

I Revues générales

Le diagnostic d'une maladie de Stargardt au cabinet

RÉSUMÉ : La dystrophie maculaire de Stargardt est la cause la plus fréquente de maculopathie bilatérale et symétrique du sujet jeune. La présentation peut être très variable cliniquement, d'une rétinite pigmentaire à un *fundus flavimaculatus*. Les signes fonctionnels de DMS sont stéréotypés : baisse d'acuité visuelle centrale, volontiers brutale, avec une aggravation plus lente par la suite. L'imagerie maculaire est la clé de voûte d'un bon diagnostic : l'OCT *spectral-domain* en coupes fines associé à l'auto-fluorescence en lumière bleue et à des rétinophotographies en vraies couleurs sont indispensables. Une fois le diagnostic évoqué et étayé par l'imagerie et les examens psychophysiques, le patient doit être adressé dans un centre de référence spécialisé dans la prise en charge des maladies rétinienues d'origine génétique afin de bénéficier d'explorations électrophysiologiques à but pronostic, mais aussi d'une consultation de génétique permettant un conseil de qualité et l'accès au diagnostic moléculaire, préalable incontournable à l'inclusion dans un protocole thérapeutique.



J.-L. BACQUET,
A. MOUALLEM-BÉZIÈRE
Service d'Ophtalmologie, CHI, CRÉTEIL.

La dystrophie maculaire de Stargardt (DMS) est certes une maladie dite "rare" (incidence inférieure à 1/2 000) [1], mais de loin la plus fréquente des maculopathies héréditaires. Comme le montre une revue de la littérature, elle concerne une personne sur 8 000 à 10 000 soit environ 8 000 patients en France et 35 000 aux États-Unis. Dans une revue américaine de 1 000 patients consécutifs atteints de maladies ophtalmologiques d'origine génétique adressés en centre tertiaire [2], 170 patients avaient une atteinte imputable à *ABCA4*, loin devant le syndrome d'Usher (70 cas) et toutes les autres.

Malgré sa description depuis les premières années du xx^e siècle [3], le gène *ABCA4* n'a été mis en évidence comme causal de la DMS qu'en 1995, par l'équipe du Dr Kaplan [4]. Ce gène de très grande taille (130 kb, protéine de 2 273 acides aminés) code pour un transporteur spécifique aux photorécepteurs assurant le transfert d'un dérivé de la vitamine A isomérisé du photorécepteur à l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), aboutissant à son accumulation en cas de

dysfonction [5]. Un de ces adduits (A2E) a un fort pouvoir oxydant et cytotoxique sur les cellules de l'EPR.

Ces dernières années, le diagnostic de DMS a été rendu plus facile notamment par les progrès de l'imagerie rétinienne, bousculant avantageusement le dogme de l'angiographie rétinienne systématique et le diagnostic par excès ou par défaut. Les avancées en génétique ophtalmologique permettent également l'accès à des protocoles thérapeutiques qui sont actuellement en cours d'évaluation clinique (en phase 2/3). Les différentes stratégies employées sont exposées brièvement à la fin de l'article.

Quand évoquer une maladie de Stargardt ? Que dire au patient ?

De par sa fréquence et l'hétérogénéité de sa présentation clinique, la dystrophie maculaire de Stargardt doit être évoquée devant toute atteinte maculaire et/ou rétinienne bilatérale et symétrique du sujet

jeune (pic de fréquence entre 6 et 20 ans) et adulte (pour les maculopathies des patients “trop jeunes” pour une DMLA).

Les signes fonctionnels habituellement mentionnés sont d’abord une baisse d’acuité visuelle centrale, volontiers exprimée comme brutale, à laquelle succède une dégradation plus lente. Celle-ci peut être remarquée dans le cadre scolaire. Des stratégies de compensation pour les tâches utilisant la macula (lecture, ordinateur) sont souvent mises en place spontanément par les patients jeunes. Tous les autres signes de rétinopathie pigmentaire et de dystrophie des cônes doivent être recherchés : héméralopie, photophobie, troubles de vision des couleurs (*fig. 1*).

Il faut informer clairement le patient de la suspicion d’une maladie maculaire rare d’origine génétique, qui va nécessairement conduire à d’autres examens et à un avis spécialisé en centre de référence. Le pronostic de la maladie étant très variable, il faut savoir rester prudent et exprimer cette variabilité. L’évolution est le plus souvent lentement progressive et permet de conserver un champ visuel périphérique toute la vie (*fig. 2*). Pour en dire plus sur l’évolution, les examens complémentaires sont indispensables, notamment l’électrorétinogramme (ERG). Une enquête familiale et moléculaire est indiquée.

Tous ces éléments doivent être énoncés clairement sans effrayer le patient afin

qu’il ne soit pas surpris de la conduite à tenir ultérieure et convaincu de sa prise en charge efficiente, sans lui faire perdre la chance de participer à un essai thérapeutique.

Comment caractériser une maladie de Stargardt présumée au cabinet ?

1. Interrogatoire orienté

L’interrogatoire doit s’enquérir du mode d’installation et de l’anamnèse de la baisse d’acuité visuelle, de la présence d’antécédents généraux (contre-indications à un traitement pharmacologique) et des explorations ophtalmologiques antérieures. On demandera également les études, la formation, la profession du patient. Tous les signes fonctionnels doivent être recherchés : scotomes, photophobie, difficultés d’adaptation à l’obscurité et héméralopie, tâches rendues difficiles voire impossibles, nécessité d’aide.

Un éventuel diagnostic différentiel doit être recherché : prise médicamenteuse (en particulier les médicaments toxiques pour la macula comme les antipaludéens de synthèse), maladie métabolique, phototraumatisme laser...

2. Examen clinique

Dans les premiers stades de la maladie, le fond d’œil est souvent vu normal, et même un reflet maculaire préservé ne doit pas faire éliminer le diagnostic. Le tout premier signe clinique est une altération de celui-ci, alors décrit d’aspect “vermillon” [6]. La mise en évidence de taches jaunes pisciformes (*flecks*), en particulier périfovéolaires, est un élément quasi pathognomonique du diagnostic mais dépend du stade de la maladie et des formes cliniques. Ces taches peuvent cependant manquer sans infirmer le diagnostic. On recherche également des pseudo-ostéoblastes en périphérie et on consigne soigneusement

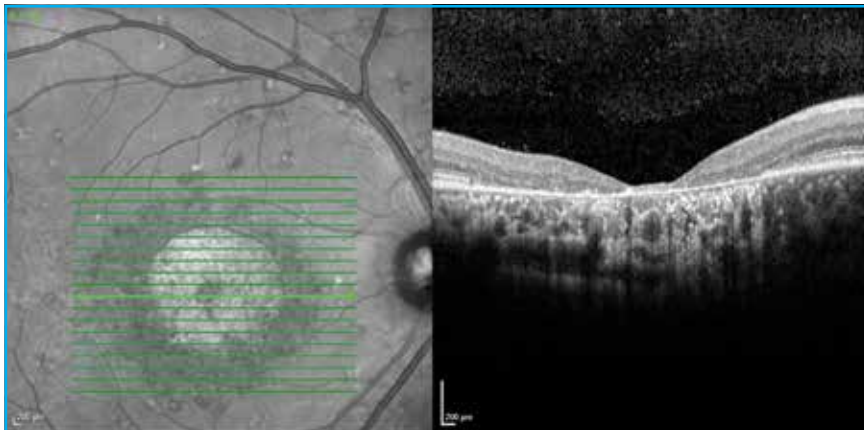


Fig. 1 : Forme sévère de maladie de Stargardt se présentant comme une dystrophie des cônes. Quelques *flecks* périfoveolaires sont visibles en infrarouge.

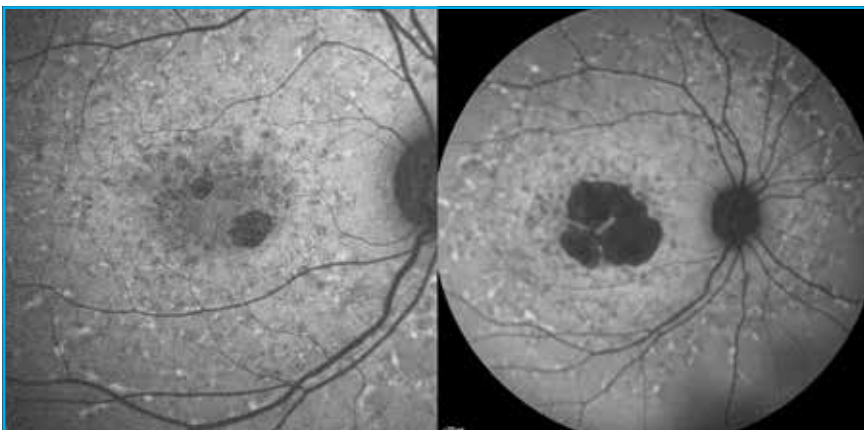


Fig. 2 : Évolutivité de la maladie montrée sur deux clichés en autofluorescence à quatre années d'intervalle chez une patiente de 33 ans. Constitution d'une large zone atrophique avec une zone d'épargne foveolaire.

Revue générale

le calibre vasculaire et la coloration de l'anneau neurorétinien.

L'acuité visuelle de loin et de près a une grande valeur pronostique et permet la rédaction de certificats visant à la mise en place d'aides (compensation du handicap, dossier à la maison départementale des personnes handicapées [MDPH]).

3. Arbre généalogique

Le relevé des antécédents familiaux est indispensable et montre bien souvent un cas isolé. Le diagnostic présumé de DMS doit faire établir un arbre généalogique avec les liens de parenté entre membres de la famille et les occurrences de maladies rétinienne familiales. Un lien de consanguinité doit être recherché, en particulier entre les parents du patient présumé. Habituellement, aucun autre cas familial n'est mentionné (transmission récessive autosomique, cas sporadique), sauf dans le cadre très différent de l'enquête autour d'un patient atteint de DMS.

4. Quelle imagerie rétinienne ?

L'imagerie rétinienne peut être réalisée le jour même avec un OCT en mode *spectral-domain* et une autofluorescence en lumière bleue. Ces modalités complémentaires s'appuient respectivement sur la réflectivité des couches rétinienne et la mise en évidence de dépôts sous-rétiniens hyperautofluorescents évocateurs du diagnostic.

L'épargne péripapillaire, zone rétinienne moins riche en photorécepteurs (tache aveugle de Mariotte), est un signe d'imagerie évocateur mais n'est pas spécifique (fig. 3).

5. Faut-il prévoir une angiographie rétinienne ?

La balance bénéfice/risque d'une angiographie rétinienne (risque statistique d'œdème de Quincke, choc anaphylactique [7]) ne semble plus aujourd'hui être en faveur de la réalisation systéma-

tique de cet examen, au profit de l'imagerie rétinienne moins invasive proposée plus haut.

Le silence choroïdien de Bonnin est un signe à la sensibilité médiocre [8, 9] (autour de 62 %) sans être tout à fait spécifique. Il est par ailleurs transitoire dans l'histoire de la maladie, disparaissant avec l'atrophie rétinienne. L'angiographie peut cependant être utile au stade très débutant lorsque le fond d'œil est encore normal (fig. 4).

6. Faut-il prescrire des examens complémentaires ?

Les examens habituels devant toute dystrophie maculaire et/ou rétinienne présumée doivent être prescrits à but diagnostique, pronostique et d'évaluation du handicap : champ visuel de Goldmann en

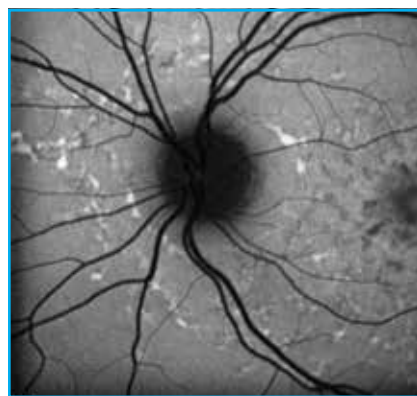


Fig. 3 : La rétine péripapillaire est épargnée par les flocles hyperautofluorescents.



Fig. 4 : Angiographie à la fluorescéine en ultra grand champ montrant une hypofluorescence du pôle postérieur relativement à la moyenne périphérie au temps intermédiaire. Maladie de Stargardt de forme péri-fovéolaire en "queue de paon".

mono et binoculaire, vision des couleurs 15 Hue à la recherche d'argument pour un diagnostic différentiel, en particulier d'une dystrophie cônes-bâtonnets avec atteinte du champ visuel périphérique.

Le scotome central est ainsi quantifié par sa taille et sera surveillé et corrélié au handicap fonctionnel. La dychromatopsie est classiquement d'axe rouge-vert, au contraire des autres maculopathies. Les explorations électrophysiologiques restent indiquées afin d'exclure un diagnostic différentiel et à but pronostique.

7. La prescription de correction optique et de substituts vitaminiques

La correction optique doit être prescrite en tenant compte des recommandations de photoprotection communes à tous les patients atteints de maculopathie d'origine génétique ou toxique : verres porteurs d'un filtre thérapeutique (Lumior 2 à l'intérieur, ORMA RT3 à l'extérieur). Des verres loupes avec une addition variable selon l'âge peuvent permettre au patient une lecture moins fatigante, en fonction des activités de la vie quotidienne de celui-ci.

Les recommandations alimentaires classiques sont également délivrées (alimentation riche en poisson gras, en légumes verts). Les substituts alimentaires ne font pas l'objet de recommandations aujourd'hui. La prise exogène de vitamine A doit être rigoureusement

POINTS FORTS

- La maladie de Stargardt est de loin la plus fréquente des maladies maculaires d'origine génétique ($f = 1/10\ 000$ soit environ 8 000 patients en France).
- Le fond d'œil normal n'élimine pas le diagnostic et conduit à la réalisation d'imagerie rétinienne et d'exams psychophysiques.
- Le spectre clinique d'atteinte d'*ABCA4* est très large, comprenant des dystrophies des cônes, des rétinites pigmentaires, le *fundus flavimaculatus* aux côtés de la DM de Stargardt classique et de formes du sujet âgé (diagnostics différentiels ++).
- La fréquence des porteurs sains à l'état hétérozygote dans la population générale est très élevée (1/30 à 1/50) et décorrélée de celle de la maladie. Dans 1/3 des cas, une seule mutation dans *ABCA4* est retrouvée, rendant le conseil génétique difficile.
- L'ERG reste indiqué dans la DMS, l'angiographie à la fluorescéine n'est plus systématique.
- La prise en charge en centre de référence est indispensable dans l'optique d'éviter une perte de chance au patient : de nombreux protocoles thérapeutiques sont en cours avec des stratégies variées (thérapie génique, cellulaire, pharmacologique, oligothérapie antisens).

contre-indiquée au risque de faire accélérer l'accumulation d'A2E et l'atrophie rétinienne.

La prescription d'une rééducation basse vision peut être un élément de prise en charge très utile chez les patients présentant encore une épargne fovéolaire, afin d'optimiser leur fixation et d'utiliser leur champ visuel périphérique utile pour ceux qui ont perdu leur fonction visuelle centrale.

Pourquoi adresser le patient en centre de référence ?

1. L'ERG reste indiqué devant toute DMS

La mise en évidence de groupes au pronostic différent selon le résultat de l'électrorétinogramme initial par Lois [10] a une grande valeur pronostique puisque la maladie de Stargardt, même très avancée avec atrophie maculaire totale, permet

habituellement la conservation du champ visuel périphérique et ses capacités de déambulation. Cependant, la mise en évidence de trois groupes au pronostic de conservation du champ visuel différent en fonction de l'ERG plein champ rend cet examen parfaitement indiqué. Il s'intègre dans la réflexion sur un éventuel diagnostic différentiel.

2. Conseil génétique

Le conseil génétique est indispensable au vu du retentissement fonctionnel et professionnel chez ces patients souvent jeunes. Le risque de récurrence doit être évoqué en tenant compte de la fréquence très élevée des porteurs sains. L'union avec un apparenté est recherchée et découragée pendant la consultation. La possibilité d'un diagnostic différentiel génétique ou non est alors évoquée.

La question de la poursuite d'une scolarité dans un cadre normal ou la nécessité

d'un milieu scolaire adapté au handicap visuel doit être soulevée, en particulier avec une acuité visuelle inférieure à 2/10. L'avenir scolaire, universitaire et professionnel est envisagé. Les principes du diagnostic prénatal sont exposés si cela est indiqué, le prélèvement sanguin pour diagnostic moléculaire s'effectue à la fin de la consultation.

3. Diagnostic moléculaire

La mise en évidence à l'état biallélique de mutations dans *ABCA4* est proposée dans différents laboratoires de génétique en France, signant ainsi le diagnostic de maladie de Stargardt. L'hétérogénéité génétique est bien montrée avec plus de 900 mutations décrites dans ce très grand gène appartenant à la superfamille ABC, comme le gène de la mucoviscidose *CFTR* (www.omim.org/entry/248200/).

Depuis 2015, des mutations introniques sont mises en évidence, expliquant incomplètement la rentabilité diagnostique : en effet, deux mutations dans les exons d'*ABCA4* ne sont mises en évidence que dans 65 à 70 % des maladies de Stargardt typiques cliniquement et sur l'imagerie [11]. La fréquence des porteurs de mutations dans *ABCA4* à l'état hétérozygote en population générale est très élevée, 1/30 à 1/50, et décorrélée à celle de la maladie [12], ce qui rend le conseil génétique difficile : le prélèvement du conjoint est alors proposé pour se prononcer sur le risque de récurrence.

4. Protocoles thérapeutiques

Ceux-ci sont aujourd'hui basés sur la thérapie génique qui, au vu de la très grande taille du gène, s'appuie plutôt sur des vecteurs lentiviraux [13] (StarGen) qu'adénoviraux, au contraire des stratégies thérapeutiques habituelles dans les autres maladies rétinienues d'origine génétique.

La thérapie cellulaire [13] est également à l'essai, avec la transplantation de cellules hESC-EPR en sous-rétinien.

Revue générale

Une autre piste prometteuse est l'oligothérapie antisens [14] visant à moduler l'épissage lorsque l'une des mutations causales se situe dans un intron, à l'instar d'autres gènes où les mutations introniques sont causales (comme *CEP290* dans l'amaurose congénitale de Leber [15]).

La thérapie pharmacologique est aussi envisagée avec des agonistes de la vitamine A empêchant la formation d'A2E pro-oxydant et permettant le fonctionnement du cycle visuel (fenrétinide, emixustat) [12]. Cette dernière stratégie fait l'objet d'une étude de phase 3 concernant la progression de l'atrophie rétinienne avec l'emixustat. Une autre étude (OPH2005) évalue l'intérêt d'un anticorps anti-C5 par voie intravitréenne afin de bloquer l'activation du complément impliqué dans la progression de l'atrophie.

Ceci appuie le fait qu'il est important que les patients soient référencés dans un centre de référence afin de pouvoir être inclus dans ces études et bénéficier de protocoles thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZERNANT J, XIE YA, AYUSO C *et al.* Analysis of the *ABCA4* genomic locus in Stargardt disease. *Hum Mol Genet*, 2014;23:6797-6806.
2. STONE EM, ANDORF JL, WHITMORE SS *et al.* Clinically focused molecular investigation of 1000 consecutive families with inherited retinal disease. *Ophthalmology*, 2017;124:1314-1331.
3. STARGARDT K. Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges. *Albrecht Von Graefes Arch Für Ophthalmol*, 1909;71:534-550.
4. GERBER S, ROZET JM, BONNEAU D *et al.* A gene for late-onset fundus flavimaculatus with macular dystrophy maps to chromosome 1p13. *Am J Hum Genet*, 1995;56:396-399.
5. ALLIKMETS R, SINGH N, SUN H *et al.* A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (*ABCR*) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet*, 1997;15:236-246.
6. SOUÏED E, COSCAS G. Dystrophies héréditaires de la macula. EMC - Ophtalmologie, 2003;1-20 [Article 21-249-A-10].
7. LOPEZ-SAEZ MP, ORDOQUI E, TORNERO P *et al.* Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998;81:428-430.
8. BONNIN MP. [The choroidal silence sign in central tapetoretinal degenerations examined by fluorescein]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1971;71:348-351.
9. FISH G, GREY R, SEHMI KS *et al.* The dark choroid in posterior retinal dystrophies. *Br J Ophthalmol*, 1981;65:359-363.
10. LOIS N, HOLDER GE, BUNCE C *et al.* Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:359-369.
11. BAUWENS M, DE ZAEYTIJD J, WEISSCHUH N *et al.* An augmented *ABCA4* screen targeting noncoding regions reveals a deep intronic founder variant in Belgian Stargardt patients. *Hum Mutat*, 2015;36:39-42.
12. SCHULZ HL, GRASSMANN F, KELLNER U *et al.* Mutation spectrum of the *ABCA4* gene in 335 Stargardt disease patients from a multicenter German cohort - Impact of selected deep intronic variants and common SNPs. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:394-403.
13. LU LJ, LIU J, ADELMAN RA. Novel therapeutics for Stargardt disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:1057-1062.
14. GARANTO A, COLLIN RWJ. Design and in vitro use of antisense oligonucleotides to correct pre-mRNA splicing defects in inherited retinal dystrophies. In: BOON CJF, WIJNHOLDS J, eds. *Retinal Gene Therapy*, 2018;1715:61-78.
15. COLLIN RW, DEN HOLLANDER AJ, VAN DER VELDE-VISSER SD *et al.* Antisense oligonucleotide (AON)-based therapy for leber congenital amaurosis caused by a frequent mutation in *CEP290*. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2012;1:e14.

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