

I Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Les dystrophies maculaires

RÉSUMÉ: Les dystrophies maculaires héréditaires sont rares (deux fois moins fréquentes que les rétinites pigmentaires) mais restent sévères par l'atteinte précoce de la fonction visuelle centrale, exceptée les dystrophies vitelliformes. La maculopathie de Stargardt est la principale maculopathie de transmission autosomique récessive touchant le plus souvent un jeune enfant qui perdra rapidement sa vision centrale, mais pourra suivre une scolarité aménagée (temps additionnel, utilisation de l'ordinateur, de la tablette, cours en support numérique).

Les dystrophies des cônes sont plus rares et de diagnostic difficile au stade précoce avec une ERG grand champ dans les limites de la normale y compris pour les réponses issues des cônes ; une myopie forte est fréquente en cas de transmission liée à l'X.

Point essentiel, il n'y a aucune indication à pratiquer une angiographie en cas de suspicion de dystrophie maculaire héréditaire (ou de rétinite pigmentaire) en l'absence de complications néovasculaires.



J. BOULHIC¹, **B. BOCQUET**¹,
S. DEFOORT-DHELLEMES²,
F. AHARCHI¹, **M. BELTRAN**¹,
I. AUO³, **I. MEUNIER**¹.

¹ Centre National de référence Maladies Rares, Affections sensorielles génétiques, MONTPELLIER.

² Service d'Ophtalmologie et d'explorations fonctionnelles, Centre national de Compétence Maladies rares, CHU, LILLE,

³ Centre national de référence Maladies rares, Centre REFERET, Institut de la vision, Hôpital des 15-20, PARIS.

Ces trois structures sont membres de la filière nationale Sensgène et/ou de la filière européenne ERN-EYE qui fédèrent les centres ophtalmologiques Maladies Rares.

Les dystrophies maculaires héréditaires sont moins fréquentes que les rétinites pigmentaires et regroupent des entités très différentes, certaines étant mieux connues telles la maladie de Stargardt et la maladie de Best, d'autres probablement sous-estimées de part les difficultés diagnostiques notamment les dystrophies des cônes et les dystrophies mitochondriales.

En l'absence d'histoire familiale, l'hypothèse héréditaire est à considérer devant toute pathologie bilatérale symétrique (excepté les dystrophies vitelliformes), après avoir éliminé une cause inflammatoire, toxique ou dégénérative.

Les patients rapportent une baisse d'acuité visuelle, une photophobie variable, un scotome. Il n'y a pas d'héméralopie (à distinguer d'une lenteur d'adaptation aux variations de luminosité) et le champ visuel périphérique est respecté. Attention, si le patient est photophobe, l'examen du champ visuel peut être faussé par l'éblouissement généré par la lumière de la coupole. Dans ce cas, le champ visuel pourra être réalisé ou refait en ambiance mésopique.

On sépare sur la base de l'imagerie en autofluorescence les dystrophies maculaires (**fig. 1**):

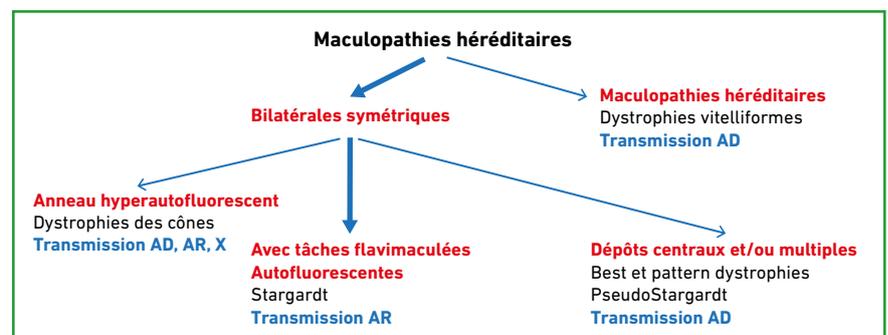


Fig. 1: Arbre diagnostique simplifié des maculopathies héréditaires. AD : autosomique dominant, AR : autosomique récessif, X : transmission liée à l'X.

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

– avec lésions hyperautofluorescentes i.e la maculopathie de Stargardt, les dystrophies vitelliformes, les pseudo-Stargardt, la *malattia leventinese*;
 – sans lésions hyperautofluorescentes i.e. les dystrophies des cônes, le rétinosischisis juvénile.

Le pronostic de ces maculopathies est plutôt réservé en dehors de la maladie de Best et des dystrophies pseudovitelliformes où le patient garde le plus souvent une acuité visuelle de plus de 5/10^e sur au moins un œil.

Maculopathie de Stargardt

C'est la plus fréquente des maculopathies héréditaires avec deux pics de fréquence, le premier chez l'enfant ou l'adolescent, le deuxième chez l'adulte (**fig. 2**).

La baisse d'acuité visuelle est bilatérale, rapidement évolutive chez l'enfant (en quelques mois), plus lente chez l'adulte (en quelques années). Le scotome est central chez l'enfant, péricentral chez l'adulte. Les tests de vision des couleurs tels le 15Hue désaturé est peu altéré

ou en rapport avec la baisse d'acuité visuelle.

Au fond d'œil, les taches flavimaculées sont très évocatrices (autres diagnostics : le pseudo-Stargardt et les mitochondriopathies génétiques ou toxiques (anti-rétroviraux)). En l'absence de taches flavimaculées chez l'enfant à la phase précoce, la fovéola apparaît hypoautofluorescente ovale à grand axe horizontal. Puis, la macula devient hétérogène alternant des lésions de petites tailles hypo- et hyperautofluorescentes (**fig. 3**).

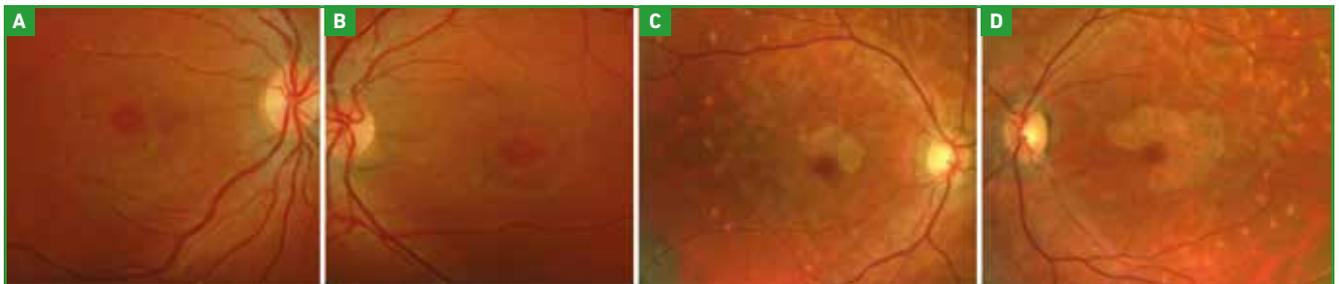


Fig. 2 : Maladie de Stargardt. **A-B :** clichés couleurs : enfant de 8 ans avec une acuité visuelle effondrée en 9 mois, chiffrée à 0,16 P3 œil droit et 1/10^e P3 œil gauche. L'atteinte est fovéolaire centrale avec quelques taches pisciformes périfovéolaires. **C-D :** clichés couleurs : adulte de 55 ans avec une acuité visuelle de 10/10^e mais un handicap lié au scotome périfovéolaire. Noter les plages d'atrophie périfovéolaires.

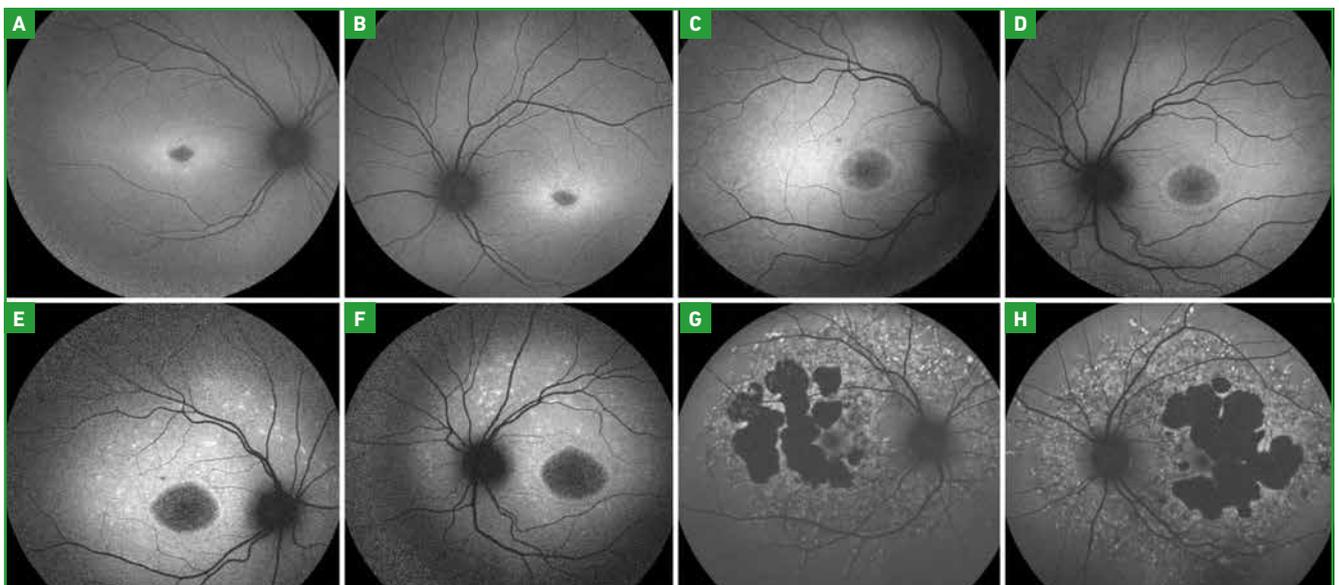


Fig. 3 : Clichés en autofluorescence de deux cas de maladie de Stargardt génétiquement prouvée chez des enfants (A-F) et chez un adulte (G-H). **A, B :** enfant de 9 ans, acuité de 0,16 aux deux yeux. L'enfant a perdu en 7 mois sa vision de lecture. Il n'est pas photophobe malgré une acuité très basse. La fovéola apparaît ovale agrandie. On note autour de la fovéola une couronne hyperautofluorescente. Il n'y a pas de taches flavimaculées satellites. **C, D-E, F :** enfant de 7 ans vu en 2015 puis 2017 avec une acuité visuelle de 0,1 P3 aux deux yeux. L'atteinte intéresse l'ensemble de la fovéola qui est hétérogène hypoautofluorescente avec un liseré hyperautofluorescent. Noter l'apparition de taches flavimaculées hyperautofluorescentes. L'épargne péripapillaire devient visible sur les clichés réalisés en 2017. **G, H :** adulte de 57 ans. L'atteinte est ici très différente extrafovéolaire et l'atrophie est complète chorioretinienne. L'acuité est de 10/10^e; le handicap visuel est lié au scotome central et à la lenteur d'adaptation aux variations de luminosité.

En tomographie à cohérence optique, on recherche aux stades infracliniques chez l'enfant une hyperréflexivité fovéolaire de la couche nucléaire externe en regard de la limitante externe, un aspect granité discontinu de la ligne ellipsoïde, un amincissement de la couche nucléaire externe (fig. 4). Chez l'adulte, la topographie des lésions (discontinuité et disparition de la ligne ellipsoïde, amincissement de la couche nucléaire externe) est très différente, périfovéolaire (fig. 3GH et fig. 5).

Si un seul message doit être retenu : tout sujet ayant une maculopathie de Stargardt (ou toute autre maculopathie) doit avoir un électrorétinogramme grand champ (suivant les recommandations de l'ISCEV). En effet, certaines pathologies plus rares peuvent simuler une maculopathie de Stargardt, notamment les céroïdes lipofuscinoses (ERG électronégatif) et le syndrome de Bardet-Biedl (avec des réponses issues des bâtonnets et des cônes diminuées) (fig. 6).

■ Maladie de Best

La maladie de Best est une maculopathie juvénile autosomique dominante dont le pronostic est plutôt favorable avec une acuité visuelle de plus de 5/10^e sur au moins un œil dans la plupart des cas.

Les lésions sont découvertes de façon fortuite (matériel non fragmenté, acuité de 10/10^e) ou lors d'une baisse d'acuité visuelle par fragmentation du matériel ou complication néovasculaire. La baisse d'acuité peut être unilatérale ou bilatérale, et réversible dans le temps, en partie ou en totalité après la résorption des dépôts.

Les lésions vitelliformes sont uniques ou multiples, maculaires ou extramaculaires. Elles sont arrondies ou ovalaires, déclives avec ou sans hypo-



Fig. 4 : Aspects OCT dans la maculopathie de Stargardt. **A, B :** forme pré-symptomatique de l'enfant (acuité visuelle de 10/10^e) avec une hyperréflexivité de la couche nucléaire externe adjacente à la limitante externe en fovéolaire (flèches bleues, **A :** œil droit, **B :** œil gauche). **C :** forme symptomatique chez un enfant avec une acuité visuelle diminuée. Noter l'amincissement de la couche nucléaire externe (zone des noyaux des photorécepteurs), l'aspect granité de la ligne ellipsoïde. **D :** enfant de 11 ans avec une acuité visuelle de 1/10^e. Noter l'amincissement de la couche nucléaire externe et la disparition complète de la limitante externe, de la ligne ellipsoïde et d'interdigitations.

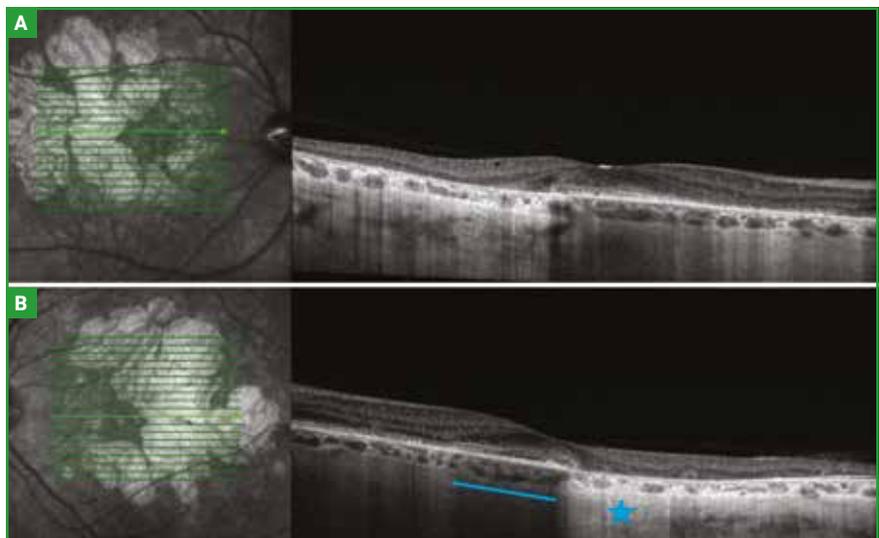


Fig. 5 : **A, B :** aspects en tomographie à cohérence optique de la périfovéopathie de Stargardt de l'adulte. Noter la persistance de la ligne ellipsoïde en rétrofovéolaire (**bande bleue**) et l'hyper-réflexivité de la choroïde dans la zone atrophique (**étoile bleue**).

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

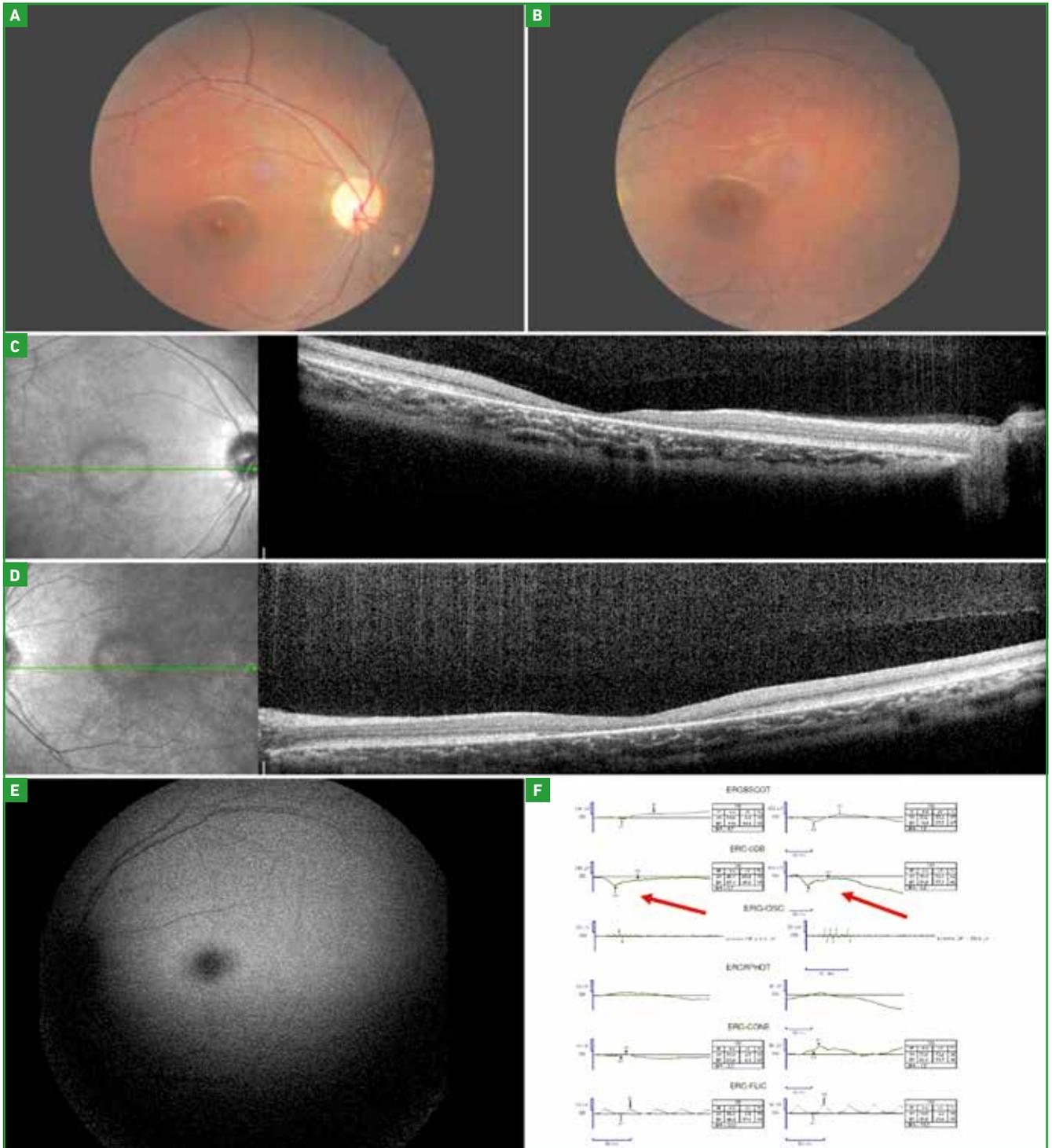


Fig. 6 : Enfant de 9 ans adressé pour diagnostic génétique d'une "maculopathie de Stargardt". L'acuité visuelle a rapidement baissé, chiffrée à 1/20^e aux deux yeux. **A, B :** sur les clichés couleurs la macula est remaniée. La réduction du calibre des vaisseaux rétiniens est en faveur d'une atteinte rétinienne diffuse allant contre le diagnostic de maculopathie de Stargardt. **C, D :** coupe maculaire en tomographie à cohérence optique : l'atteinte est très large avec une perte de la ligne ellipsoïde et une diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe. **E :** aucune tache hyperautofluorescente n'est visible. **F :** dans l'hypothèse d'une maculopathie de Stargardt, les réponses issues des bâtonnets sont normales, plus rarement diminuées. L'aspect noté chez cet enfant est électronégatif. Ceci oriente vers une céroïde lipofuscinose. Il existait une épilepsie et des troubles du comportement avec une agressivité.

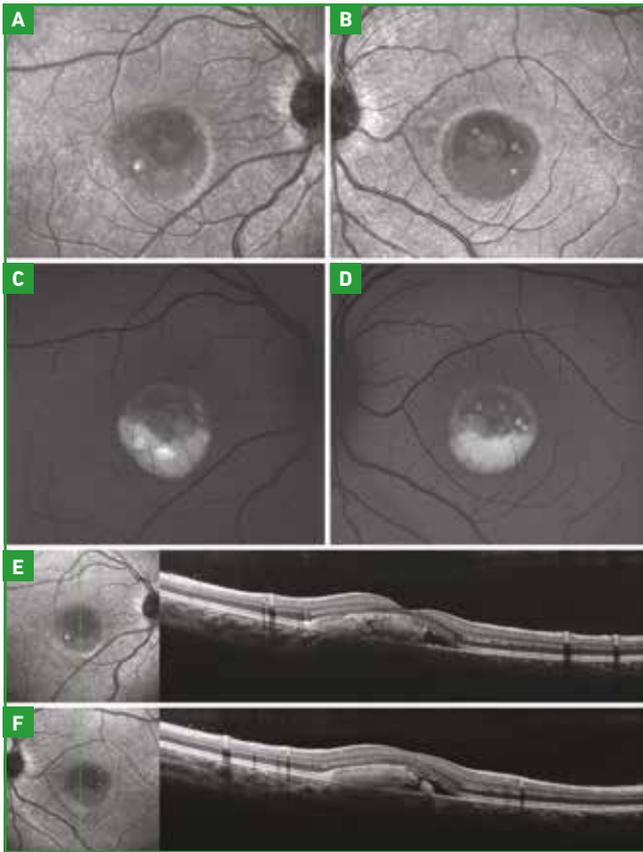


Fig. 7 : Maladie de Best forme classique de transmission autosomique dominante. La lésion est maculaire unifocale (A, B). Le matériel est décliné hyperautofluorescent (C, D). Le matériel est hyperréfléctif, la rétine neurosensorielle est préservée en tomographie à cohérence optique (E, F).

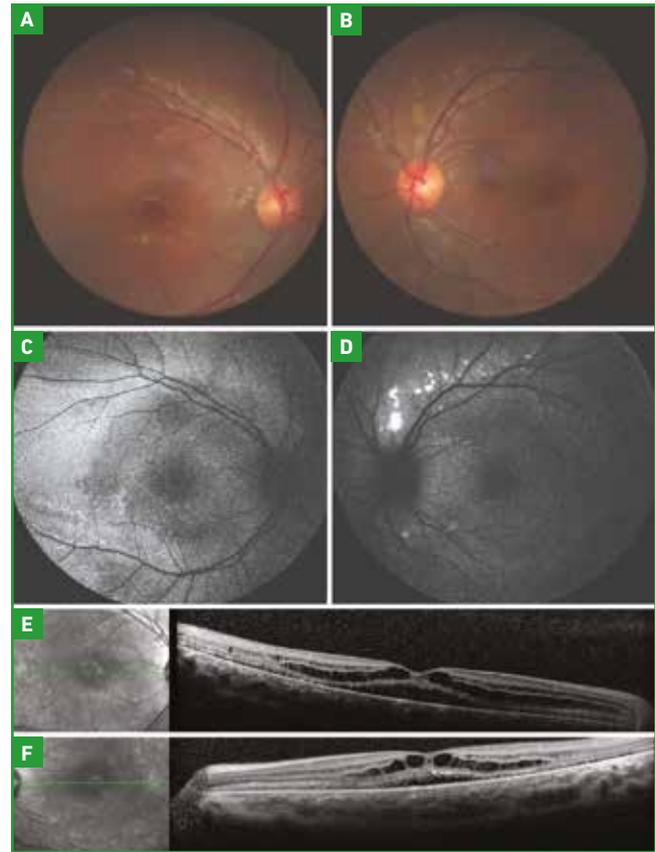


Fig. 8 : Maladie de Best multifocale de transmission autosomique récessive chez un enfant de 10 ans. L'acuité visuelle est de 3/10° œil droit et 6/10° œil gauche. A, B: clichés couleurs, C-D: clichés en autofluorescence, E-F: coupes en tomographie à cohérence optique. Noter les éléments kystiques (E, F) et les dépôts multiples (C, D).

pion, de stades identiques ou différents pour le même œil ou d'un œil à l'autre (fig. 7).

L'OCT est essentiel pour vérifier l'absence de néovaisseaux ou de fibrose, d'exsudation intrarétinienne. Toutefois, de tels signes peuvent être présents dans les formes de transmission autosomique récessive en l'absence de toute néovascularisation. Dans ces formes récessives et contrairement à la forme classique dominante, l'ERG grand champ est altéré et l'évolution est sévère vers une dystrophie mixte (fig. 8).

Les complications néovasculaires actives peuvent justifier des injections intraoculaires.

Dans la maladie de Best (mutations dans le gène *BEST1*) par opposition à la dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte (mutations dans les gènes *PRPH2*, *IMPG1* ou *IMPG2*), on retrouve classiquement une histoire familiale, un âge de début avant 40 ans, de larges dépôts fortement hyperautofluorescents et un EOG altéré.

■ Dystrophie des cônes

Les gènes impliqués étant communs, les dystrophies des cônes se distinguent des dystrophies mixtes cônes-bâtonnets par l'absence d'héméralopie, de réduction du champ visuel périphérique, de lésions de la périphérie rétinienne en

imagerie et à l'ERG avec une diminution des réponses issues des cônes et une préservation des celles issues des bâtonnets.

Les dystrophies des cônes pures sont rares et de diagnostic difficile à la phase précoce. Le patient rapporte une baisse d'acuité visuelle bilatérale variable avec un scotome central et des difficultés à distinguer certaines couleurs pâles. La photophobie est évocatrice car précoce et intense. Elle peut toutefois être peu marquée. Une myopie forte est fréquemment associée aux dystrophies des cônes de transmission liée à l'X. Mais contrairement aux rétinites pigmentaires liées à l'X et à la choroïdémie, les femmes conductrices n'ont pas de signes singuliers au fond d'œil.

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

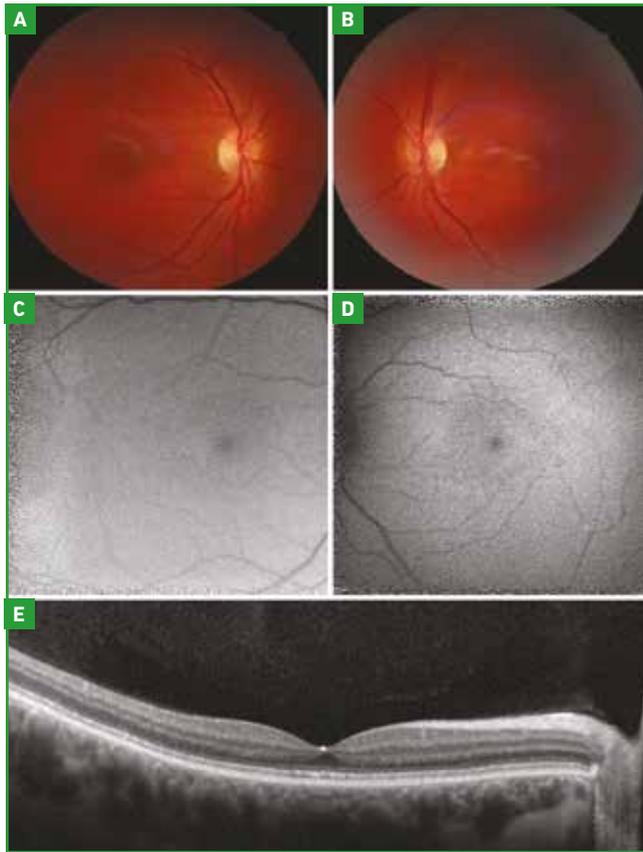


Fig. 9 : Dystrophie des cônes chez un patient de 32 ans avec une acuité de 8/10^e aux deux yeux. Les altérations au fond d'œil et de l'autofluorescence restent discrètes (A, D). En imagerie à cohérence optique (E), la ligne ellipsoïde est continue et a un aspect granité. L'ERG vient confirmer le diagnostic de dystrophie des cônes avec une diminution des réponses issues des cônes.

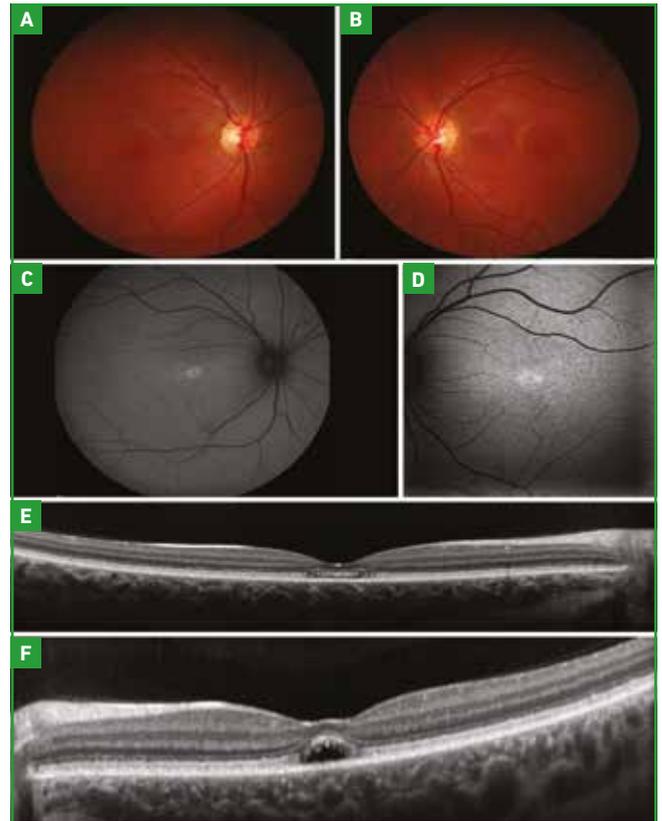


Fig. 10 : Dystrophie des cônes chez la cousine du sujet de la figure 9. L'acuité est de 5/10^e. La macula est remaniée. La fôvêa est hyperautofluorescente. L'aspect en OCT est évocateur d'une atteinte des cônes avec un aspect granité et un défaut rectangulaire à l'œil droit (E). À l'œil gauche, l'aspect est ici atypique et orienté à tort vers des dépôts (F). À l'ERG, les réponses issues des cônes sont modérément diminuées (G).

Les modifications rétinienne peuvent être très discrètes, non décelables au fond d'œil. Ceci justifie de réaliser une imagerie en autofluorescence et en OCT. On recherchera un anneau périfovéolaire entourant une zone hétérogène sans plages hypoautofluorescentes en périphérie. En SD-OCT, les altérations limitées à la zone maculaire peuvent être très discrètes et peu spécifiques : ligne ellipsoïde granitée irrégulière, discontinue ou plus spécifique : aspect rectangulaire optiquement vide (**fig. 9 et 10**).

L'ERG est incontournable en confirmant l'absence d'atteinte des bâtonnets mais

parfois déroutant car les réponses issues des cônes peuvent être très discrètement diminuées à la phase précoce.

Les panels de gènes associés aux maculopathies

Nous pourrions croire que disposant de panels permettant d'analyser les principaux gènes associés aux maculopathies, nous serions désormais affranchis de l'analyse sémiologique et de la démarche diagnostique. Ce serait sans compter les difficultés de distinguer des variations rares dans la séquence du gène

n'altérant pas la protéine *in fine* (variants non pathogènes), de variations rares altérant la protéine (variants pathogènes ou mutations).

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