La maladie de Best en pratique aujourd'hui

Olivia Xerri

À partir d'un cas, cet article fait le point des connaissances sur la maladie de Best, son mode de transmission, les méthodes de confirmation de diagnostic, son évolution et ses différentes expressivités.

Un jeune garçon de 4 ans est adressé pour « tache maculaire » bilatérale découverte à la suite d'un examen de contrôle. Il n'a pas d'antécédents médicaux personnels.

À l'examen, l'acuité visuelle est de 10/10e R2 ODG. Les segments antérieurs sont calmes, les cristallins sont clairs. Au fond d'œil, on retrouve une tache jaune maculaire bilatérale (*figure 1*).

On réalise alors une autofluorescence et un OCT-SD (*figures 2 et 3*).

On retrouve une hyper-autofluorescence au niveau des lésions jaunâtres. En OCT-SD, ces lésions ont un aspect de « pseudo-DSR » (décollement séreux rétinien), avec un soulèvement de la rétine externe et une zone hyporéflective hétérogène pouvant correspondre à du matériel.

L'association chez un enfant de lésions maculaires bilatérales jaunâtres avec un aspect d'« œuf sur le plat », d'une hyper-autofluorescence de ces lésions et de matériel en OCT-SD fait évoquer le diagnostic de maladie de Best. Le matériel se situe soit au niveau de la zone d'interdigitation, soit entre l'épithélium pigmentaire (EP) et la membrane de Bruch [1].

Service d'Ophtalmologie du Pr Brémond-Gignac Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, APHP, Paris

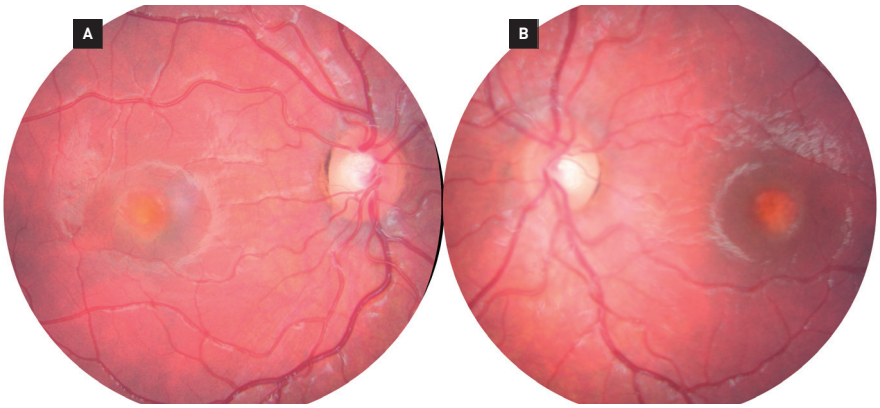

Figure 1. *Rétinophotographies OD (**A**) et OG (**B**) de l'enfant N.*

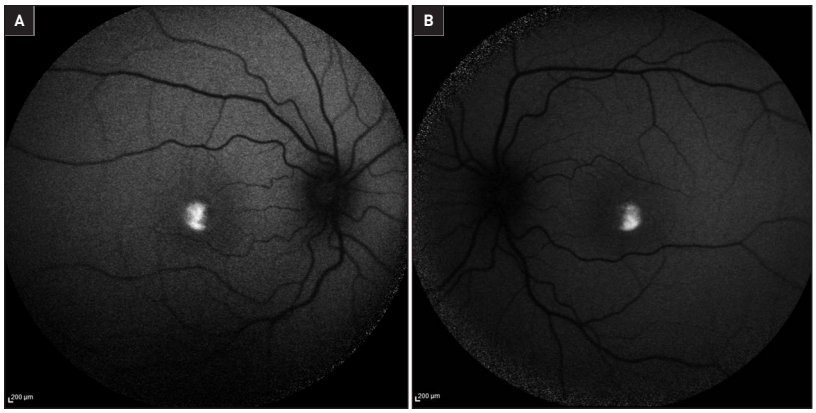

Figure 2. *Autofluorescence OD (**A**) et OG (**B**) de l'enfant N.*

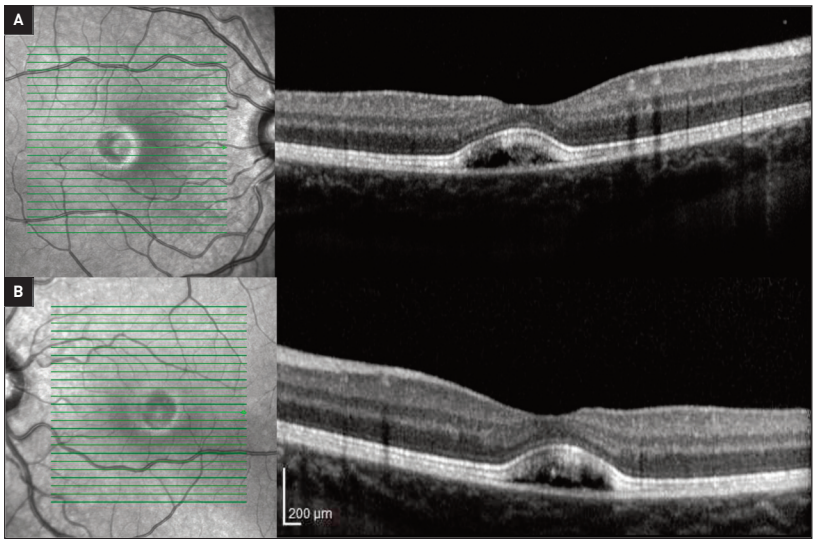

Figure 3. *OCT-SD OD fovéolaire (**A**) et OG (**B**) de l'enfant N.*

Maladie de transmission dominante autosomique

La maladie de Best étant de transmission dominante autosomique, il est important d'examiner les parents et les frères et sœurs du cas index pour identifier les autres personnes atteintes dans la famille.

À l'interrogatoire, on retrouvait seulement un épisode de CRSC (chorio-rétinite séreuse centrale) chez le père sans séquelles. À l'examen, le père de notre patient avait une acuité de 10/10e ODG avec une lésion inter-papillo-maculaire de l'œil gauche hyper-autofluorescente (*figure 4*), associée à un épaississement de la ligne d'interdigitation et de l'EP et à une irrégularité de la ligne ellipsoïde en OCT-SD (*figure 5*). Le grand-père paternel de notre patient était suivi pour une dystrophie vitelliforme qui s'avérait donc être une forme tardive de la maladie. Cette famille présentait ainsi des âges d'apparition très différents sur les trois générations illustrant la grande variabilité d'expression de la maladie de Best. L'apparition de plus en plus précoce de la maladie sur trois générations était probablement fortuite car il n'y a pas de phénomène d'anticipation dans cette pathologie.

Par ailleurs, l'observation de deux cas de transmission « père-fils » dans cette famille confirmait, sur le plan génétique, le mode de transmission de type dominant autosomique.

Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de maladie de Best est confirmé devant un EOG (électro-oculogramme) altéré avec un rapport d'Arden inférieur à 1,8, en présence d'un ERG (électro-rétinogramme) global normal. La biologie moléculaire avec la recherche d'une mutation dans le gène *BEST1* établit formellement le diagnostic.

Chez ce jeune garçon de 4 ans, il n'était pas possible de réaliser d'EOG, qui demande un suivi oculaire pendant 23 minutes. Nous avons donc réalisé l'EOG et ERG chez le père, qui s'est avéré pathologique avec un rapport d'Arden de 1,4 pour chaque œil, alors que l'ERG global était normal (*figure 6*). La biologie moléculaire a confirmé le diagnostic avec l'identification d'une mutation dans le gène *BEST1*, transmise par le père.

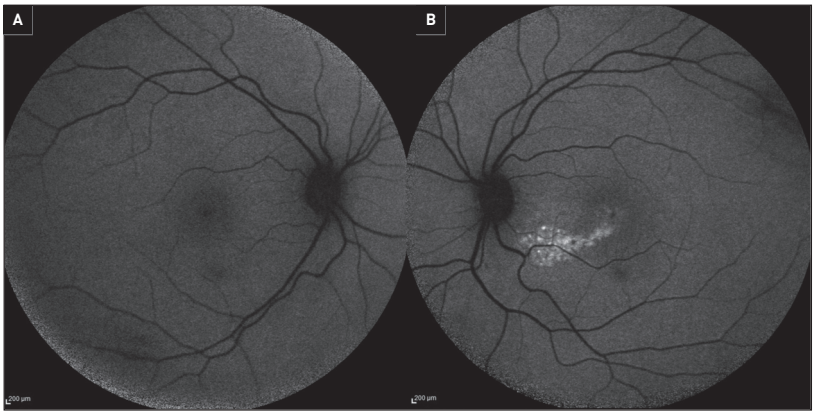

Figure 4. *Autofluorescence OD (**A**) et OG (**B**) du père.*

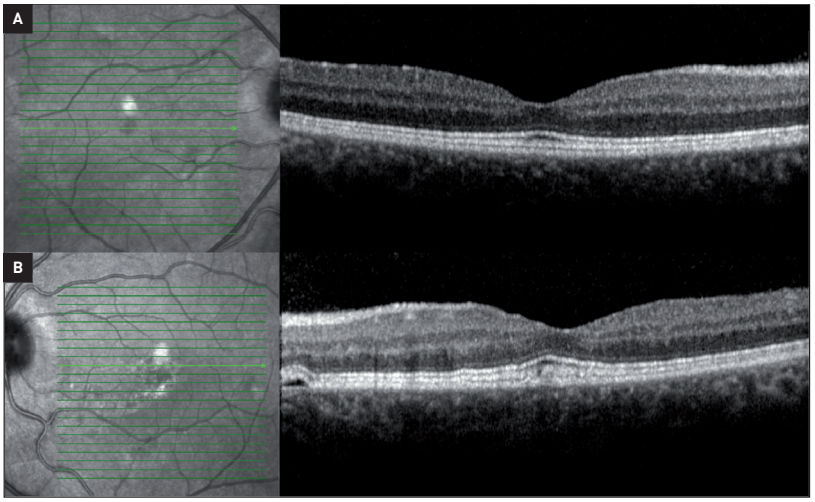

Figure 5. *OCT-SD OD (**A**) et OG (**B**) du père.*

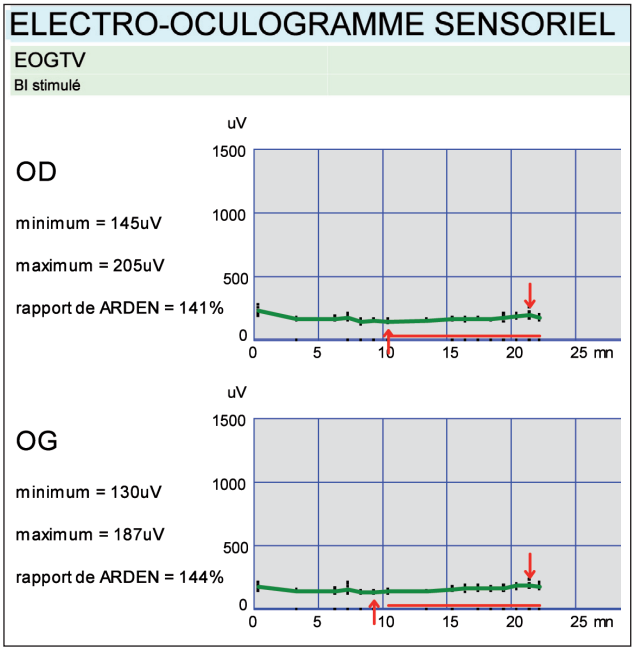

Figure 6. *EOG du père.*

Les 4 stades d'évolution

La maladie de Best ou dystrophie vitelliforme maculaire de Best est une pathologie maculaire d'évolution progressive. La maladie se déclare classiquement dans l'enfance mais il existe une expressivité très variable avec du matériel pouvant parfois passer inaperçu et ne pas altérer la vision ou une expression tardive de la maladie à type de dystrophie vitelliforme de l'adulte.

Le stade 1 est infra-clinique, avec un effet fenêtre maculaire à l'angiographie à la fluorescéine. Le stade 2 débute classiquement dans l'enfance entre l'âge de 5 et 10 ans, il est caractérisé par des lésions jaunâtres, de type « œuf sur le plat ». Le stade 3 est le stade de pseudo-hypopion : le matériel sédimente et donne un aspect de niveau liquide. Le stade 4 représente l'évolution du dépôt vitellin vers la fragmentation puis l'atrophie : on retrouve une lésion maculaire jaune-orangée (stade 4a), puis une cicatrice fibreuse (4b), avec un risque de néovascularisation choroïdienne (4c). La maladie de Best est d'ailleurs une des causes les plus fréquentes de néovaisseau choroïdien de l'enfant.

Le gène *BEST1*

La maladie de Best se transmet sur un mode dominant autosomique, par la présence d'une mutation sur un allèle du gène *BEST1*. Pour un couple dont l'un des parents est atteint, le risque à chaque grossesse est de 50% d'avoir un enfant atteint. Toutefois, *BEST1* est un gène très atypique, également à l'origine d'autres pathologies, pouvant se transmettre sur un mode récessif ou dominant autosomique : les bestrophinopathies récessives [2] sont liées à 2 mutations bi-alléliques dans *BEST1*, et l'ADVIRC (*autosomal dominant vitreo-retinochoroidopathy*) [3] est causé par une mutation dominante. Enfin, certaines rétinopathies pigmentaires (ou *rod-cone dystrophy*) dominantes autosomiques ont été attribuées à des mutations uniques dans *BEST1*.

L'expressivité de la maladie de Best est très variable. Dans certains cas l'acuité visuelle devient non chiffrable mais elle peut également rester à 10/10e avec quelques minimes dépôts visibles seulement en OCT-SD et en autofluorescence voire en IRAF (*infra-red autofluorescence*). Certains patients ont même une atteinte strictement unilatérale [4], comme c'était le cas pour le père de notre patient. Le diagnostic différentiel peut-être la CRSC dans les cas atypiques avec une présence de matériel étendu mimant le décollement séreux rétinien d'une CRSC [5].

Notre jeune patient a été revu à l'âge de 6 ans : la vision était toujours conservée à 10/10e ODG, avec un aspect stable des lésions maculaires. L'acuité visuelle baisse habituellement au stade 4.

Conclusion

Devant un enfant atteint de maladie de Best, il convient d'examiner les parents et la fratrie, puis de confirmer le diagnostic par un EOG et un ERG global chez le patient atteint ou un EOG et ERG global chez les parents quand l'enfant est trop jeune pour réaliser l'EOG. Le diagnostic moléculaire, en identifiant la mutation responsable, permet aux parents d'envisager la possibilité de demander un diagnostic prénatal ou préimplantatoire dans un centre agréé pour un enfant à venir. L'expressivité de la maladie étant très variable, le diagnostic prénatal sera accordé au cas par cas.

Sur le plan ophtalmologique, l'enfant devra être surveillé pour éliminer toute néovascularisation choroïdienne. En cas de néovaisseau choroïdien, des injections d'anti-VEGF seront nécessaires.

L'évolution vers l'atrophie étant quasiment constante, il convient d'informer la famille de la probable baisse progressive d'acuité visuelle centrale et de proposer une réadaptation basse vision qui permettra de développer de nouvelles zones de fixation et de conserver le plus souvent une acuité visuelle chiffrable. La vision périphérique restant conservée dans la maladie de Best, il n'y a pas de risque de perte d'autonomie, ce qui est un élément très rassurant pour les parents et l'enfant.

Références bibliographiques

[1] Qian CX, Charran D, Strong CR *et al.* Optical coherence tomography examination of the retinal pigment epithelium in best vitelliform macular dystrophy. Ophthalmology. 2017;124(4):456-63.

[2] Burgess R, Millar ID, Leroy BP *et al.* Biallelic mutation of BEST1 causes a distinct retinopathy in humans. Am J Hum Genet. 2008;82 (1):19-31.

[3] Yardley J, Leroy BP, Hart-Holden N *et al.* Mutations of VMD2 splicing regulators cause nanophthalmos and autosomal dominant vitreoretinochoroidopathy (ADVIRC). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45(10):3683-9.

[4] Arora R, Khan K, Kasilian ML *et al.* Unilateral BEST1-associated retinopathy. Am. J Ophthalmol. 2016;169(9):24-32.

[5] Lee YS, Kim ES, Kim M *et al.* Atypical vitelliform macular dystrophy misdiagnosed as chronic central serous chorioretinopathy: case reports. BMC Ophthalmol. 2012;12(7):25.