

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Quid de la RFM ? (Rétinopathie Froissée de Martinique)

RÉSUMÉ : La rétinopathie froissée de Martinique (RFM) a été décrite pour la première fois en Martinique, une île située dans les Caraïbes. Sa description repose sur l'examen de 17 malades qui appartiennent à 6 générations de 3 familles partageant un ancêtre commun. L'aspect singulier froissé de l'épithélium pigmentaire, présent dès le début de la maladie et visible à l'examen clinique, en angiographie et en *optical coherence tomography* (OCT) permet le diagnostic précoce de l'affection. De sa découverte fortuite au début en l'absence de signe fonctionnel, la RFM s'aggrave progressivement, et peut conduire à une malvoyance causée par la survenue de complications hémorragiques en rapport avec une néovascularisation choroïdienne, une vasculopathie polypoidale ou une atrophie des pôles postérieurs. La transmission de la RFM est autosomique dominante. La RFM est associée à une mutation du gène « *mitogen-activated protein kinase activated protein kinase 3* » (MAPKAPK3).



**A. JEAN-CHARLES¹, H. MERLE¹,
S.-Y. COHEN^{2, 3}, I. MEUNIER⁴**

¹ Service d'Ophtalmologie,
CHU de Martinique, FORT-DE-FRANCE,

² Centre ophtalmologique d'imagerie
et de laser, PARIS,

³ Service d'Ophtalmologie,
CHU de Créteil, Université Paris-Est,
CRÉTEIL,

⁴ Centre national de référence des
maladies sensorielles génétiques,
MONTPELLIER.

La rétinopathie froissée est une dystrophie rétinienne unique, qui a été décrite pour la première fois en Martinique, une île et un département français d'outre-mer des petites Antilles situées dans les Caraïbes [1, 2, 5]. La RFM est une affection de l'épithélium pigmentaire autosomique dominante. Son identification clinique repose sur l'examen de plus de 40 membres appartenant à 6 générations de 3 familles originaires de la Martinique et qui partageaient un ancêtre commun. La mise en évidence de la maladie chez 17 patients et 5 années de suivi ont permis une description de la sémiologie en fonction de l'évolution de la maladie.

Les premiers signes de la RFM semblent apparaître vers la troisième décennie. L'atteinte est toujours bilatérale. Au début, il n'existe pas de signes fonctionnels. Les premiers signes de la RFM se traduisent par l'apparition

d'un réseau de lignes blanchâtres situées en temporal de la fovea ou dans la région inter papillo-maculaire (*fig. 1*). L'*optical coherence tomography* (OCT) permet alors de mettre en évidence de façon diffuse un aspect festonné de l'épithélium pigmentaire (EP) de la rétine. Plus avancée, la RFM se manifeste par une extension des lésions à la moyenne périphérie. Le réseau est nettement visible en ophtalmoscopie reproduisant un aspect de terre séchée (*fig. 2*). Les lignes blanchâtres apparaissent hyperfluorescentes sur les clichés en autofluorescence (*fig. 3*). L'angiographie à la fluorescéine montre un réseau hyperfluorescent qui confère à la rétine un aspect de peau de crocodile (*fig. 4*). Le réseau constitué des plis de l'EP apparaît également à l'angiographie au vert d'indocyanine, mais de façon moins intense et au cours des séquences tardives. L'OCT confirme l'aspect froissé de l'EP à l'origine des lignes blanchâtres.

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

La couche nucléaire externe est irrégulière mais la rétine interne est épargnée (**fig. 5**). Les complications sont observées chez les malades les plus âgés. Elles consistent en des lésions polypoïdales, parfois révélatrices de la maladie lors de la survenue de saignements sous rétiniens ou sous l'EP (**fig. 6**). Des lésions atrophiques hypoautofluorescentes de l'EP, de la choriocapillaire et de la rétine externe sont également observées (**fig. 7**). Ces complications sont localisées aux pôles postérieurs ainsi qu'en périphérie de la rétine et ne peuvent être enrayerées par les traitements lasers ou intravitréens antiangiogéniques. Parmi les 17 malades : une patiente de 20 ans et porteuse de la mutation est asymptomatique sur le plan fonctionnel et anatomique, trois patients âgés de moins de 40 ans sont asymptomatiques avec des lésions localisées aux pôles postérieurs, 4 patients âgés de 40 à 50 ans sont asymptomatiques avec des lésions étendues au-delà du pôle postérieur, 9 des 17 malades sont âgés de 40 à 87 ans et ont une forme compliquée. Pour 6 d'entre eux, il s'agit de saignements sous rétiniens en rapport avec une vasculopathie polypoïdale (dont 3 sont bilatérales) et pour 3 malades, nous avons pu observer une évolution atrophique et pigmentée centrifuge dépassant les vaisseaux

temporaux réalisant un aspect de pseudo-rétinopathie pigmentaire (**fig. 8**).

La diminution de l'acuité visuelle survient de façon brutale lors d'une complication vasculaire ou s'installe de façon progressive en rapport avec l'atrophie. La RFM peut conduire à la cécité, comme observée chez la patiente la plus âgée. En dehors des complications, le relevé du champ visuel est normal. Les amplitudes à l'électro-oculographie et l'électro-rétinographie sont inférieures à la normale suggérant un dysfonctionnement majeur de l'EP.

La RFM se transmet sur un mode autosomique dominant à travers la descendance de 3 sœurs. Le séquençage de l'exome a permis d'identifier la mutation causale située sur l'exon 8 du « *mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 3* » (MAPKAPK3) [3]. Ce gène, jamais associé à une autre maladie est localisé sur le chromosome 3. Il est impliqué dans la réponse au stress cellulaire dans la voie de la p38 « *mitogen-activated protein kinase* » et serait à l'origine du dysfonctionnement de la membrane de Bruch conduisant à son amincissement et à la survenue des lésions exsudatives. Tous les malades sont porteurs de la mutation. Tous les sujets sains ne portent pas la mutation, à l'exception

d'un sujet âgé de 21 ans et actuellement asymptomatique.

Un patient est homozygote et présente une forme bilatérale, sévère et exsudative liée à une vasculopathie polypoïdale récidivante [4].

La RFM est une dystrophie rétinienne autosomique dominante principalement caractérisée sur le plan clinique par un réseau de lignes blanchâtres au sein de l'EP, conférant à la rétine un aspect de terre desséchée et craquelée, en rapport avec une irrégularité de l'épaisseur de la membrane de Bruch et un aspect froissé de l'EP. La RFM est rare,

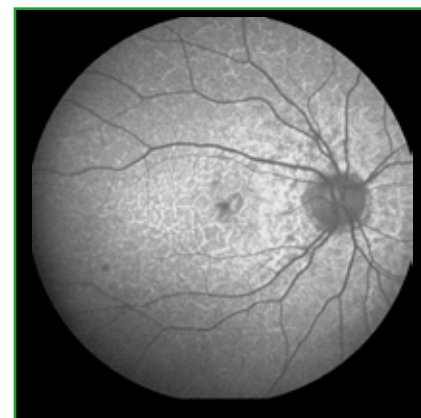


Fig. 3 : Autofluorescence de l'œil droit. Hyperautofluorescence du réseau de lignes étendues au pôle postérieur.

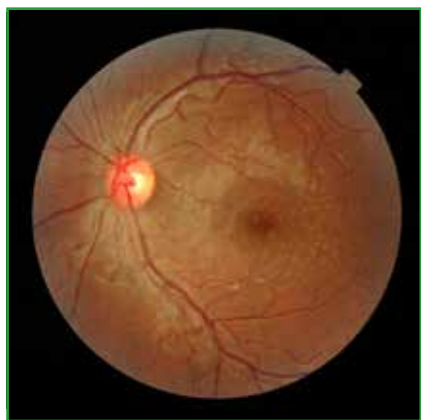


Fig. 1 : Rétinographie de l'œil gauche. Forme débutante, réseau de lignes blanchâtres en temporal de la macula.



Fig. 2 : Rétinographie panoramique de l'œil droit. Forme typique avec réseau de lignes en « terre sèche » étendu jusqu'en périphérie.

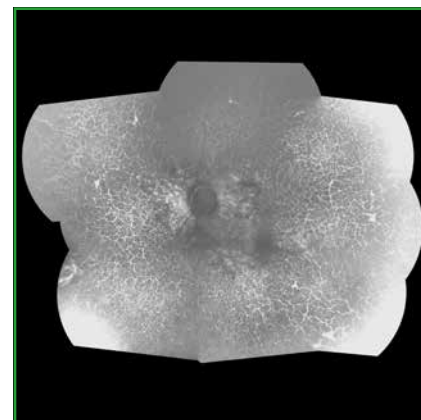


Fig. 4 : Angiographie fluorescéinique de l'œil gauche. Montage panoramique temps tardifs aspect en « peau de crocodile ».



Fig. 5 : OCT de l'œil droit : Aspect « froissé » de l'épithélium pigmentaire avec irrégularité de la nucléaire externe mais pas d'atteinte de la rétine interne.

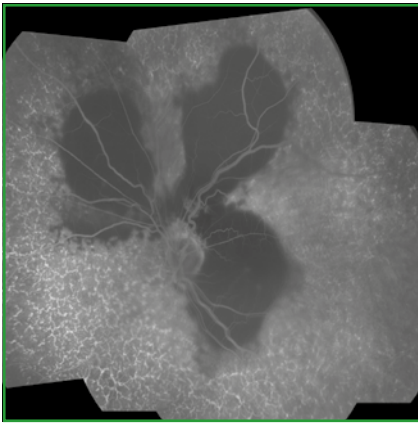


Fig. 6 : Angiographie fluorescéinique de l'œil gauche. Montage panoramique, effet masque des hémorragies sous rétiniennes compliquant des lésions polypoidales.



Fig. 7 : Rétinographie de l'œil gauche. Forme atrophique à extension progressive.

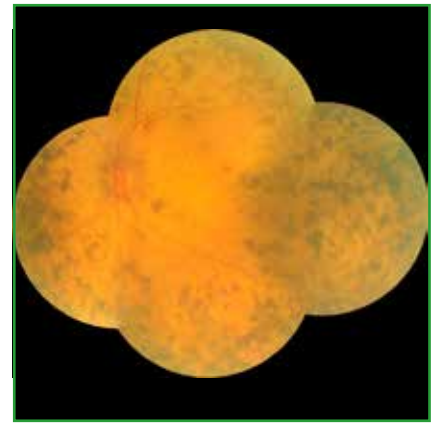


Fig. 8 : Rétinographie de l'œil gauche. Montage panoramique, forme atrophique avec raréfaction des plis et aspect de pseudo-rétinopathie pigmentaire.

mais se distingue des autres dystrophies par une expression clinique originale et un aspect en OCT caractéristique. L'évolution est très préoccupante, surtout pour les plus jeunes qui sont exposés à la survenue des complications. Chaque membre de la famille doit être informé et connaître les symptômes qui nécessitent un examen oculaire rapide. La RFM doit être évoquée chez tous les patients d'origine antillaise et qui présentent des signes de dystrophie rétinienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. JEAN-CHARLES A, COHEN SY, MERLE H *et al.* Martinique (West-Indies) crinkled retinal pigment epitheliopathy: clinical description. *Retina*, 2013;33:1041-1048.
2. AGARWAL A. Martinique crinkled retinal pigment epitheliopathy. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases*, 2011:358-359.
3. MEUNIER I, LENAERS G, BOCQUET B *et al.* A dominant mutation in MAPKAPK3, an actor of p38 signaling pathway, causes a new retinal dystrophy involv-

ing Bruch's membrane and retinal pigment epithelium. *Hum Mol Genet*, 2016;25:916-926.

4. JEAN-CHARLES A, MERLE H, AUDO I *et al.* Martinique Crinkled Retinal Pigment Epitheliopathy. Clinical Stages and Pathophysiologic Insights. *Ophthalmology*, 2016;123:2196-2204.
5. FREUND B. Martinique crinkled retinal pigment epitheliopathy. *The Retinal Atlas*. 2016:126.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.