

I Revues générales

Le diagnostic d'une maladie génétique de la rétine ou du nerf optique au cabinet

RÉSUMÉ : Les pathologies génétiques de la rétine et du nerf optique sont épidémiologiquement, cliniquement et génétiquement hétérogènes. Leur prise en charge impose une certaine rigueur sémiologique pour aboutir à une suspicion diagnostique et, *in fine*, au diagnostic étiologique, c'est-à-dire mettre en évidence le ou les variants dans le gène causal.

Les centres de référence, le plus souvent hospitaliers, constituent souvent la pierre angulaire de la prise en charge, mais l'orientation diagnostique initiale suite aux plaintes fonctionnelles (héméralopie, baisse d'acuité visuelle, photophobie, constriction du champ visuel...), le dépistage et l'enquête autour d'un cas peuvent se dérouler dans un cabinet d'ophtalmologie. La démarche consiste alors en un interrogatoire, un examen clinique soigneux, une imagerie multimodale de qualité, et des explorations fonctionnelles et psychophysiques orientées.



J.-L. BACQUET

Centre Ophtalmologique Maison Rouge,
STRASBOURG.

Les maladies rares concernant l'appareil visuel montrent une extrême hétérogénéité épidémiologique, nosologique, clinique et génétique. La définition de maladie rare [1] (prévalence < 0,05 %, soit moins de 1/2 000) ne rend pas compte de cette notion d'extrême diversité et on estime qu'environ 7 000 pathologies différentes peuvent correspondre à cette définition, dont 2 000 avec une implication neurosensorielle. Ainsi, entre 20 000 et 40 000 personnes seraient concernées en France. Par ailleurs, le nombre de gènes identifiés impliqués dans ces maladies ne cesse de croître d'année en année, on estime actuellement que 300 gènes différents peuvent être pourvoyeurs de maladies rétinienne [2] (*fig. 1*).

Avec la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques [3] et des prises en charge spécifiques (pathologies syndromiques, basse vision, milieu associatif), il existe un réel enjeu à savoir reconnaître une

maladie génétique, y compris dans la pratique libérale. En effet, les ophtalmologistes en cabinet sont souvent le premier recours des patients dans des situations, là encore, extrêmement variées :

- consultation pédiatrique de dépistage ;
- consultation adulte pour des lunettes ou des lentilles ;
- recueil d'un second avis ;
- patient adressé par un confrère non rétiniologue ;
- enquête autour d'un cas (*i.e.* consultation d'un apparenté) ;
- consultation pour des symptômes particuliers.

Il est donc essentiel que tout ophtalmologiste sache évoquer l'hypothèse d'une pathologie génétique de la rétine ou du nerf optique devant des signes d'appel cliniques ou devant des lésions rétinienne mises en évidence par l'imagerie multimodale, *a fortiori* s'il existe des antécédents médicaux et/ou un contexte

Revue générale

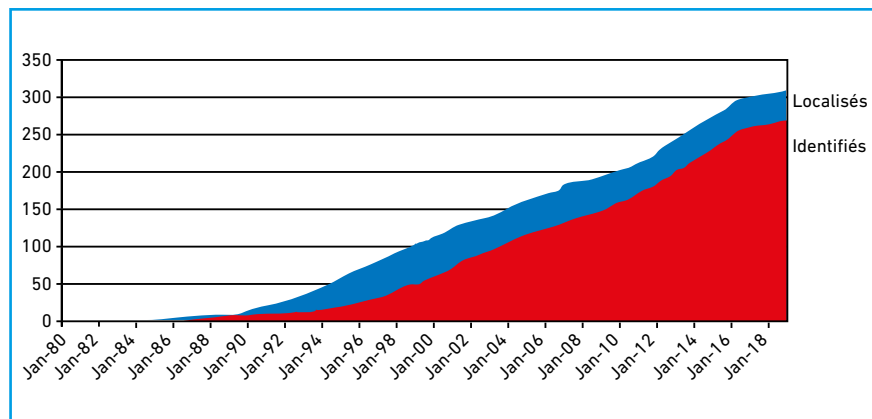


Fig. 1 : Illustration du nombre de gènes responsables de dystrophies rétiniennes localisés et identifiés (réseau RetNet : sph.uth.edu/retnet/).

syndromique. Le siège bilatéral et grossièrement symétrique des lésions est également un argument.

Pour donner un bref aperçu épidémiologique, la cohorte du Pr Hamel et du Pr Meunier à Montpellier montrait en 2015 environ 65 % de patients souffrant de rétinite pigmentaire, 17 % de maculopathies génétiques (maladie de Stargardt en tête), 5 % de pathologies stationnaires, 6 % de neuropathies optiques héréditaires et 7 % de pathologies n'entrant pas dans ces critères.

Signes d'appel

Les principaux symptômes rapportés par les patients dans le cadre d'une dystrophie rétinienne peuvent être :

>>> Une héméralopie soit des difficultés visuelles dans les basses luminances (à noter qu'il s'agit d'un faux-ami en anglais et que sa traduction est *night blindness* et non *hemeralopia*, qui signifie des difficultés visuelles dans les fortes luminances). Ce symptôme doit faire évoquer une dysfonction des bâtonnets, même si elle n'en est pas la seule cause. Les difficultés seront alors particulièrement évidentes au cinéma. Les patients peuvent également rapporter des difficultés à percevoir la lumière émise par les étoiles la nuit.

>>> Une photophobie/photoaversion/nyctalopie qui doit faire évoquer *a contrario* une dysfonction des cônes. Ces deux symptômes ne sont pas mutuellement exclusifs et l'interrogatoire devra préciser la séquence d'installation des difficultés.

>>> Une constriction du champ visuel périphérique, pouvant se manifester par une maladresse, des déplacements difficiles, voire des accidents de la route.

>>> Une baisse d'acuité visuelle qui sera à documenter en fonction des examens antérieurs. Les atteintes des bâtonnets isolées épargnent plus longtemps la fonction visuelle centrale que les pathologies des cônes pour lesquelles il s'agit souvent du premier symptôme, associé par exemple à un rapprochement spontané pour la lecture. Certaines maculopathies génétiques peuvent ne présenter que ce symptôme.

Ces signes fonctionnels ne doivent pas être négligés et amènent à un examen clinique rigoureux cherchant à démontrer d'autres indices, à mettre en lien avec une pathologie des photorécepteurs ou des cellules bipolaires d'origine génétique et d'éventuels diagnostics différentiels (notamment les rétinopathies **toxiques** mais aussi **auto-immunes**).

Les neuropathies optiques héréditaires (jusqu'à 20 % des neuropathies optiques),

en fonction de la pathologie en cause, peuvent se manifester par une baisse d'acuité visuelle unilatérale, bilatérale ou asymétrique, indolore, accompagnée de troubles de la vision des couleurs dont l'axe sera à déterminer, en faisant la part des choses avec une dyschromatopsie congénitale (8 % des garçons). Les troubles du champ visuel peuvent ne pas être rapportés spontanément (initialement scotome central ou cæco-central).

Démarche diagnostique

L'interrogatoire doit être complet et chercher d'autres causes à une dysfonction rétinienne, en particulier les prises médicamenteuses (hydroxychloroquine et autres rétinotoxiques) et les antécédents carcinologiques (syndromes paranéoplasiques rétinien). L'intoxication tabagique est à rechercher et à décourager.

Les signes précédents doivent être recherchés et datés : âge de survenue, rapidité d'installation, séquence éventuelle. Les signes associés pouvant faire évoquer une association syndromique [4] peuvent être une polydactylie (doigt ou orteil surnuméraire ôté chirurgicalement pendant la petite enfance), une surdité, une cardiopathie, une myopathie...

Les antécédents ophtalmologiques seront explorés à la recherche d'épisodes inflammatoires oculaires, d'une chirurgie de cataracte, du statut réfractif (par exemple myopie non évoquée car chirurgie réfractive antérieure). Enfin, des éléments généraux doivent être précisés : profession, conduite automobile, mode de vie, autonomie... De façon spécifique, il faudra rechercher les antécédents familiaux et, plus encore lorsqu'une pathologie génétique est fortement suspectée, s'attacher à mettre en évidence un mode de transmission [5] par un arbre généalogique qui pourra faire évoquer un cas simplex, une transmission récessive autosomique, dominante autosomique, liée à l'X ou mitochondriale (fig. 2).

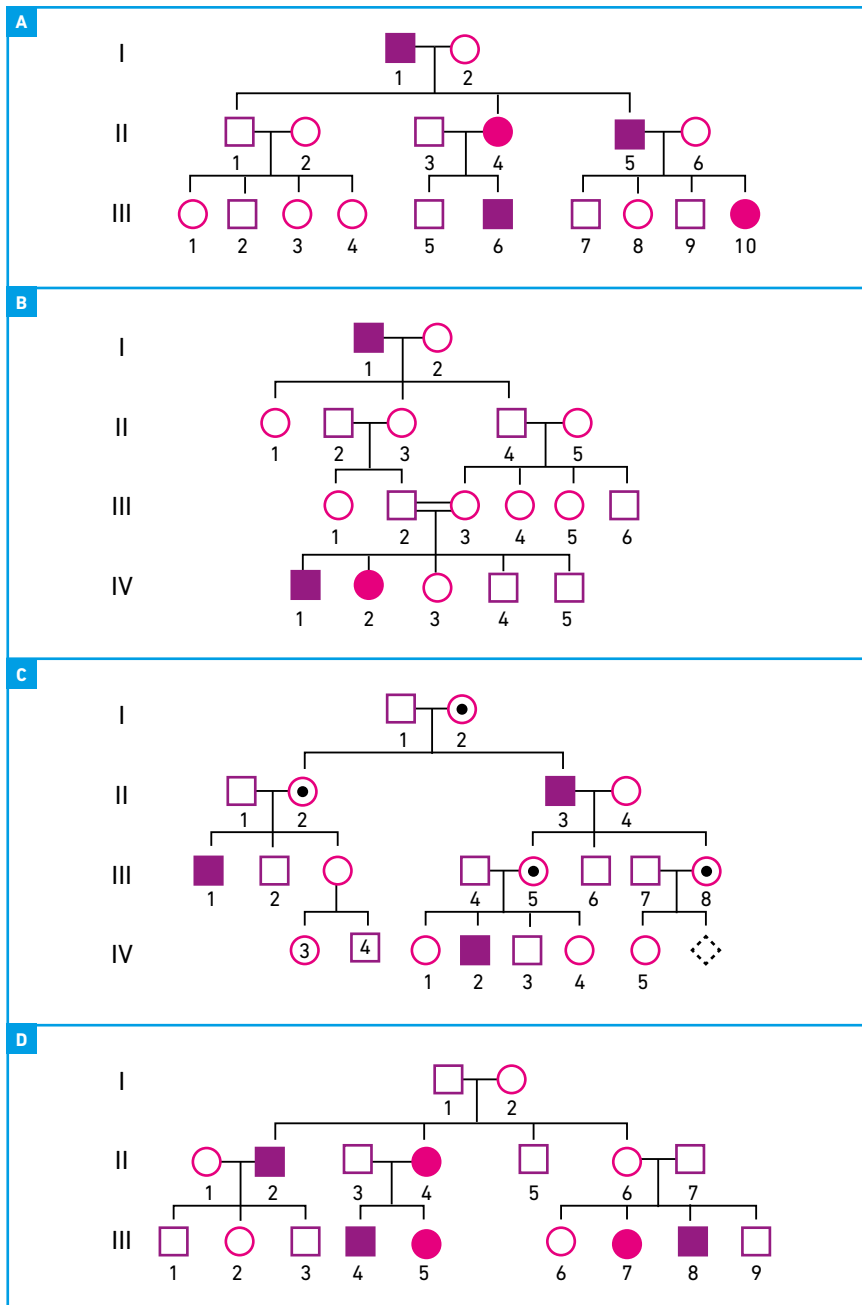


Fig. 2A : Transmission d'une maladie autosomique dominante verticale, sans saut de génération. L'individu I-1 transmet la maladie à sa fille I-4 et son fils I-5 qui la transmettent chacun à un de leurs enfants (III-6 et III-10). **B :** transmission d'une maladie autosomique récessive où l'individu I-1, atteint, a reçu deux allèles pathogènes issus de ses deux parents cliniquement sains. À la faveur d'une consanguinité entre III-2 et III-3, les individus IV-1 et IV-2 reçoivent chacun deux copies d'un des allèles pathogènes de I-1 et expriment la maladie. **C :** transmission d'une maladie liée à l'X. La mère I-2 est vectrice, ainsi que sa fille II-2 qui transmet à son fils III-1 l'allèle pathogène sur son chromosome X. L'individu II-3, atteint, transmet son chromosome X à ses filles III-5 et III-8. L'individu IV-2 reçoit l'allèle pathogène sur son chromosome X et exprime la maladie. Les autres filles IV-1 et IV-4 ont reçu le chromosome X non porteur du variant causal. **D :** exemple de transmission d'une maladie mitochondriale. L'individu II-2 exprime la maladie, héritée de sa mère I-2 asymptomatique. La fille II-4 exprime la maladie ainsi que ses deux enfants III-4 et III-5. Les enfants III-7 et III-8 expriment la maladie héritée de leur mère II-6 qui était asymptomatique. La transmission se fait uniquement par les mères (hétéroplasmie expliquant la différence d'expression clinique).

Le reste de la démarche diagnostique comprend un examen clinique habituel, la biomicroscopie du segment antérieur, un fond d'œil dilaté, des photographies du fond d'œil en vraies couleurs, une imagerie rétinienne multimodale, des examens psychophysiques et, si besoin, électrophysiologiques. L'indication de ces derniers sera en fonction de l'orientation et de la suspicion diagnostique.

■ Imagerie rétinienne

La réalisation d'une imagerie rétinienne de qualité est facile au sein du cabinet. Elle commence par la réalisation d'une photographie du fond d'œil en vraies couleurs, comprenant le pôle postérieur. Cela apporte des informations sur l'intégrité des structures maculaires et sur la coloration de la tête du nerf optique. Les photographies en ultra-grand champ sont également illustratives de l'éventuelle atteinte périphérique. L'imagerie multimodale permet d'avoir des informations structurales fondamentales pour le raisonnement diagnostique [6].

L'OCT maculaire apporte des informations précieuses sur l'état anatomique de la rétine externe, qui est le siège lésionnel de la plupart des pathologies génétiques de la rétine. On recherchera particulièrement l'amaïncissement de la couche nucléaire externe, la disruption de la zone ellipsoïde, l'interruption de la limitante externe, les altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) avec d'éventuelles migrations hyper-réfléctives et le siège de ces lésions (paracentrales vs fovéolaires). L'atrophie de l'EPR entraîne aussi une hyper-réfléctivité choroidienne. L'OCT est également incontournable pour affirmer la présence de lésions kystiques de la rétine, que ce soit un œdème maculaire cystoïde ou un rétinoshisis (*fig. 3*).

L'OCT des fibres optiques (RNFL) et des cellules ganglionnaires (GCC) est un outil diagnostique performant qui permet de quantifier la perte en fibres

Revue générale

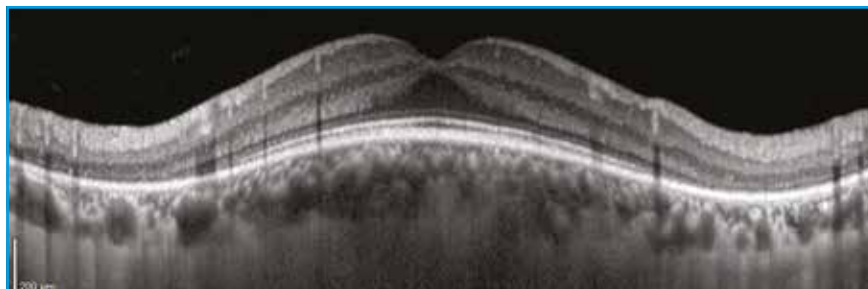


Fig. 3 : OCT maculaire montrant un amincissement rétinien aux dépens des couches externes. La couche nucléaire externe est trop fine, on remarque une disparition de la couche des photorécepteurs lorsque l'on s'éloigne de la région fovéolaire. Dystrophie cône-bâtonnets au stade incipiens.

optiques et surtout d'étudier l'évolutivité du processus pathologique.

L'autofluorescence en courtes longueurs d'onde (bleue) apporte des informations fonctionnelles sur le couple épithélium pigmentaire rétinien-photorécepteurs, permettant une cartographie du principal fluorophore de la rétine, la lipofuscine, qui provient de la dégradation biochimique des rétinoides contenus dans le segment externe des photorécepteurs. Schématiquement, on distingue les lésions hypoautofluorescentes qui peuvent signer une disparition de l'EPR ou un masquage de la fluorescence (exsudats, hémorragies...). À l'inverse, une hyperautofluorescence signe une accumulation de lipofuscine ou d'autres fluorophores (liquide intra ou sous-rétinien). L'autofluorescence permet donc une cartographie dynamique et fonctionnelle de

la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien, où certaines pathologies présentent un aspect caractéristique (**fig. 4**).

L'OCT-angiographie permet quant à lui de mettre en évidence des complications néovasculaires de maculopathies ou de rétinopathies génétiques (notamment maladie de Stargardt). Dans un cadre de recherche, cet examen apporte des informations quantitatives sur les modifications de la microvascularisation rétinienne et choroïdienne induites par ces pathologies. Aucun aspect pathognomonique n'a pour l'instant été décrit en OCT-A.

Électrophysiologie

Certains cabinets permettent la réalisation d'explorations électrophysiologiques. Il est bon de rappeler que ces

examens sont indiqués pour toutes les pathologies rétinienne suspectées d'origine génétique et que l'électrophysiologie en pratique devrait se dérouler conformément aux recommandations de l'ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*) [7]. Selon les centres, une infirmière ou une orthoptiste peut faire pratiquer cet examen dans une salle dédiée où l'obscurité totale doit pouvoir être obtenue, conformément aux recommandations de l'ISCEV. L'information préalable sur la conduite de ces explorations doit être délivrée par le médecin, ainsi que l'interprétation et la remise des résultats qui relèvent de sa responsabilité.

Le choix entre électrorétinogramme (ERG) plein champ, ERG multifocal, ERG structurés, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels (PEV) flashes, PEV structurés ou une combinaison de ces examens doit être fait en fonction de la suspicion diagnostique pour étayer les hypothèses de dysfonction des photorécepteurs (lesquels ?) ou des cellules bipolaires, ou des cellules ganglionnaires dans le cas des neuropathies optiques. Ces examens permettent de distinguer les dysfonctions des bâtonnets, des cônes et les maculopathies isolées (où l'ERG plein champ est alors normal). Ils peuvent être pathognomoniques de certaines affections (cônes bleus augmentés [8], dystrophie des cônes liée à *KCNV2*, héméralopie essentielle).

Rappelons à toutes fins utiles que :

- l'atteinte périphérique en imagerie ne signifie pas forcément une pathologie des bâtonnets (par exemple rétinosis lié à l'X) ;
- l'atteinte centrale en imagerie ne signifie pas forcément une pathologie des cônes (par exemple maladie de Best) ;
- seule l'électrophysiologie permet de distinguer une dysfonction des bâtonnets d'une dysfonction des cônes ;
- une atteinte maculaire isolée est compatible avec un ERG plein champ normal (réponse "surfactive", la macula ne représente que 2 % des photorécepteurs malgré son importance fonctionnelle).

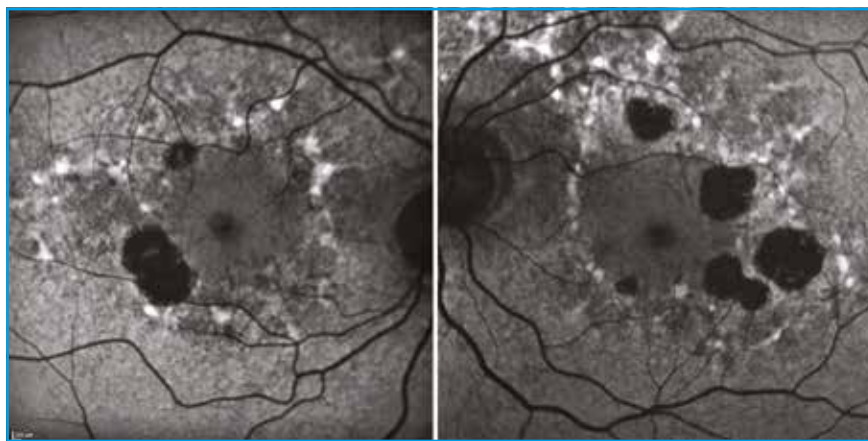


Fig. 4 : Autofluorescence en lumière bleue montrant des altérations de l'épithélium pigmentaire parafovéolaires, linéaires, de disposition réticulée, avec quelques patches hypoautofluorescents (atrophie de l'EPR). Autofluorescence centrale hétérogène, granitée. MIDD maculopathy.

Les examens électrophysiologiques ont bien sûr une visée pronostique où l'amplitude des réponses a une corrélation avec l'histoire naturelle de la maladie.

■ Adresser un patient en centre de référence

Après une caractérisation précise de l'atteinte clinique du patient, la mise en évidence d'un mode de transmission, la caractérisation sémiologique sur l'imagerie, et l'interprétation des examens psychophysiques et électrophysiologiques, le praticien doit être capable de formuler une hypothèse diagnostique : dystrophie cônes-bâtonnets, rétinite pigmentaire liée à l'X, maladie de Best, neuropathie optique dominante autosomique...

Cependant, la démarche diagnostique et l'éventuelle prise en charge thérapeutique ne s'arrêtent pas là, il est indispensable d'obtenir un diagnostic de certitude en biologie moléculaire. En 2022 en France, le plus souvent, cela passe par un centre de référence pour des raisons légales (peu de laboratoires habilités au diagnostic moléculaire, de centres agréés pour le rendu de résultats et au conseil génétique pour les pathologies ophtalmologiques d'origine génétique).

L'enjeu de ce diagnostic moléculaire est multiple :

>>> L'accès au diagnostic positif et donc de certitude (est-ce bien une maladie de Stargardt, donc de transmission récessive, et non une dystrophie réticulée de transmission dominante ?).

>>> Les données pronostiques (certaines mutations ont un pronostic visuel plus sombre que d'autres, par exemple la mutation m.11778G>A dans la neuropathie optique héréditaire de Leber [9]).

>>> Le conseil génétique, c'est-à-dire affirmer un risque de récurrence et de transmission de façon mathématique en fonction du mode de transmission.

POINTS FORTS

- Un interrogatoire comprenant, entre autres, un arbre généalogique doit être réalisé afin de documenter l'hypothèse du mode de transmission de l'affection.
- L'imagerie rétinienne multimodale est une étape indispensable à la caractérisation de la pathologie génétique du patient.
- En particulier, l'autofluorescence en lumière bleue donne des informations fonctionnelles sur le couple épithélium pigmentaire rétinien-photorécepteurs.
- L'électrophysiologie permet de préciser le "niveau" de la dysfonction et constitue un facteur pronostique que ne remplace pas l'imagerie.
- L'intégration de ces éléments permet d'orienter les explorations génétiques proprement dites, c'est-à-dire le diagnostic moléculaire à l'origine du tableau clinique.

>>> L'avis quant aux thérapeutiques disponibles actuellement mais aussi la participation à d'éventuels protocoles thérapeutiques (études cliniques) pour lesquels il s'agit souvent d'un critère d'inclusion indispensable.

>>> L'amélioration des connaissances des corrélations phénotype/génotype, la constitution de cohortes nombreuses indispensables à la meilleure caractérisation de maladies rares.

>>> La participation à la recherche fondamentale, aux données épidémiologiques.

La carte de France des centres de référence permettant l'accès aux laboratoires de biologie moléculaire spécialisés dans les pathologies ophtalmologiques se trouve sur le site de la filière consacrée aux maladies rares dans le cadre du Plan national consacré : SensGene (www.sensgene.fr).

■ Conclusion

Une grande partie de la démarche diagnostique peut se dérouler en cabinet

d'ophtalmologie, sans équipement spécifique aux pathologies génétiques (imagerie, champ visuel). L'interrogatoire, la caractérisation sémiologique en imagerie, la détermination du mode de transmission et la mise en évidence d'éventuelles dysfonctions cellulaires rétiniennes au moyen d'explorations électrophysiologiques doivent suffire à émettre une ou des hypothèses diagnostiques qui guideront la recherche du ou des variants impliqués dans le gène causal.

Cette démarche doit s'inscrire dans une collaboration riche et un dialogue de qualité avec un centre de référence qui permettra l'accès au diagnostic moléculaire, à la constitution de cohortes et à d'éventuelles thérapeutiques dans le respect de la législation française.

L'accès au diagnostic moléculaire pourrait à l'avenir être facilité et démocratisé par le Plan France Médecine Génomique basé sur le séquençage très haut débit. Par rapport aux autres pays, le diagnostic moléculaire reste souvent retardé à cause du faible nombre de biologistes formés à ces enjeux et en raison du cadre législatif strict [10].

BIBLIOGRAPHIE

1. www.orpha.net
2. www.sensgene.com/les-maladies-rares/les-maladies-rares-c-est-quoi
3. MAGUIRE AM, BENNETT J, ALEMAN EM *et al.* Clinical perspective: Treating RPE65-associated retinal dystrophy. *Mol Ther*, 2021;29:442-463.
4. PIERROTTET CO, ZUNTINI M, DIGIUNI M *et al.* Syndromic and non-syndromic forms of retinitis pigmentosa: a comprehensive Italian clinical and molecular study reveals new mutations. *Genet Mol Res*, 2014;13:8815-8833.
5. www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf
6. DAICH VARELA M, ESENER B, HASHEM SA *et al.* Structural evaluation in inherited retinal diseases. *Br J Ophthalmol*, 2021;105:1623-1631.
7. ROBSON AG, NILSSON J, LI S *et al.* ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol*, 2018;136:1-26.
8. PERLMAN I, KONDO M, CHELVA E *et al.* ISCEV extended protocol for the S-cone ERG. *Doc Ophthalmol*, 2020;140:95-101.
9. TONAGEL F, WILHELM H, RICHTER P *et al.* Leber's hereditary optic neuropathy: course of disease in consideration of idebenone treatment and type of mutation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021;259:1009-1013.
10. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.