

lifformes et les pseudo-Stargardt) et évolutive (contrairement à l'albinisme ou à l'achromatopsie) en l'absence de causes inflammatoires, toxiques ou paranéoplasiques. La notion d'atteinte familiale est un argument important, mais son absence n'exclut pas une cause génétique (cas unique simple dans une maladie récessive).

Nommer la dystrophie rétinienne [1]

Les premières orientations diagnostiques vont dépendre du mode de transmission (arbre généalogique, examen des parents, des enfants, de la fratrie) et du type d'atteinte centrale (baisse d'acuité, scotome central, photophobie, anomalies de la vision des couleurs, nystagmus), périphérique (acuité visuelle conservée, scotomes en moyenne périphérie, réduction des isoptères) ou mixte (figure 1).

Les bonnes pratiques cliniques dans les dystrophies rétinienne permettent de retenir *in fine* un ou deux diagnostics. Elles supposent de dessiner l'arbre généalogique, de reprendre les signes fonctionnels (type et chronologie), de tester la vision des couleurs et la sensibilité de la rétine (Goldmann), de réaliser des clichés couleurs et en autofluorescence du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne, d'analyser les remaniements de la macula sur l'OCT (œdème, amincissement, discontinuité ou perte de la ligne des photorécepteurs) et d'étudier les réponses des cônes et des bâtonnets par les explorations électrophysiologiques.

Clichés couleurs

La macula est normale (maculopathie au stade précoce, rétinite pigmentaire) ou remaniée (reflet altéré, dépôts, altérations de l'épithélium pigmentaire, atrophie complète, œdème



Centre national de référence maladies rares, affections sensorielles génétiques, Montpellier

Les dystrophies rétiniennes héréditaires

La génétique a été particulièrement représentée cette année à la SFO avec une conférence-débat sur « les dystrophies rétiniennes et espoirs thérapeutiques » et la réunion de la Société de génétique ophtalmologique francophone. Nous résumons ici les premiers points abordés lors de la conférence-débat : comment arriver au diagnostic précis d'une dystrophie rétinienne ? Qu'attendre de l'analyse génétique ?

Comment arriver au diagnostic précis d'une dystrophie rétinienne ?

Quand évoquer une dystrophie héréditaire ?

Une dystrophie rétinienne est à évoquer devant une atteinte visuelle bilatérale (sauf dans les dystrophies vitelliformes), symétrique (sauf les dystrophies vitel-

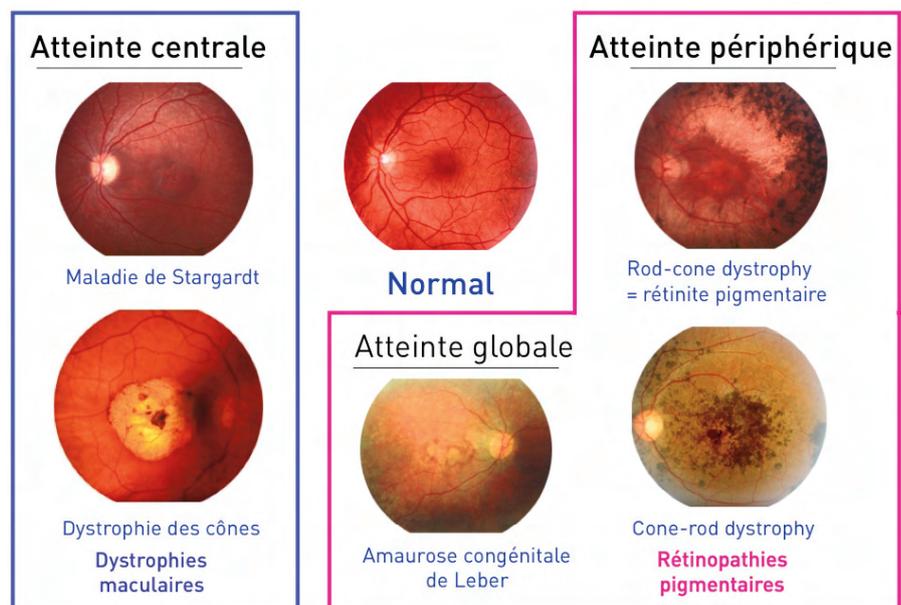


Figure 1. Classification des dystrophies rétiniennes.

maculaire des rétinites pigmentaires, rétinosischisis, néovaisseaux, amas pigmentés). La rétine périphérique est normale (maculopathie ou rétinite pigmentaire minime) ou altérée avec des dépôts (jaunâtres en moyenne périphérie dans la maladie de Stargardt, ou des amas blanchâtres disséminés en périphérie (les rétinites pigmentaires débutantes), ou avec des pseudo-ostéoblastes ou des amas de pigment (rétinites pigmentaires ou dystrophie de type « *cone-rod* »).

Les vaisseaux sont normaux (maculopathie ou rétinite pigmentaire stade précoce) ou de calibre diminué (atteinte périphérique ou mixte). La papille est normale (maculopathie ou rétinite pigmentaire stade précoce), pâle en temporal (atteinte du faisceau interpapillo-maculaire, dystrophie des cônes) ou globalement pâle (rétinite pigmentaire ou dystrophie mixte avec atteinte prédominante des cônes).

Clichés en autofluorescence

La présence d'un anneau hyper-autofluorescent est un signe essentiel en faveur d'une dystrophie héréditaire. Un tel anneau est très fréquent dans les rétinites pigmentaires, les dystrophies des cônes et les dystrophies mixtes avec atteinte prédominante des bâtonnets.

L'autofluorescence maculaire est précocement anormale dans la plupart des maculopathies. Dans la maladie de Stargardt, la macula est inhomogène avec de multiples petites plages hypo-autofluorescentes contrastant avec l'hyper-autofluorescence des taches flavimaculées. Dans une dystrophie des cônes, on retrouve une fluorescence normale, un liseré pérимaculaire ou une plage hypo-autofluorescente bien délimitée (atrophie maculaire).

Analyse du pôle postérieur en tomographie à cohérence optique

• Les photorécepteurs

La ligne des photorécepteurs est discontinue ou absente dans sa partie fovéolaire (maculopathies, rétinites pigmentaires, dystrophies des cônes, dystrophie mixte avec atteinte prédominante des cônes), dans sa partie périfovéolaire (maladie de Stargardt, dystrophie des cônes), dans toute la zone maculaire (maladie de Stargardt, rétinites pigmentaires, dystrophie mixte avec atteinte prédominante des cônes).

• L'épaisseur rétinienne

La rétine est précocement amincie dans la maladie de Stargardt avec une perte ou un effacement du clivus. À l'inverse, l'épaisseur rétinienne est longtemps conservée dans les dystrophies des cônes.

• L'œdème maculaire

L'œdème est fréquent dans les rétinites pigmentaires (15 à 30 % des cas) autosomiques dominantes ou récessives, mais non décrit dans les formes liées à l'X (aucun cas rapporté dans la littérature).

• Le rétinosischisis

En dehors du classique rétinosischisis juvénile lié à l'X (rechercher un schisis périphérique), un rétinosischisis est en faveur d'un syndrome de Goldman-Favre (rechercher des anomalies pigmentaires en périphérie et le long des arcades).

Les examens électrophysiologiques : l'électrorétinogramme (ERG)

• ERG champ total

Il s'agit de l'examen clé de classification des dystrophies : dystrophies maculaires (ERG normal excepté certaines maculopathies de Stargardt et les bestrophinopathies, formes récessives de la maladie de Best). L'atteinte exclusive des réponses des cônes est synonyme d'une dystrophie des cônes, plus rarement d'une maculopathie de Stargardt. L'atteinte des réponses des cônes et des bâtonnets conduit au diagnostic de dystrophie de type cônes-bâtonnets si la diminution des réponses est plus marquée pour les cônes, et au diagnostic de dystrophie type bâtonnets-cônes dans le cas inverse. Dans de rares cas de dystrophie des cônes (baisse d'acuité visuelle, photophobie, dyschromatopsie, scotome central, diminution ou effondrement des réponses des cônes), les réponses des bâtonnets peuvent être paradoxalement augmentées (dystrophies des cônes à réponses des bâtonnets supranormales liées au gène *KCNV2*). Dans d'autres cas, un ERG électronégatif (anomalie du rapport des amplitudes des ondes a et b, l'onde a étant normalement de plus faible amplitude que l'onde b) oriente vers un rétinosischisis, un syndrome de Goldman-Favre, une vitréo-rétinopathie, une cécité nocturne congénitale stationnaire.

• ERG multifocal

Il est altéré dans toutes les maculopathies avant toute modification du fond d'œil.

Au terme de ce bilan, un diagnostic principal est proposé avec une concordance de tous les signes anamnestiques (progression de la maladie, mode de transmission), fonctionnels (vision des couleurs, champ visuel, électrophysiologie), morphologiques (OCT, autofluorescence).

Faut-il proposer une analyse génétique ? [2]

Petits rappels

La technique la plus courante, dite de PCR séquençage, recherche uniquement des mutations sur les parties codantes du gène. Elle détecte des substitutions d'une seule base, de petites insertions ou délétions (quelques paires de base), ou une association insertion-délétion. Pour le gène étudié, l'analyse va indiquer les mutations connues (ou les variants connus) retrouvées dans la séquence. En cas de variation non répertoriée, celle-ci peut correspondre à une nouvelle mutation ou à un nouveau variant. Le caractère pathogène de cette variation non décrite peut être démontré à l'aide de logiciels



de prédiction [calcul d'une probabilité d'altération de la fonction de la protéine suite à la modification de la séquence], par l'étude de sujets contrôles (variant non retrouvé dans la population, ce qui n'exclut pas la possibilité d'un variant rare), et par l'étude familiale, le variant devant ségréger avec le phénotype.

Cette technique ne permet pas de détecter de grands remaniements hétérozygotes (déletion d'un ou plusieurs exons par exemple). En effet, une séquence normale sera amplifiée à partir de l'allèle non délété. Ce dernier point permet d'expliquer qu'un patient puisse avoir une maladie de Stargardt avec une seule mutation identifiée, voire aucune.

Dans les pathologies dominantes, une mutation sur l'un des deux allèles est retrouvée. Au contraire, dans les pathologies récessives autosomiques, deux mutations sont identifiées, sauf si le patient est porteur de la même mutation sur chacun des deux allèles (consanguinité parentale). Pour confirmer que ces deux mutations sont bien à l'origine de la pathologie, il faut prouver que l'une est située sur l'allèle paternel, l'autre sur l'allèle maternel. L'ADN des parents est donc nécessaire, ou à défaut celui des enfants ou des frères et sœurs. C'est ainsi que certains sujets peuvent avoir deux mutations dans le gène *ABCA4* sans avoir de maladie de Stargardt si ces deux mutations sont sur un seul des deux allèles.

Que faut-il en attendre ?

Au-delà des perspectives de traitement, l'affirmation du gène causal met fin à « l'errance » ou « l'incertitude » du patient. L'ophtalmologiste peut expliquer un diagnostic indiscutable et confirmer le mode de transmission. Les principaux gènes connus des rétinites pigmentaires non syndromiques et les résultats génétiques sont résumés dans le *tableau I*. Aucun patient ne pourra être traité par thérapie génique si le gène n'est pas identifié, le principe même de cette thérapie étant la correction de la fonction d'un gène donné. Ce principe s'appliquera également aux autres traitements (inhibiteurs du cycle visuel dans la maladie de Stargardt, blocage de l'apoptose). Le séquençage complet de l'exome ou du génome répondra à court terme à ce principe puisque le coût de ces techniques diminue très rapidement.

1. D'après les conférences : « Bonnes pratiques de l'examen clinique dans les dystrophies rétiniennes » du Dr Hamel, et « Arbre décisionnel des explorations de la vision dans le diagnostic des dystrophies rétiniennes » du Dr Defoort-Dhellemmes.
2. D'après la conférence : « Le décryptage génétique est-il utile au praticien en charge des patients ? » du Dr Kaplan.

Tableau I. Rétinites pigmentaires : gènes connus et mode de transmission.

Mode de transmission	Autosomique dominante	Autosomique récessive	Liée à l'X
Listes des gènes connus	<i>PRPH2, RHO, RP1, NR2E3, PRPF3, PRPF8, PRPF31, BEST1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, IMPDH1, KLHL7, NRL, PAP1, PROM1, RDH12, SEMA4A, SNRNP200, TOPORS</i>	<i>EYS, USH2A (RP isolée), ABCA4, BEST1, CERKL, CNGA1, CNGB1, CRB1, LRAT, MERTK, NR2E3, NRL, PDE6A, PDE6B, PRC1, PROM1, RBP3, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RPE65, SAG, TULP1</i>	<i>RP2, RPGR</i>
Résultats génétiques CDR de Montpellier	Gène causal dans 38 % des cas testés <i>PRPH2</i> : 11 % et <i>RHO</i> : 10 %, <i>RP1</i> : 5 %	- Cas simplex le plus souvent non testés - Prévalence de <i>EYS</i> : 10 % <i>USH2A</i> : 8 %	Gène causal identifié dans 84 % des familles testées
Liste des laboratoires ou centres de recherche	Recrutement de familles dans un protocole national (Pr Hamel, Montpellier)	Etude non systématique Inclusion possible de familles avec consanguinité	Laboratoire de biologie moléculaire, CHU de Lille (Dr CM Dhaenens)