

■ Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Dystrophies héréditaires de la rétine

RÉSUMÉ: Les dystrophies rétinienne héréditaires représentent un ensemble d'affections très hétérogènes sur le plan clinique, génétique et moléculaire. Les manifestations sont purement oculaires ou plus rarement associées à une maladie générale. Elles ont une faible prévalence, entraînant une atteinte le plus souvent symétrique et progressive. La démarche diagnostique prendra en compte l'anamnèse (histoire familiale avec arbre généalogique, signes de fonctionnels, progression de la maladie), et les données du fond d'œil, des examens morphologiques (cliché en autofluorescence, tomographie à cohérence optique) et fonctionnels (vision des couleurs, champ visuel, électrophysiologie). Les hérédo-dégénérescences rétinienne les plus fréquentes sont les suivantes : la rétinopathie pigmentaire (qui représente 50 % des dystrophies), la maladie de Stargardt, la dystrophie des cônes, et la maladie de Best.



A. SIKORAV, R. BLANCO-GARAVITO
Service d'Ophtalmologie,
CHI, CRÉTEIL.

Les dystrophies héréditaires de la rétine sont des maladies rares avec une prévalence estimée de 1 sur 3 000 à 5 000. Elles constituent un groupe hétérogène de pathologies dans lesquelles une défaillance génétique héréditaire entraîne une altération de la rétine, de façon plus ou moins symétrique et progressive. Du fait de leur faible prévalence et de leur grande hétérogénéité, l'étude de ces maladies est difficile.

Pour faciliter leur prise en charge, des regroupements de plusieurs spécialités médicales et paramédicales existent : ce sont les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR). En effet, ces structures ont été créées spécifiquement afin de pouvoir partager des informations grâce à l'effort collaboratif de plusieurs experts dans le domaine. L'intégration des données de façon à la fois individualisée et collective constitue la meilleure manière de prendre en charge ces patients.

Cela dit, le premier diagnostic ou la première suspicion diagnostique a souvent lieu au cabinet, où l'ophtalmologiste doit savoir reconnaître les signes et symptômes qui évoquent une dystrophie rétinienne.

Les hérédo-dégénérescences rétinienne les plus fréquentes sont les suivantes : la rétinopathie pigmentaire (qui représente 50 % des dystrophies), la maladie de Stargardt, la dystrophie des cônes, et la maladie de Best sur lesquelles nous reviendrons dans ce dossier.

■ Rétinopathie pigmentaire

Les rétinopathies pigmentaires (RP) constituent un groupe de dystrophies rétinienne progressives secondaires à une production anormale de photorécepteurs. Leur fréquence est estimée à 1/5 000. Il en existe deux types, à savoir : les dystrophies type bâtonnets-cônes (*rod-cone*) et les dystrophies type cônes-bâtonnets (*cone-rod*) (aussi connue comme RP inverse).

Cette classification est fondée sur le degré d'atteinte des deux types de photorécepteurs à l'examen clé pour le diagnostic : l'électrorétinogramme. Dans le premier cas de figure, la réponse est d'abord altérée sur les bâtonnets (stimulations scotopiques) et puis, plus tard, la réponse tant des cônes comme des bâtonnets est altérée.

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Dans les RP type cône-bâtonnets, il existe une atteinte prédominante sur les réponses photopiques (cônes). Ainsi, du fait de l'atteinte précoce centrale, il y a une diminution importante et rapide de l'acuité visuelle, par rapport aux RP type bâtonnet-cônes classiques, dont l'acuité visuelle peut rester conservée pendant longtemps. Dans les formes évoluées ou stades agoniques des deux types de RP, les réponses sont non discernables du bruit du fond tant pour le système scotopique que pour le système photopique.

Leur présentation peut varier selon les différents modes de transmission (à savoir autosomique récessive, autosomique dominante, récessive liée à l'X et sporadique); les RP dominantes sont en règle générale les formes les moins sévères et celles liées à l'X les plus sévères (*tableau I*).

1. Présentation clinique

La plainte principale du patient atteint d'une RP est souvent une héméralopie, mais ils peuvent aussi consulter pour une baisse d'acuité visuelle (dans le cas d'une atteinte maculaire précoce) ou pour une réduction du champ visuel (au stade évolué de la maladie).

L'examen à la lampe à fente peut retrouver un segment antérieur normal ou des cataractes précoces, d'avantage sous capsulaires. Le vitré peut être légèrement chargé. Au fond d'œil, la triade classique peut être présente de manière plus ou moins complète: pâleur papillaire avec un aspect "cireux", diminution du calibre vasculaire, dépôts pigmentaires périphériques (parfois même au pôle postérieur) connus comme des "pseudo ostéoblastes" (*fig. 1*).

2. Examens complémentaires

Un champ visuel (CV) type Goldman mettra en évidence des altérations allant d'un CV presque normal avec une diminution de la sensibilité rétinienne jusqu'à un CV tubulaire.

Mode de Transmission	Caractéristiques
Autosomique récessif (AR)	Le plus commun, pronostic variable
Récessif liée à l'X	Le moins commun, la forme la plus sévère
Autosomique dominant (AD)	La forme la moins sévère; début tardif
Sporadique	30-50 %, pronostic variable

Tableau I: Rétinopathies pigmentaires du type bâtonnets cônes.

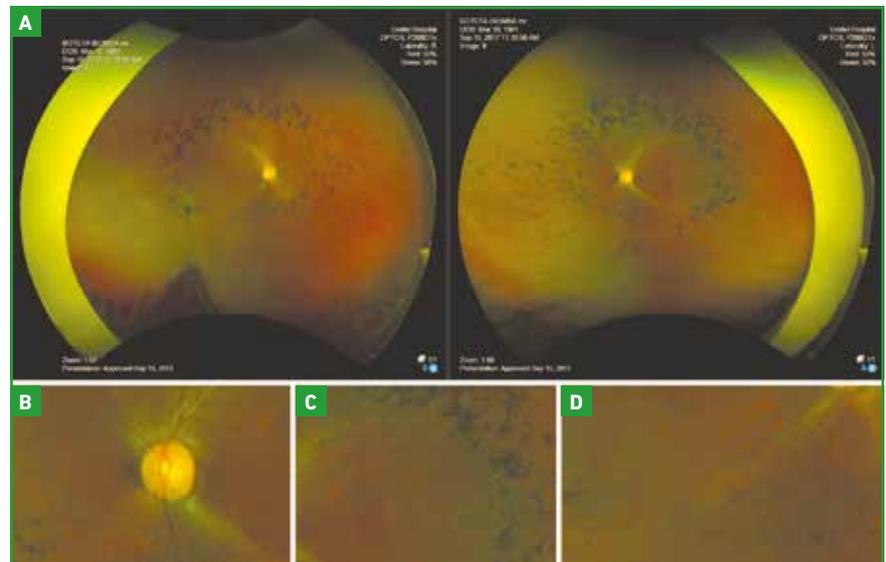


Fig. 1: Rétinopathie pigmentaire. A: photographie ultra grand champ des deux yeux d'une patiente de 36 ans atteinte d'une RP autosomique récessive. B: grossissement de la papille: forte pâleur et aspect cireux. C: grossissement de la moyenne périphérie: groupements pigmentaires connus comme ostéoblastes. D: atteinte vasculaire: diminution du calibre des artères.

L'examen clé pour le diagnostic est l'ERG, il nous permet de mettre en évidence un dysfonctionnement des photorécepteurs.

L'examen par autofluorescence permet de visualiser les plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine

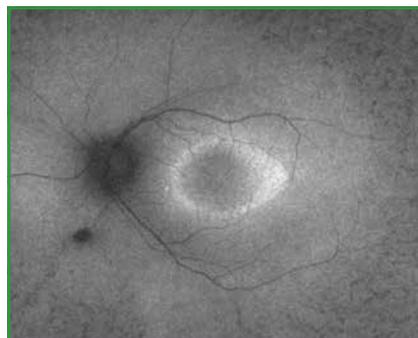


Fig. 2: Autofluorescence dans une rétinopathie pigmentaire. Atteinte périphévoilaire caractérisée par un anneau hyper-autofluorescent.

(hypoautofluorescence) ainsi que la présence d'un anneau hyperautofluorescent périphévoilaire souvent associé aux atteintes des cônes (*fig. 2*). D'autres types d'hyperautofluorescence peuvent être liés à des altérations génétiques spécifiques (dépôts périphériques dans les atteintes du gène *ABCA4* ou double anneau dans les atteintes liées au gène *NR2E3*).

L'examen en SD-OCT permet de visualiser l'extension de l'atteinte des photorécepteurs dans l'aire maculaire et au-delà. Il est très utile dans le cas de suivi des œdèmes maculaires liés à une rétinopathie pigmentaire.

3. Traitement

À ce jour il n'existe aucun traitement pour les RP avec une AMM en France.

Seul le dispositif de vision artificielle est disponible dans notre pays pour des cas particuliers. Aux États-Unis, le médicament Luxturna (voretigène néparvovec-rzyl, développé par Spark Therapeutics) vient de recevoir une approbation de la FDA pour le traitement des rétinoopathies pigmentaires liées à des mutations bialléliques sur le gène *RPE65*. Il s'agit d'une thérapie génique avec injection unique sous-rétinienne dans chaque œil et qui nécessite une immunosuppression orale pré- et post-injection. Les données sur les études cliniques réalisées avant l'obtention de l'AMM aux États-Unis sont disponibles sur le site internet de la compagnie. Une étude de phase 3 a été publiée dans le journal *Lancet* cet été [1].

■ Dystrophie de cônes

Les dystrophies pures des cônes sont des rétinoopathies bilatérales, le plus souvent très symétriques progressives touchant exclusivement les cônes. Elles peuvent être transmises de façon autosomique dominante, autosomique récessive ou liées à l'X.

1. Présentation clinique

L'atteinte à prédominance centrale est en rapport avec la physiologie des cônes. Leur disparition est en effet la cause de la baisse d'acuité visuelle centrale précoce dans cette pathologie. Un des symptômes prédominants est la photophobie. Les patients peuvent aussi se plaindre d'une vision des couleurs altérée. Le début des symptômes est vers l'adolescence ou chez le jeune adulte, les cas avec un début dans l'enfance se caractérisent par un nystagmus congénital.

L'examen du fond d'œil peut être normal au début ou déjà mettre en évidence une altération du reflet fovéolaire. Une atrophie maculaire limitée est présente dans les phases tardives. Le reste de l'examen de la rétine est normal.

2. Examens complémentaires

Le champ visuel Goldman mettra en évidence un scotome central absolu aux deux yeux, souvent présent en binoculaire (mais moins important). Les isoptères périphériques sont conservés. L'examen de la vision de couleurs est nettement altéré.

L'examen en SD-OCT nous met en évidence la perte de ces cellules très importantes et prédominantes dans l'aire rétrofovéolaire, une interruption de la ligne IS/OS peut être visible (lésion optiquement vide), mais aussi on peut voir aux stades plus évolués une perte totale de la rétine externe, avec un effondrement des couches internes vers la membrane de Bruch. L'entonnoir fovéolaire persiste (*fig. 3*).

Le cliché en autofluorescence met en évidence des altérations de l'autofluorescence telles qu'un anneau périfovéolaire, une hypoautofluorescence centrale ou des plages d'hypoautofluorescence mouchetées dans l'aire fovéolaire, entre autres.

Une angiographie à la fluorescéine peut être utile dans les cas dont la présentation se chevauche avec des signes et symptômes évoquant une maladie de Stargardt sans flecks (maculopathie en œil de bœuf) ou en cas de doute diagnostique (*fig. 4*).

L'examen incontournable est l'ERG global, qui mettra en évidence des réponses photopiques altérées (adaptation à la lumière, système de cônes) : elles

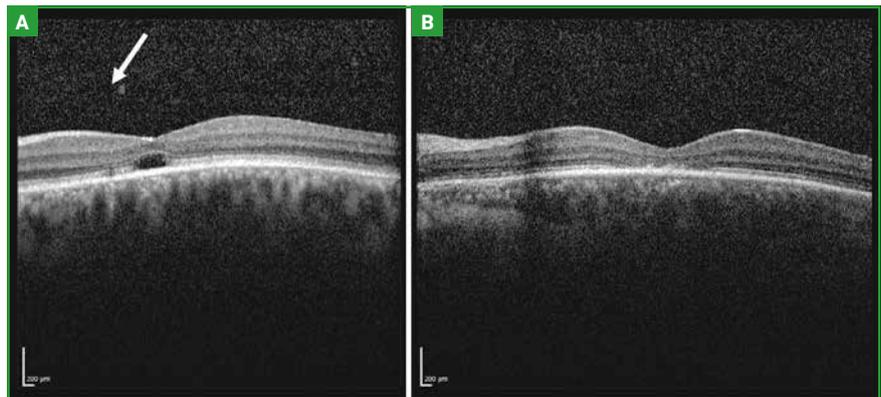


Fig. 3 : SD-OCT dans les dystrophies des cônes. **A :** lésion sous fovéolaire avec perte des photorécepteurs, laissant un espace optiquement vide (flèche blanche). **B :** disparition des couches externes de la rétine. À noter que les couches internes sont légèrement épaissies avec encore la présence d'une dépression fovéolaire.

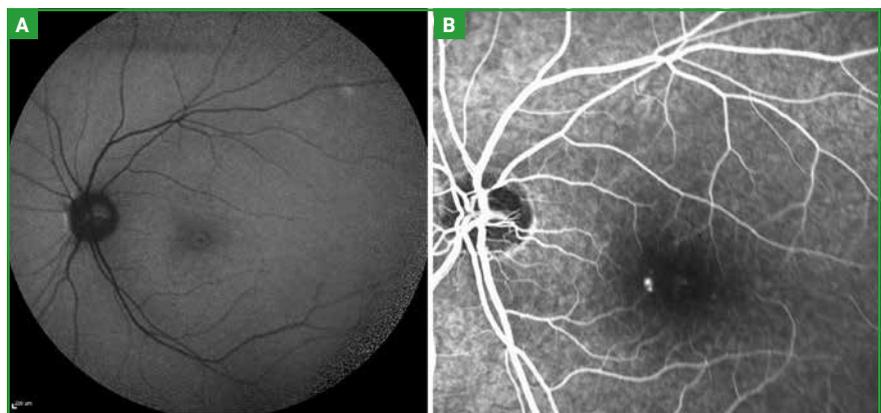


Fig. 4 : AF et FAF dans les dystrophies de cônes. **A :** altérations de l'autofluorescence mineures chez cette jeune patiente (SD OCT correspond à la figure 3A). **B :** angiographie à la fluorescéine de la même patiente.

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

peuvent être diminuées ou abolies. Les réponses scotopiques sont normales ou légèrement diminuées.

3. Traitement

Il n'y a pas de traitement à ce jour, mais il existe de grands espoirs dans la recherche des thérapies géniques. Une correction optique adéquate et le port des verres filtrants thérapeutiques sont indispensables.

Maladie de Stargardt

La maladie de Stargardt ou *fundus flavimaculatus* [2] est la plus fréquente des dystrophies maculaires héréditaires.

1. Présentation clinique

Elle se manifeste le plus souvent par une baisse d'acuité visuelle dans l'enfance. Certaines formes peuvent néanmoins survenir chez l'adulte de manière tardive, entre 20 à 40 ans, voire très tardive après 60 ans. Les anomalies de la vision des couleurs sont en rapport avec la sévérité de la baisse d'acuité visuelle. La photophobie est plus tardive.

Le fond d'œil au stade initial peut être normal ou retrouver un aspect granité associé une dépigmentation perifovéolaire. À la phase d'état, on observe des dépôts pisciformes jaunâtres d'abord perifovéolaires puis diffus : les flecks. Ces taches flavimaculées peuvent rester limitées à l'aire maculaire ou aller au-delà des vaisseaux temporaux. Enfin, une atrophie géographique maculaire est présente à la phase tardive ; les flecks sont alors mal définies (*fig. 5*).

2. Examens complémentaires

En autofluorescence, au stade initial, la région fovéolaire est anormalement hypoautofluorescente et ovulaire (oblongue horizontale en "œil de boeuf"), plus étendue que chez le

sujet sain, avant de prendre un aspect inhomogène : les flecks sont hyperautofluorescentes lorsqu'elles sont récentes et actives, puis deviennent hypoautofluorescentes à la fin de leur évolution par effet fenêtré. La région péripapillaire est préservée.

L'angiographie à la fluorescéine retrouve un silence choroïdien dans les cas typiques.

Les explorations électrophysiologiques sont essentielles pour grader le phénotype fonctionnel, avec une forte valeur pronostic (groupe 1 : maculopathie ; groupe 2 : maculopathie + dysfonction des cônes périphériques ; groupe 3 : maculopathie + dysfonction des bâton-

nets et des cônes périphériques). Selon la classification de Lois, l'ERG est normal dans la plupart des cas, éliminant une dystrophie des cônes. Cependant, l'ERG peut être altéré, soit par diminution des cônes, soit par diminution des cônes et des bâtonnets. Un risque de perte de la vision périphérique est ainsi rapporté dans ces formes avec ERG altérés [3,4].

3. Transmission

La transmission est autosomale récessive, associée à une mutation du gène *ABCA4*, avec plus de 700 variants retrouvés [5]. Une autre forme plus rare est liée au gène *ELOVL4*, de transmission dominante.



Fig. 5 : Maculopathie de Stargardt. **A :** stade d'état. Les dépôts pisciformes sont composés principalement de lipofuscine. Les flecks actifs sont hyperautofluorescents ; les flecks en résorption sont hypoautofluorescents. **B :** stade avancé. La large plaque atrophique centrale peut mimer une DMLA atrophique. On note cependant la présence de nombreux flecks du pôle postérieur.

4. Traitement

Aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour mais plusieurs voies de recherche sont en cours. Des systèmes d'aide basse vision ainsi que le port de verres filtrants sont indispensables.

■ Maladie de Best

La maladie de Best [6,7], aussi appelée dystrophie vitelliforme, constitue la 2^e maculopathie héréditaire en termes de fréquence. Elle est caractérisée par la présence de dépôts vitellins autofluorescents dont la séquence évolutive est stéréotypée, de l'apparition du matériel, à sa fragmentation et à sa résorption.

Sa transmission est de type autosomique dominant, à forte pénétrance, mais à expressivité variable. La mutation du gène *VMD2/BEST1* sur le chromosome 11q13 a été identifiée. Ce gène code pour la Bestrophine, une protéine située la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et impliquée dans le fonctionnement de canaux chlorés calcium-dépendants.

1. Présentation clinique

La maladie de Best survient le plus souvent dans l'enfance mais d'authentiques dystrophies maculaires de Best à début tardif ont été décrites. Les circonstances de découverte sont représentées une baisse visuelle chez un enfant d'âge scolaire ou un adulte jeune (< 40 ans) ou réalisées lors d'un examen systématique du fond d'œil. Les patients ne sont symptomatiques qu'à partir des stades de fragmentation et de résorption du matériel.

Différents stades évolutifs sont décrits selon la classification de Gass : prévitelliforme, vitelliforme, pseudohypopion, résorption avec aspect d'œuf brouillé, fibrose et atrophie. Les dépôts vitellins sont hyperau-

tofluorescents et peuvent être maculaires ou extra maculaires, uniques ou multiples, et présents de façon asymétrique à des stades évolutifs différents entre les deux yeux ou au sein du même œil (**fig. 6**). Cette asymétrie est très évocatrice d'une dystrophie vitelliforme.

2. Examens complémentaires

Un bilan large d'imagerie multimodale doit être réalisé comprenant : clichés couleur, cliché en autofluorescence en lumière bleue, OCT, angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine et OCT angiographie (en cas de suspicion de néovascularisation).

L'autofluorescence met en évidence le matériel hyperautofluorescent, plus ou moins homogène selon le stade évolutif, parfois associés à des plages hypoautofluorescentes correspondant à des zones d'atrophie ou d'altération de l'épithélium pigmentaire.

En OCT, on observe une lésion hyper-réfléctive sous-rétinienne, pouvant être associée à des pseudo décollement séreux rétinien lors de la fragmentation du matériel.

L'électro-oculogramme est altéré avec une baisse du rapport Arden (dans 80 % des cas). Un électrorétinogramme sera réalisé en cas de formes de formes sévères et/ou dépôts multiples (faisant évoquer une bestrophinopathies : forme rare récessive).

L'analyse génétique permet de retrouver la mutation de *BEST 1* dans 50 à 80 % des cas. Cependant, un résultat négatif n'exclut en effet pas la maladie car il existe d'autres gènes causals.

3. Pronostic visuel

Le pronostic visuel de la maladie de Best est relativement favorable en comparaison avec les dystrophies rétiniennes héréditaires : la plupart des patients conservent une acuité visuelle utile sur un des deux yeux.

4. Traitement

Aucun traitement curatif des dépôts vitellins n'est disponible à ce jour. Néanmoins, les patients doivent être informés de consulter en urgence en cas de baisse d'acuité visuelle rapide, survenue de scotome ou métamorphopsies, compte tenu du risque de

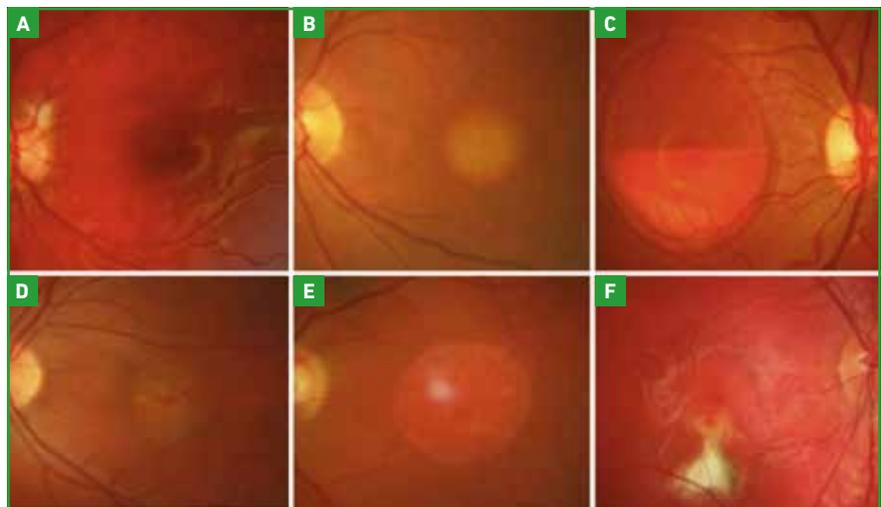


Fig. 6 : Maladie de Best : séquence évolutive des lésions vitelliformes. **A :** stade prévitellin. **B :** stade vitellin. **C :** stade de fragmentation avec pseudohypopion. Le matériel sédimente en inférieur. **D :** stade de résorption. **E :** stade d'atrophie. L'atrophie chorioretinienne peut être plus ou moins profonde, parfois d'aspect pigmentée. **F :** stade de fibrose.

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

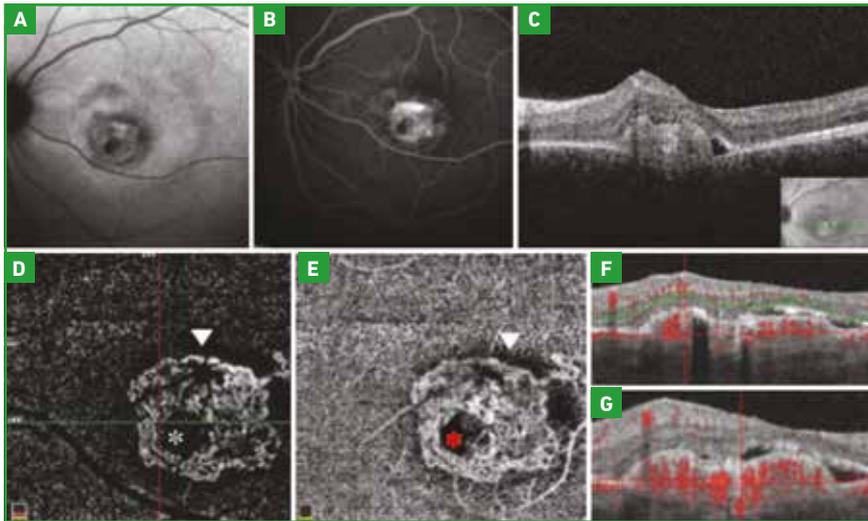


Fig. 7 : Maladie de Best au stade fibrotique compliquée de néovaisseau choroïdien. Patiente de 18 ans suivie pour une maladie de Best. Phase tardive de l'angiographie au vert d'indocyanine retrouvant une lésion hyperfluorescente dans la région fovéolaire (A), sans diffusion à l'angiographie à la fluorescéine (B). Lésion fibreuse irrégulière sous-rétinienne en dôme associée du liquide sous rétinien en SD-OCT (C). Les segmentations en OCT- angiographie de la rétine externe (D) et de la choriocapillaire (E) mettent en évidence un néovaisseau choroïdien. On note un masquage du flux au centre de la lésion (astérisque rouge) ainsi qu' un halo sombre périlésionnel (tête de flèche). Un signal hyperintense pathologique est retrouvé sur les B scans au niveau intralésionnel (F et G).

néovaisseaux choroïdiens, dans environ 5 à 20 % des cas, pouvant survenir à tous stades évolutifs [8,9] (fig. 7).

Conclusion

Les dystrophies rétiniennes héréditaires sont des pathologies rares, à évoquer devant une atteinte le plus souvent évolutive, bilatérale et symétrique et après avoir éliminé des causes infectieuses, inflammatoires, toxiques, post-traumatiques, paranéoplasiques etc...

Devant toute suspicion de dystrophie rétinienne héréditaire, un bilan complet doit ainsi être réalisé: l'interrogatoire comprendra une analyse fine des antécédents et de l'arbre généalogique du patient ainsi que de l'histoire de la maladie et de la symptomatologie. Des explorations complémentaires approfondies (morphologiques et fonction-

nelles) seront réalisées.

Le recours aux structures pluridisciplinaires des Centres de Référence Maladies Rares reste souhaitable, permettant une prise en charge optimisée de ces patients déficients visuels.

BIBLIOGRAPHIE

1. RUSSELL S *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8. Epub, 2017.
2. TANNA P. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*, 2017.
3. LOIS N. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*, 2001.
4. ZAHID S. Clinical phenotypes and prognostic full-field electroretinographic findings in Stargardt disease. *Am J Ophthalmol*, 2013.
5. FUJINAMI K. A longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol*, 2013.
6. BESTF. Übereinehereditäre Macula- affektion. *Ophthalmologica*, 1905.
7. JOHN DONALD M. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases—Diagnosis and Treatment.
8. MILLER SA, BRESNICK GH, CHANDRA SR. Choroidal neovascular membrane in Best's vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 1976.
9. NOBLE KG, SCHER BM, CARR RE. Polymorphous presentations in vitelliform macular dystrophy: subretinalneovascularisation and central choroidal atrophy. *Br J Ophthalmol*, 1978.

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