11, 12] ont également été rapportées.

Nous avons étudié une famille dont le propositus a été examiné il y a 25 ans [4] et considéré comme une forme sporadique jusqu'à ce que son neveu ait, à son tour, une baisse d'acuité visuelle. Le bilan familial pratiqué à l'aide de

Travail du Service d'Explorations fonctionnelles de la vision du C.H.R. de Lille (Pr Hache), hôpital B, 59037 Lille Cedex.

*Tirés à part : T. AMZALLAG, 4/13, résidence Dampierre, parc Saint-Maur, 59800 Lille.
Définitivement accepté le : 18 septembre 1990.*

techniques plus récentes nous a permis de compléter l'arbre généalogique et surtout de constater des altérations électrorétinographiques chez des femmes pouvant être considérées comme transmettrices de la maladie.

METHODE

Tous les membres de la famille ont été convoqués et 24 ont pu être examinés. Chacun d'entre eux a bénéficié, quand cela a été possible, outre d'un examen ophtalmologique clinique, de la réalisation d'un champ visuel central en périmétrie statique automatisée à l'aide du moniteur ophtalmologique selon une stratégie supra-liminaire à +4 décibels, 76 points étant testés à chaque fois, d'une étude de la vision des couleurs au test de Farnsworth type 100 hue ou au 15 hue, d'un électrorétinogramme en champ total avec stimulation en blanc, rouge, bleu, orangé et vert en ambiance photopique, ainsi qu'en orangé et bleu en ambiance scotopique après adaptation, enfin d'une angiographie fluorescéinique et de rétinoographies couleur.

CAS CLINIQUES

Cas n° 1 (patients II.3, fig. 1)

Homme né en 1942, examiné pour la première fois en 1964 pour une baisse d'acuité visuelle qui a débuté après l'âge de 15 ans. Son acuité est de 4/10 P5 à droite et 2/10 P8 à gauche après correction d'une myopie bilatérale de -7 dp. Les segments antérieurs sont normaux ainsi que le tonus oculaire, il n'existe pas de nystagmus. Au fond d'œil on constate une plage arrondie de remaniement de l'épithélium pigmentaire, assez ténue, bien délimitée, finement granuleuse, dans l'aire maculaire, centrée par la fovéola, bilatérale et relativement symétrique, mesurant 2 diamètres papillaires. La papille apparaît pâle par ailleurs, principalement au niveau des secteurs temporaux.

L'angiographie fluorescéinique montre une zone d'hyperfluorescence mouchetée d'apparition précoce, prédominant en paramaculaire ainsi qu'au niveau fovéal, plus marquée au niveau de l'œil gauche, paraissant légèrement plus étendue que ne le laissait supposer l'aspect du fond d'œil. Cette hyperfluorescence est paral-

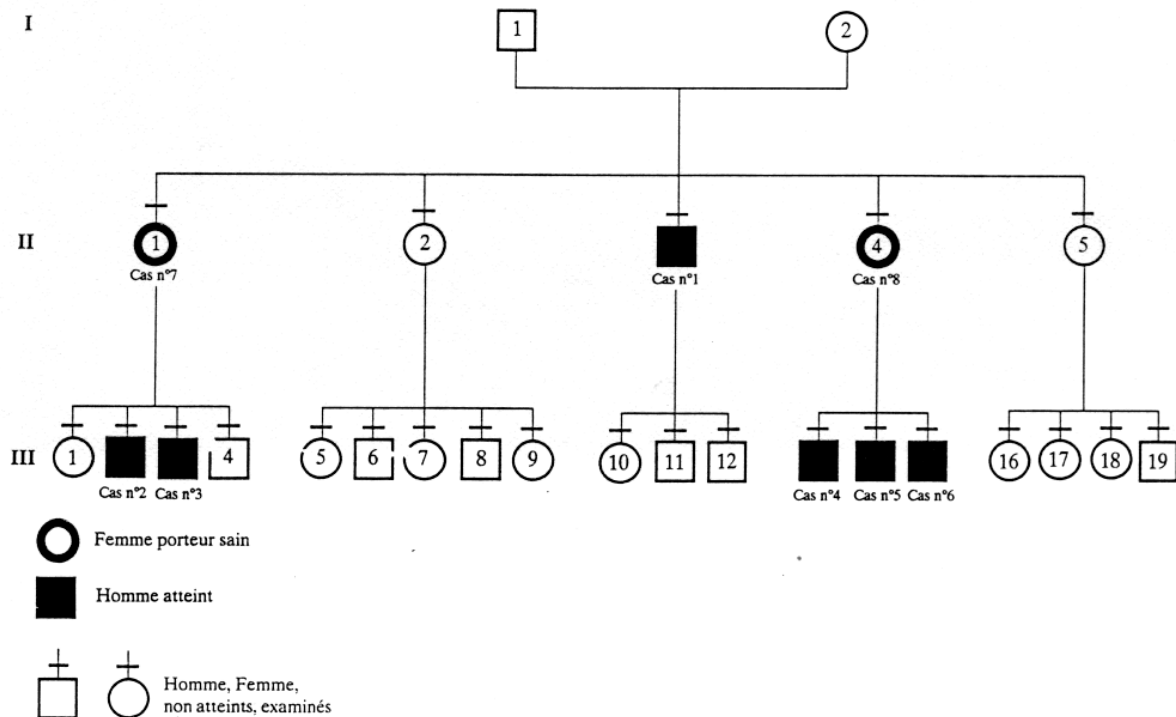


Fig. 1

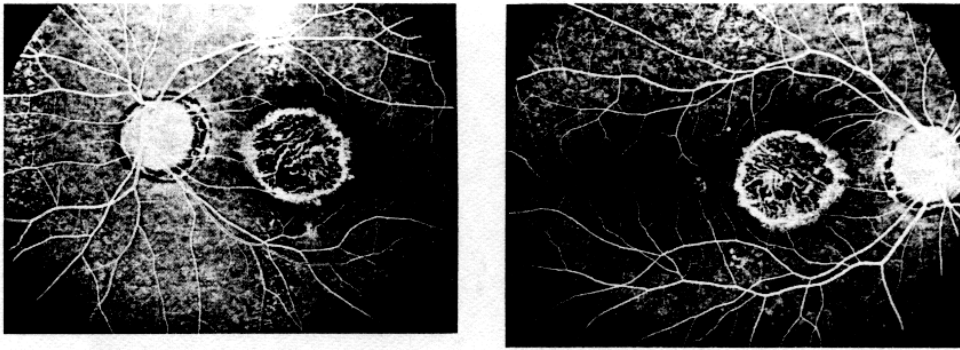


Fig. 2. – OD et OG. Cas n° 1 (II.3 sur l'arbre généalogique).

lèle à celle du fond choroïdien mais s'estompe de façon retardée. L'évolution dans le temps s'est faite vers une atrophie marquée de l'épithélium pigmentaire des aires maculaires (fig. 2).

L'étude du champ visuel indique un scotome central bilatéral marqué. La vision des couleurs au test de Farnsworth type 100 hue est altérée donnant une dyschromatopsie d'axe deutane.

L'électrorétinogramme montre des composantes photopiques diminuées en particulier au rouge.

L'acuité visuelle de ce patient a continué à décroître aboutissant à moins de 1/10 à l'âge de 32 ans, elle est stable depuis.

Cas n° 2 (patient III.2, fig. 1)

Neveu maternel du patient précédent, examiné pour la première fois en 1988 à l'âge de 18 ans. Son acuité visuelle est alors de 5/10 P3 à droite et 4/10 P4 à gauche après correction d'un astigmatisme myopique modéré. Les segments antérieurs sont normaux et il n'existe pas de nystagmus. Au fond d'œil on ne constate qu'une modification modérée du reflet foveolaire.

L'angiographie fluorescéinique ne retrouve que des modifications minimales de l'épithélium pigmentaire de l'aire maculaire sans image structurée.

Le champ visuel central présente un déficit profond périfovéal prenant à gauche un aspect annulaire, avec respect relatif du pic foveolaire surtout à droite. La vision des couleurs est altérée selon un axe rouge-vert. Les composantes de l'électrorétinogramme liées aux cônes sont quasi absentes alors que les composantes liées aux bâtonnets sont préservées (fig. 3). Un an plus tard l'acuité visuelle est descendue à 2/10 P5 des deux côtés.

Cas n° 3 (patient III.3, fig. 1)

Frère du patient précédent, examiné en 1989 à l'âge de 18 ans. Son acuité visuelle est de 6/10 P2 à droite et 7/10 P2 à gauche sans correction. L'étude du fond d'œil ne retrouve aucune anomalie maculaire.

Au champ visuel central il existe une diminution relative des seuils centraux liminaires avec scotomes relatifs périfovéolaires et préservation du pic foveolaire. Au 15 Hue désaturé on constate des anomalies d'axe deutane-tritan modérées. L'électrorétinogramme montre une diminution importante des réponses photopiques avec préservation totale des réponses scotopiques.

Cas n° 4 (patient III.13, fig. 1)

Neveu du patient n° 1, examiné en 1989 à l'âge de 18 ans. Son acuité visuelle est de 7/10 P2 à droite et 9/10 P2 à gauche après correction d'une myopie de -9 et -8,5 dioptries. L'examen du fond d'œil et l'angiographie fluorescéinique ne retrouvent que des signes modérés de choroïdose myopique, les maculas étant normales par ailleurs.

L'étude du champ visuel central indique des zones de déficit relatif périfovéolaires mal systématisées. L'électrorétinogramme montre une altération nette des composantes liées aux cônes avec une réduction importante des amplitudes. On retrouve, par ailleurs, une diminution modérée des composantes liées aux bâtonnets.

Cas n° 5 (patient III.14, fig. 1)

Frère du patient précédent, examiné en 1989 à l'âge de 16 ans. Son acuité visuelle est de 8/10 P2 des deux côtés après correction d'une

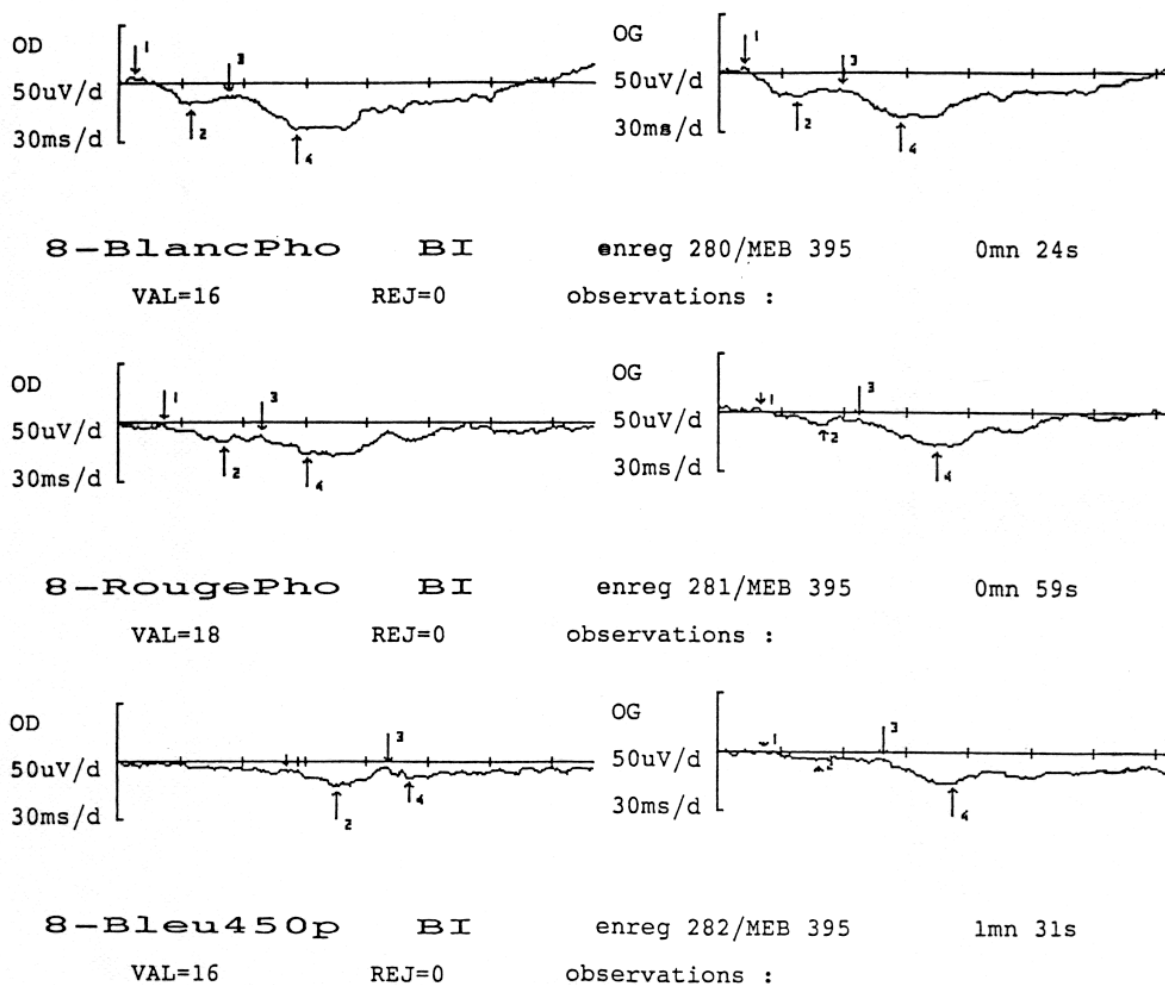


Fig. 3 a. - Cas n° 2 (III.2 sur l'arbre généalogique).

myopie de -8 et $-7,5$ dioptries. L'examen du fond d'œil et l'angiographie fluorescéinique ne retrouvent que des signes de choroïdose myopique.

Le champ visuel central présente surtout du côté droit des scotomes relatifs paracentraux peu nombreux. L'électrorétinogramme montre des composantes liées aux cônes nettement altérées. Les composantes liées aux bâtonnets sont normales.

Cas n° 6 (patient III.15, fig. 1)

Frère du patient précédent examiné en 1989 à l'âge de 14 ans. Son acuité visuelle est normale tant à droite qu'à gauche sans correction. Son fond d'œil est normal cliniquement et en angiographie fluorescéinique.

Le champ visuel central comporte de petites zones mineures de déficit relatif paracentrales. L'électrorétinogramme montre là encore une altération des composantes liées aux cônes.

Cas n° 7 (patient II.1, fig. 1)

Mère des patients 2 et 3, sœur du patient 1 ; examinée en 1964 son examen était alors considéré comme normal. Elle est revue en 1989 à l'âge de 50 ans et son acuité visuelle est de 8/10 P2 sans correction de loin, des deux côtés. Son fond d'œil ne présente aucune anomalie.

La vision des couleurs est altérée au 100 Hue mais sans axe défini. L'électrorétinogramme (fig. 4) montre une réduction des composantes liées aux cônes avec des composantes liées aux bâtonnets normales.

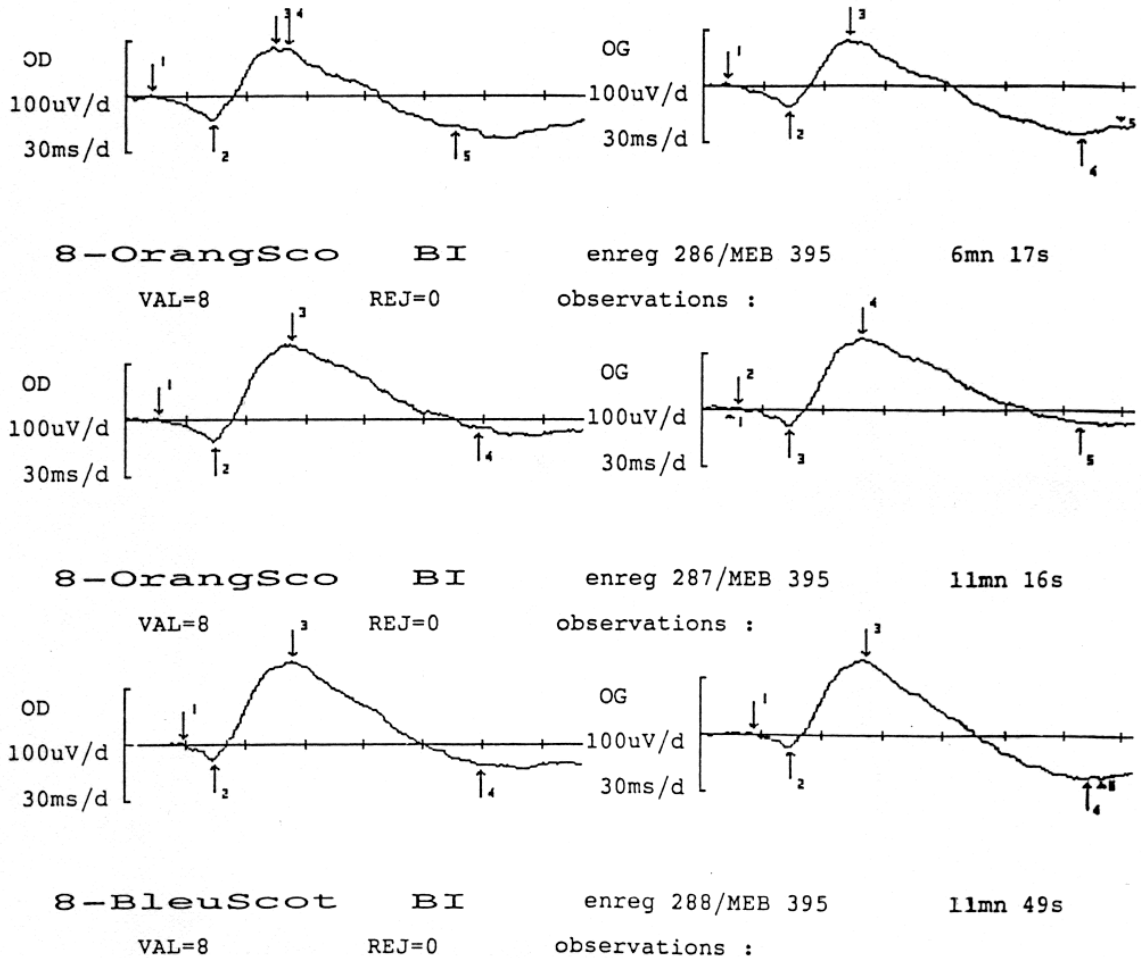


Fig. 3 b. - Cas n° 2 (III.2 sur l'arbre généalogique).

Cas n° 8 (patient II.4, fig. 1)

Mère des patients 4, 5 et 6, sœur du patient 1, examinée en 1989 à l'âge de 45 ans. Son acuité visuelle est normale sans correction de loin.

La vision des couleurs est altérée au 100 Hue, sans axe défini. Le champ visuel central est normal et l'électrorétinogramme montre des altérations nettes des composantes liées aux cônes mais moins importantes que celles présentées par la patiente 7.

Quatorze autres membres de la génération III ont été examinés et se sont avérés indemnes ainsi que 2 autres membres féminins de la génération II.

COMMENTAIRES

L'électrorétinogramme comporte classiquement dans la dystrophie progressive des cônes

une atteinte importante des composantes liées aux cônes. Elle se traduit par une réponse au blanc faible en ambiance diurne, la réponse aux stimulations colorées étant absente ou extrêmement réduite (fig. 3). Les réponses liées aux bâtonnets sont habituellement préservées, du moins au début de la maladie.

Parmi les 24 membres de la famille que nous avons examinés, 6 patients étaient atteints et 2 patientes présentaient des anomalies électrorétinographiques isolées et des anomalies mal systématisées de la vision des couleurs.

L'importance du suivi du patient 1 et de sa famille dans l'établissement du diagnostic complet est particulièrement évidente dans cette étude puisqu'il a fallu attendre 24 ans pour qu'apparaisse un second cas. Ce fait est à retenir pour éviter une classification trop rapide des

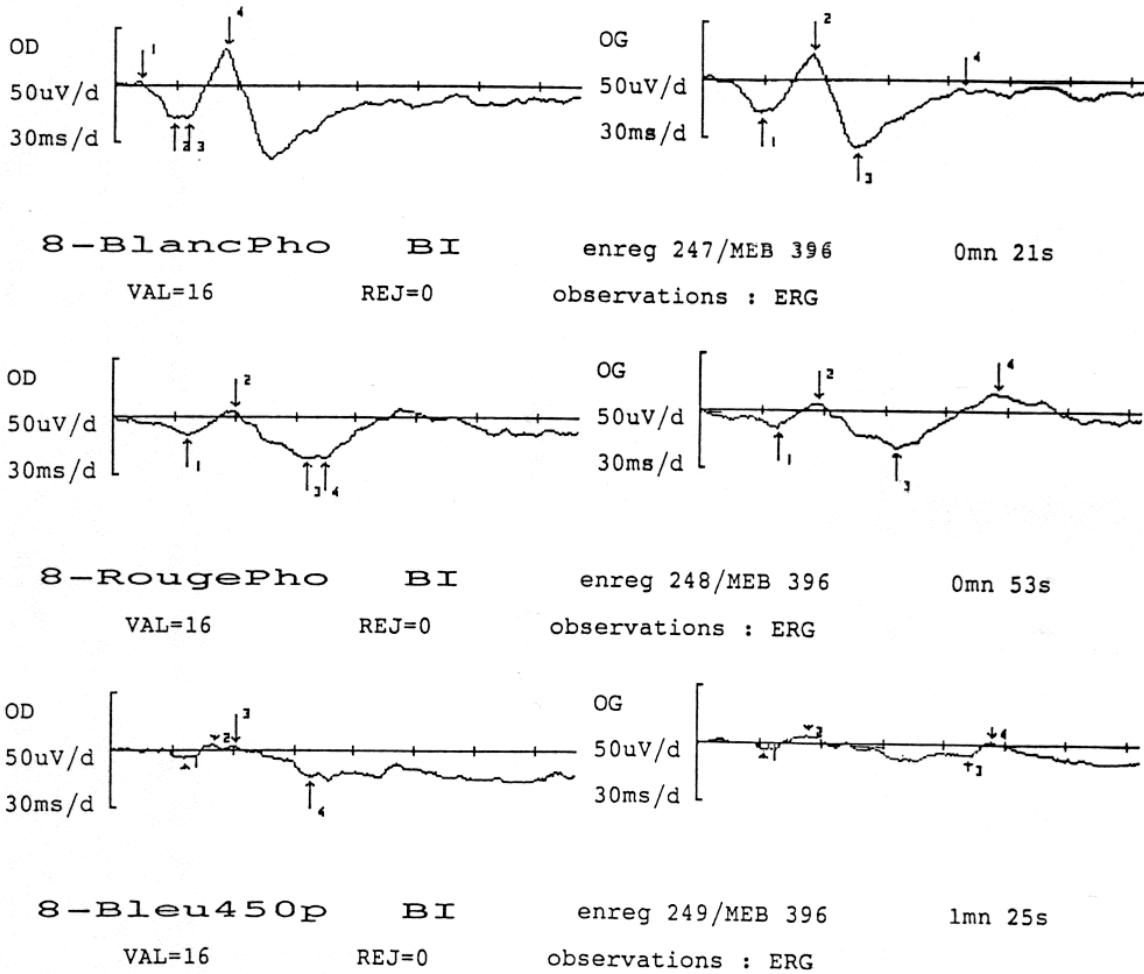


Fig. 4 a. - Cas n° 7 (II.1 sur l'arbre généalogique).

formes sporadiques et le conseil génétique qui en découle.

L'étude de ces observations appelle quelques remarques. Tout d'abord l'expressivité intra-familiale est variable. En effet, le patient 1 présente une forme relativement habituelle de dystrophie des cônes avec ses altérations cliniques et électrophysiologiques et son évolution. Il n'en va pas de même du patient 2 dont le fond d'œil est quasi normal alors qu'il existe une altération déjà avancée de l'acuité visuelle, une évolution rapide de la maladie et des altérations de la vision chromatique et de l'ERG typiques (fig. 3). Aucun des patients ne présente l'aspect classique en œil de bœuf parfois rencontré dans la maladie, le cas 1 est le seul à comporter des modifications maculaires évoluées, sous forme d'un fin remaniement pigmenté maculaire bien circonscrit évoluant vers l'atrophie et sans préservation fovéolaire. Parmi les autres membres

atteints de la famille nous n'avons retrouvé aucune anomalie du fond d'œil tant en ophtalmoscopie qu'en angiographie. En ce qui concerne les patients 3, 4, 5 et 6, ils peuvent être considérés comme des formes débutantes de la maladie. En effet, les examens complémentaires sont altérés dans tous les cas alors que les baisses d'acuité visuelle sont variables et les fonds d'yeux tous normaux concernant la dystrophie des cônes.

Les patients 1, 4 et 5 sont porteurs d'une myopie notable, ce qui rend plus délicate l'interprétation des baisses d'acuité visuelle, des modifications maculaires et papillaires, des champs visuels et des ERG. En effet, les altérations des réponses photopiques dans la choroïdose myopique sont connues depuis longtemps [7]. Il est indispensable de s'aider du contexte familial et d'une analyse approfondie des autres éléments cliniques et para-cliniques pour poser le diagnostic.

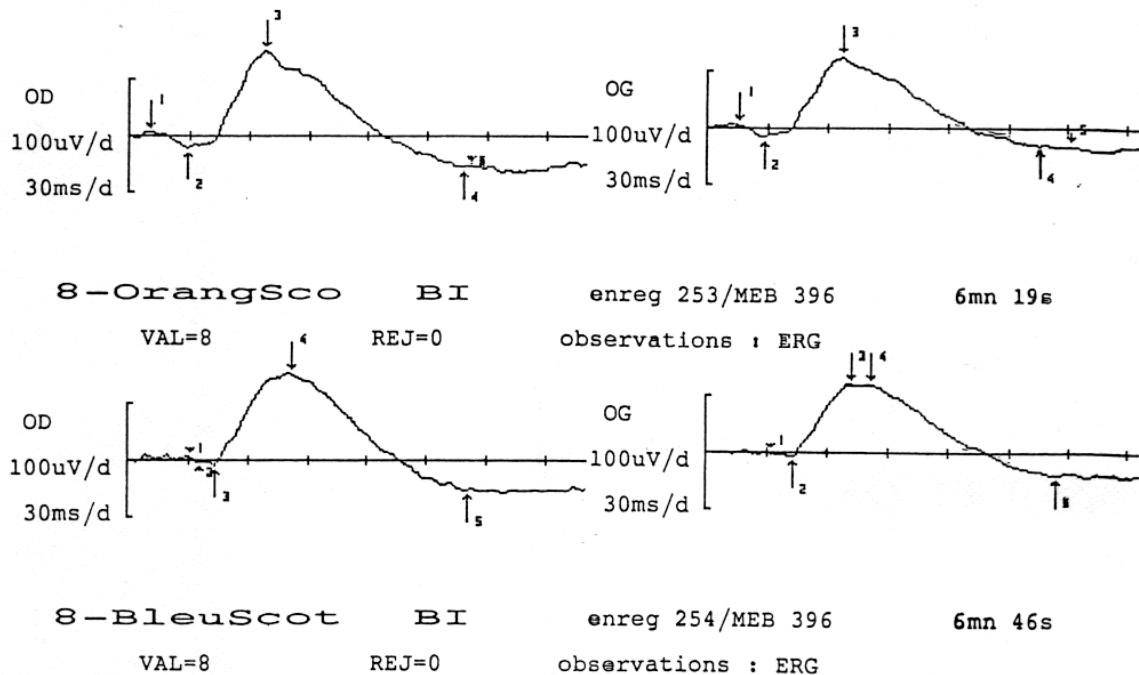


Fig. 4 b. - Cas n° 7 (II.1 sur l'arbre généalogique).

L'étude des champs visuels centraux a montré des déficits périfovéolaires évoluant dans le cas n° 1 vers un scotome central profond. Les autres patients conservent encore un pic fovéolaire de plus ou moins bonne qualité. Le choix d'une stratégie supra-liminaires à +4 db nous a évidemment privé du repérage de l'apparition de zones de déficit peu importantes.

La vision des couleurs est altérée de façon marquée selon un axe deutane dans les formes évoluées (cas 1 et 2), et selon un axe deutantritan dans les formes débutantes.

Tous les patients exprimant la maladie sont des hommes. On retrouve pour les patientes 7 et 8 des anomalies du tracé ERG ainsi qu'un trouble modéré de la vision chromatique. Le reste des paramètres cliniques et para-cliniques est normal mais nous ne pouvons exclure que l'acuité visuelle puisse s'altérer plus tard comme cela a été décrit [8, 9]. En attendant l'évolution de la maladie, et considérant l'âge de ces patientes, force est de constater que le mode de transmission paraît être récessif lié à l'X et non dominant autosomique comme c'est le plus souvent le cas pour les formes héréditaires de dystrophie des cônes.

Ces patientes 7 et 8, transmettrices de la maladie, présentent toutes deux des anomalies significatives du fonctionnement des cônes sans

gène fonctionnelle. Il sera intéressant dans l'avenir de surveiller le tracé électrorétinographique de la patiente III.10 (fig. 1) afin de rechercher des signes d'atteinte éventuelle des cônes. Nous n'avons pas retrouvé une bonne corrélation entre l'âge des patientes, l'importance de la baisse d'acuité visuelle et la diminution des amplitudes des composantes liées aux cônes. La patiente 7 (fig. 4), porteuse saine, présente une altération des composantes liées aux cônes comparable en amplitude à celle du patient 6.

Dans les deux cas il existe une mauvaise discrimination chromatique mais nous n'avons pas retrouvé d'axe défini.

DISCUSSION

Fleischman et O'Donnell [3] décrivent en 1981 une famille de dystrophie des cônes récessive liée au sexe très probable sous le titre d'achromatopsie incomplète liée au sexe. En effet les caractéristiques cliniques, en particulier les modifications du fond d'œil des sujets atteints et l'évolution de la maladie, évoquent plutôt la dystrophie des cônes. Parmi les 7 femmes porteuses saines de la maladie, 3 sont myopes unilatérales fortes, et certaines présen-

tent des modifications du fond d'œil dont des aspects mouchetés maculaires, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Il existe même pour deux patientes un effet fenêtre maculaire en angiographie. Les acuités visuelles et la vision des couleurs sont normales et les trois examens électrorétinographiques pratiqués montrent une diminution modérée des réponses photopiques.

Deux autres familles ont été rapportées par Pinckers en 1982 [10], les porteuses saines présentent une vision chromatique normale ou modérément altérée et un ERG photopique normal ou légèrement diminué. Ils retrouvent également chez certaines porteuses une myopie forte unilatérale.

Heckenlively et Weleber [5] rapportent, en 1986, deux familles dont l'atteinte se différencie de la nôtre par l'existence, chez les hommes atteints, d'un reflet rétinien doré-verdâtre au niveau de l'épithélium pigmentaire, ainsi que d'un phénomène de Mizuo-Nakamura après 3 heures d'obscurité chez 3 des patients. Nous n'avons pas effectué la recherche de ce phénomène chez nos patients. Les auteurs retrouvent une altération modérée du tracé ERG photopique chez une femme porteuse. Ils font état de myopies importantes chez certains sujets atteints.

Jacobson et coll. [6] ont rapporté récemment une famille comprenant 6 porteuses saines sur 3 générations. Deux présentent des modifications du fond d'œil sous forme de maculas granuleuses, deux ont une dyschromatopsie d'axe deutran-tritan et une seule des anomalies des composantes liées aux cônes à l'ERG. Là encore la plupart des hommes atteints sont myopes de façon modérée.

Dans notre étude, sur 6 patients atteints 3 sont porteurs d'une myopie bilatérale supérieure ou égale à - 7 dioptries ce qui confirme la tendance de la littérature concernant ce mode de transmission de la dystrophie des cônes. Par contre, nous n'avons pas constaté de myopie forte unilatérale chez les femmes porteuses saines de l'affection.

L'atteinte photopique du tracé électrorétinographique chez les deux conductrices obligatoires nous semble être un fait important dans la mesure où il signifie que cet examen, associé à une étude fine de la vision des couleurs, peut permettre de retrouver un marqueur du portage. Nous ne sommes pas en mesure d'évaluer ce marqueur car si nos deux patientes transmettrices présentent des anomalies des réponses liées aux cônes, leur nombre est peu important et les autres auteurs ne rapportent de telles

anomalies que chez une partie de leurs patientes.

L'existence de ce marqueur confirme pour la dystrophie des cônes ce que nous connaissions déjà pour d'autres maladies ophtalmologiques transmises selon le mode récessif lié à l'X telles que la choroïdémie, la rétinite pigmentaire liée au sexe ou la dyschromatopsie congénitale liée à l'X, à savoir que l'on peut retrouver des signes cliniques ou électrophysiologiques de portage chez les conductrices.

Ces résultats soulignent par ailleurs la place importante de l'électrorétinogramme et de l'étude de la vision des couleurs dans la définition de la dystrophie progressive des cônes et dans le bilan familial systématique, principalement dans les formes sporadiques de la maladie ou quand seuls des hommes sont atteints, et donc son rôle dans la formulation d'un conseil génétique.

RÉFÉRENCES

- [1] BERSON E.L., GOURAS P., GUNKEL R.D. - Progressive cone degeneration, dominantly inherited. *Arch Ophthalmol*, 1968, 80, 77.
- [2] BONNET P., HUGONNIER R. - Dégénérescence maculaire familiale progressive étudiée sur 4 générations. *Ann Ocul*, 1947, 180, 247.
- [3] FLEISCHMAN J.A., O'DONELL F.E. - Congenital X-linked incomplete achromatopsia. *Arch Ophthalmol*, 1981, 99, 468-472.
- [4] FRANÇOIS P., BONNET M. - La macula. Rapport de la Soc. Française d'Ophthalmol., Masson, Paris, 1976.
- [5] HECKENLIVELY J.R., WELEBER R.G. - X-linked recessive cone dystrophy with tapetal-like sheen. A newly recognized entity with Mizuo-Nakamura phenomenon. *Arch Ophthalmol*, 1986, 104, 1322-1328.
- [6] JACOBSON D.M., THOMSON H.S., BARTLEY J.A. - X-linked progressive cone dystrophy. Clinical characteristics of affected males and female carriers. *Ophthalmology*, 1989, 96, 885-895.
- [7] JAYLE E., BOYER R.L. - Les données de l'électrorétinographie dynamique dans la myopie. In: Symposium Luňakovice. *Acta Fac Méd Univ Brun*, 1959, 4, 263-272.
- [8] KRILL A.E., DEUTMAN A.F. - Dominant macular degenerations. The cone dystrophies. *Am J Ophthalmol*, 1972, 73, 352.
- [9] KRILL A.E., DEUTMAN A.F., FISHMAN M. - The cone degenerations. *Doc Ophthalmol*, 1973, 35, 1-80.
- [10] PINCKERS A. - X-linked progressive cone dystrophy. *Doc Ophthalmol Proc Ser*, 1982, 33, 399-403.
- [11] PINCKERS A., DEUTMAN A.F. - X-linked cone dystrophy. An overlooked diagnosis. *Int Ophthalmol*, 1987, 10, 241-243.
- [12] VERDOORN C., PINCKERS A. - X-linked cone dystrophy. *Doc Ophthalmol*, 1988, 70, 195-198.