

Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNDS 2021

Maculopathies génétiques

Ce PNDS a été dirigé par le Professeur :

Isabelle Meunier

Et Béatrice Bocquet PhD, généticienne.

**Centre de Référence Maladies Rares "Maladies Sensorielles Génétiques"
MAOLYA**

Sous l'égide et avec le partenariat de
La Filière de santé des maladies rares sensorielles SENSGENE

SENSGENE
Maladies Rares Sensorielles

FILIERE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES

filières de santé

maladies rares

Liste des abréviations.....	5
Synthèse à destination du médecin traitant/ophtalmologiste.....	6
1 Les dystrophies maculaires héréditaires - Introduction	10
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	12
2.1 Objectifs	12
2.2 Méthode de travail	13
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	14
3.1 Objectifs	14
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	14
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	15
3.4 Confirmation du diagnostic/ Diagnostic différentiel	16
3.4.1 Diagnostic clinique des maculopathies	16
3.4.2 Diagnostics différentiels	20
3.4.3 Diagnostic moléculaire	21
3.4.4 Examen clinique initial qui sera adapté en fonction de l'âge	23
3.5. Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	23
3.6 Annonce du diagnostic, information et conseil génétique	24
4 Prise en charge thérapeutique	26
4.1 Objectifs	26
4.2 Professionnels impliqués	26
4.3 Prise en charge thérapeutique	26
4.3.1 Traitements pharmacologiques	26
4.3.2 Autres traitements et prestations	27
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	30
4.4.1 Education thérapeutique	30
4.4.2 Aménagement du mode de vie	30
4.4.3 Associations de patients	31
5 Suivi.....	31
5.1 Objectifs	31

5.2	Professionnels impliqués	31
5.3	Rythme et contenu des consultations	32
Annexe 1.	Liste des participants	33
Annexe 2.	Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	34
Annexe 3.	Autres maculopathies non syndromiques	37
	Références bibliographiques	38

Mots-clés : PNDS, Filières de Santé Maladies Rares SENSGENE, Maculopathies génétiques, Maladie de Stargardt, Maladie de Best, imagerie multimodale, clichés en autofluorescence, tomographie à cohérence optique (OCT), électrorétinogramme (ERG), électro-oculogramme (EOG), diagnostic génétique, prise en charge médicale, aptitude à la conduite, aptitudes professionnelles, scolarité, rééducation basse vision.

Liste des abréviations

AD	Autosomique dominant
ADN	Acide désoxyribonucléique
AR	Autosomique récessif
AVS	Auxillaire de Vie Scolaire
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
DPN	Diagnostic pré-natal
EOG	Electro-oculogramme
ERG	Electrorétinogramme
FAF	Fundus Autofluorescence
FSMR	Filières de Santé Maladies Rares
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISCEV	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
MAOLYA	Centre de Référence Maladies Rares "Maladies Sensorielles Génétiques"
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MIDD	Maternal Inherited Deafness Diabetes
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAI	Protocole d'accueil individualisé
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNMR	Plan National Maladies Rares
REFERET	Centre de Référence National des Maladies Rares neuro-rétiniennes
SD-OCT	Spectral domain optical coherence tomography
SENSGENE	Filière de santé Maladies Rares-Maladies Rares Sensorielles
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing

Synthèse à destination du médecin traitant/de l'ophtalmologiste

Une dystrophie maculaire correspond à une atteinte de la macula avec une baisse de l'acuité visuelle, un déficit relatif ou absolu dans l'aire centrale au champ visuel (difficultés de reconnaissance des visages). Les déformations des lignes classiques dans la DMLA (encoches ou déformations fixes, métamorphopsies ou déformations instables) sont très rares dans les maculopathies génétiques et orientent vers une complication néovasculaire.

Il faudra rechercher par l'interrogatoire et les investigations cliniques les signes orientant vers des causes non génétiques de maculopathies : une cause toxique (antipaludéens de synthèse, antirétroviraux) ou inflammatoire.

Diagnostic clinique des maculopathies héréditaires :

- ✓ Une baisse d'acuité (avec une acuité non améliorable) le plus souvent bilatérale et symétrique dans ces étiologies
- ✓ La présence d'un scotome central
- ✓ Une anomalie de la vision des couleurs corrélée à la baisse d'acuité visuelle sauf dans les dystrophies des cônes
- ✓ Des antécédents familiaux

Les signes en défaveur d'une maculopathie héréditaire sont :

- ✓ une photophobie inaugurale ou majeure serait plus en faveur d'une dystrophie des cônes
- ✓ une réduction du champ visuel périphérique ou des difficultés en vision nocturne (héméralopie) orientant vers une dystrophie mixte.

Une histoire familiale avec d'autres membres atteints sera également documentée. La présence de signes cliniques extra-oculaires sera recherchée (par exemple : obésité, déficience intellectuelle, polydactylie, régression des acquis et troubles neurologiques récents).

Trois principales maculopathies sont rencontrées :

- La maladie autosomique récessive de Stargardt liée au gène *ABCA4* dont il existe deux formes.
 - Dans la forme juvénile, la baisse d'acuité visuelle bilatérale est rapidement évolutive, un scotome central est présent. Le fond d'œil peut être normal initialement puis le reflet fovéolaire sera remanié. On recherchera la présence de taches flavimaculées (pisciformes) jaunâtres très évocatrices mais non pathognomoniques. Il en est de

même des aspects en autofluorescence de la lésion maculaire et des lésions flavimaculées. Même si l'atteinte maculaire est peu évidente au fond d'œil, l'imagerie par cohérence optique (SD-OCT, spectral domain coherence optic tomography) est un examen très sensible pour démasquer les lésions fovéolaires dès les stades initiaux ou infracliniques allant d'une hyperréflexivité de la couche nucléaire externe en regard de la membrane limitante interne à un amincissement fovéolaire marquée et précoce. L'ERG grand champ (pupille dilatée) réalisé selon les normes de l'ISCEV est indispensable pour le diagnostic différentiel et a un critère prédictif sur l'atteinte future de la vision périphérique.

- Dans la forme de l'adulte, il s'agira d'une péri-fovéopathie avec une acuité visuelle préservée mais un scotome périfovéolaire invalidant ; le fond d'œil montre des lésions d'atrophie autour de la fovéa qui est longtemps épargnée (expliquant la préservation de l'acuité visuelle).
- La maladie de Best principalement liée à des mutations dominantes du gène *BEST1*. Des dépôts vitellins arrondis, jaunâtres, hyperautofluorescents uniques ou multiples sont présents avant que la baisse d'acuité visuelle ne soit ressentie. Cette baisse intervient lorsque le matériel se fragmente. L'EOG est le plus souvent altéré ; l'ERG est normal excepté dans la forme récessive de la maladie (Bestrophinopathie). L'acuité visuelle peut s'améliorer après résorption du matériel maculaire. Il s'agit ici de la seule dystrophie où une amélioration de l'acuité visuelle peut survenir lors de l'évolution.
- Les maculopathies de transmission autosomique dominante, liée aux mutations du gène *PRPH2* se rencontrent plutôt chez des adultes avec différents tableaux cliniques ou phénotypes : des formes de pseudo-Stargardt, de pattern dystrophies, de dystrophies pseudo-vitelliformes de l'adulte ou d'atrophie aréolaire centrale. Le caractère dominant n'est pas évident puisque que l'on retrouve des porteurs asymptomatiques et des variations de phénotypes.

Les dystrophies de cônes ne sont pas *stricto sensu* classées dans les maculopathies mais elles partagent les mêmes signes cliniques : la baisse de vision, le scotome central, la dyschromatopsie. Pour un même niveau d'acuité visuelle, les altérations de la vision des couleurs sont plus sévères dans les dystrophies des cônes. De même, l'éblouissement (photophobie) est noté précocement dans l'histoire naturelle des dystrophies des cônes. En d'autres termes la photophobie peut être inaugurale dans les dystrophies des cônes, et tardive liée à la sévérité de l'atteinte visuelle dans les maculopathies. L'ERG grand champ est l'examen clé dans le diagnostic différentiel des

maculopathies versus les dystrophies des cônes en retrouvant des réponses issues des cônes diminuées ou effondrées et des réponses issues des bâtonnets préservées (diagnostic différentiel avec les dystrophies cônes bâtonnets). La distinction entre dystrophie des cônes pure et dystrophie des cônes bâtonnets est uniquement clinique car les mêmes gènes sont impliqués dans les deux entités (différence de sévérité des variants pathogènes).

Diagnostic génétique des maculopathies et des dystrophies des cônes héréditaires :

L'ADN du patient et dans la mesure du possible de ses parents sera soumis au séquençage d'un panel de gènes par les nouvelles techniques de séquençage à haut débit. Différents panels incluent les principaux gènes de maculopathies : *ABCA4*, *BEST1* et *PRPH2*. Le diagnostic génétique est essentiel afin de confirmer le diagnostic clinique, de mieux prédire l'évolutivité de la maladie, de connaître son mode de transmission, d'informer le patient et sa famille lors d'une consultation spécifique avec un conseiller en génétique ou un généticien médical dans le cadre de projets parentaux. Enfin, ce diagnostic est le pré-requis indispensable aux futurs traitements thérapeutiques (thérapie génique, pharmacologique ou cellulaire). Un diagnostic génétique négatif par panel peut impliquer une analyse génétique plus poussée notamment avec le génome entier pour étudier les séquences non codantes.

Récemment, dans le cadre du Plan national France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025), les maculopathies sont désormais une pré-indication et cette option de WGS peut être proposée en première intention.

Dans l'hypothèse d'une dystrophie des cônes, il est également possible de faire une demande de génome dans le cadre du plan France génomique avec une analyse trio préférée incluant l'index et ses parents.

Les préindications et les critères trio pourront évoluer dans le temps.

[\(https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/\)](https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/).

Prise en charge des maculopathies :

Les rôles du médecin généraliste et de l'ophtalmologiste sont :

1. D'évoquer et de contribuer à la confirmation du diagnostic clinique et génétique devant une baisse d'acuité visuelle dans l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte, en adressant les patients auprès d'un centre de référence ou de compétence
2. De veiller à ce que le suivi du patient soit régulier et réalisé avec des équipes compétentes formées à la prise en charge du handicap visuel et de la rééducation basse vision
3. De coordonner les aspects médico-sociaux (prise en charge à 100%, dossier MDPH)

4. D'orienter les patients vers les structures médicosociales adaptées pour permettre une prise en charge éducative en tenant compte de la sévérité du déficit visuel (temps additionnel contrôles et concours, AVS, support numérique pour les cours...), et chez l'adulte, une réhabilitation pour une meilleure autonomie à proposer régulièrement, et interagir avec le médecin du travail pour l'adaptation du poste et des horaires ou accompagner la reconversion professionnelle.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site orphanet (<http://www.orpha.net>), genereviews (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301295/>).

Les dystrophies maculaires héréditaires

1. Introduction

Les maculopathies génétiques représentent environ 15% des dystrophies rétiniennes dans un centre de référence des maladies rares spécialisé en rétine. Elles se caractérisent par une baisse d'acuité visuelle variable, le plus souvent bilatérale et symétrique.

On distingue 3 entités principales par ordre de fréquence : la maladie de Stargardt (prévalence de 1/10000) avec un gène majeur *ABCA4*, la maladie de Best, avec le gène *BEST1* (prévalence de 1/10000 à 1/20000) et les maculopathies liées au gène *PRPH2*. Les dystrophies des cônes peuvent être considérées pour certains comme des maculopathies (forme pure) et pour d'autres comme des dystrophies des cônes et des bâtonnets puisque ce sont les mêmes gènes qui sont impliqués et qu'il peut être difficile initialement de définir le risque évolutif à moyen et long termes.

Tous les modes de transmission sont décrits, classiquement autosomique récessif pour le Stargardt, autosomique dominant pour *BEST1* et *PRPH2*, liée à l'X pour le rétinoshisis juvénile et tous les modes de transmission pour les dystrophies des cônes pures.

Pour rappel, les dystrophies de cônes se caractérisent également par une baisse de vision, un scotome central, une dyschromatopsie. Pour un même niveau d'acuité visuelle, les altérations de la vision des couleurs sont plus sévères dans les dystrophies des cônes. De même, l'éblouissement (photophobie) est noté précocement dans l'histoire naturelle des dystrophies des cônes. En d'autres termes la photophobie peut être inaugurale dans les dystrophies des cônes et tardive, liée à la sévérité de l'atteinte visuelle, dans les maculopathies. L'ERG grand champ est l'examen clé dans le diagnostic différentiel maculopathies versus dystrophies des cônes en retrouvant des réponses issues des cônes diminuées ou effondrées et des réponses issues des bâtonnets préservées (diagnostic différentiel avec les dystrophies cônes bâtonnets). La distinction entre dystrophie des cônes pure et dystrophie des cônes bâtonnets est uniquement clinique et non pas génétique (gènes identiques aux deux entités). Ces dystrophies des cônes et des cônes et des bâtonnets seront traitées dans un PNDS spécifique.

Nous présentons ici les trois principales maculopathies : la maladie Stargardt, la maladie de Best, et les maculopathies liées à des variants pathogènes dans le gène *PRPH2*) sont des pathologies strictement oculaires. Il existe néanmoins quelques maculopathies pouvant révéler des pathologies syndromiques plus sévères (ataxie spino-cérébelleuse, céréoïde lipofuscinose neuronale de type 3,

syndrome *Maternally Inherited Deafness and Diabetes*), abordés dans la section diagnostics différentiels.

Les signes en faveur d'une maculopathie sont :

- la baisse d'acuité visuelle centrale (acuité non améliorable), le plus souvent bilatérale et symétrique à l'exception des dystrophies vitelliformes et apparentées.
- le scotome central
- les anomalies de la vision des couleurs, corrélés à la baisse d'acuité visuelle
- la photophobie est tardive, rarement inaugurale orientant alors davantage vers une dystrophie des cônes.

Cette baisse de vision peut survenir très tôt dès la petite enfance comme dans la maladie de Stargardt dans sa forme juvénile.

Le patient ne doit pas rapporter de réduction du champ visuel périphérique ou de difficultés en vision nocturne (héméralopie). Toutefois, il peut être rapporté une lenteur d'adaptation aux variations de luminosité chez les patients ayant une maladie de Stargardt. Les métamorphopsies sont très rares dans les maculopathies héréditaires, en l'absence de lésions atrophiques ou de complications néo-vasculaires.

En cas de suspicion de maculopathie, le patient sera adressé à un ophtalmologiste spécialisé dans les maladies rétiniennes ou en ophtalmo-pédiatrie s'il s'agit d'un enfant. L'interrogatoire reprendra l'anamnèse, la réalisation d'un arbre généalogique et la recherche de toute cause toxique ou inflammatoire. Les examens clés comporteront la mesure de l'acuité visuelle de loin et de près, un champ visuel à la recherche d'anomalies centrales avec préservation du champ visuel périphérique, un examen du fond d'œil, une imagerie multimodale. Les clichés en autofluorescence sont indispensables à la démarche diagnostique et ont totalement remplacé l'angiographie à la fluorescéine qui n'est pas indiquée dans ce contexte de dystrophies héréditaires. L'ERG grand champ est indispensable devant toute maculopathie, pour préciser la sévérité de l'atteinte et son évolutivité, et séparer les maculopathies des dystrophies des cônes ou des dystrophies mixtes (dystrophie des cônes et des bâtonnets et dystrophie des bâtonnets et des cônes également appelée rétinite pigmentaire).

L'examen génétique sera réalisé afin de confirmer le diagnostic clinique ainsi que le mode de transmission de la maladie et doit permettre un conseil génétique avisé. Ainsi chez l'adulte, un

tableau clinique de Stargardt peut être de transmission récessive lié à des mutations du gène *ABCAC4* avec peu de risque de transmission à la descendance (attention à la fréquence des porteurs hétérozygotes), ou de transmission dominante lié à une mutation hétérozygote du gène *PRPH2* avec dans ce cas un risque de transmission à la descendance.

La prise en charge finale dépendra de la confirmation clinique et génétique, précisant la nature de la maculopathie et son type de transmission. Le parcours de soins d'un patient avec une maculopathie d'origine génétique implique une expertise pluridisciplinaire en maladies rares retrouvée au sein de plusieurs centres de référence de la filière SENSGENE notamment REFERET, CARGO, et MAOLYA et de centres de compétence tels l'EVNO à Lille. Il est recommandé que le suivi soit donc piloté par un expert dans un CRMR ou un centre de compétence qui tissera le réseau de suivi au plus près du domicile du patient et en fonction des besoins (voir liste des CRMR et des centres de rééducation spécialisés en rééducation visuelle).

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

2.1 Objectifs

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour les maculopathies a été élaboré par des professionnels issus des Filières de santé Maladies Rares SENSGENE, et spécifiquement par le Centre de Référence des Maladies Sensorielles génétiques (MAOLYA) en application des dispositions des plans nationaux maladies rares 1, 2 et 3 (PNMR1, PNMR2 et PNMR3) et des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS).

L'objectif de ce PNDS est d'expliquer aux professionnels concernés les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques optimales actuelles. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces pathologies rares maculaires sur l'ensemble du territoire par un parcours de soins adapté. Il permet également un remboursement pour les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le(s) médecin(s) spécialiste(s) notamment au

moment d'établir le protocole de soins, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'une dystrophie maculaire génétique et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

2. 2 Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par l'HAS en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu de ce PNDS a été discuté à ce jour par les spécialistes du Centre National de Référence des Affections Sensorielles Génétiques MAOLYA, et validé et corrigé par le Pr Hélène Dollfus et par le Dr Sabine Defoort-Dhellemmes. La revue de la littérature des articles publiés entre le 1er janvier 1970 et le 20 décembre 2020 a été réalisée par les rédacteurs sur le moteur de recherche Pubmed avec les mots clés "Maculopathies", "Maculopathy", "Stargardt disease", "Best disease", ABCA4, BEST1, PRPH2. Dans un premier temps, seuls les articles publiés en langue anglaise ou française et possédant un abstract ont été retenus. Dans un second temps, seuls les articles pertinents avec un niveau de preuve suffisant par thématique ont été pris en compte pour la rédaction de ce premier texte. Au final, plus de 100 références ont été résumées dans la partie argumentaire.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer une maculopathie d'origine génétique ?
- Comment confirme-t-on une maculopathie d'origine génétique ?
- Quelles sont les complications d'une telle maculopathie et comment les identifier ?

- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie, sa transmission et sa prise en charge ?

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Évoquer une dystrophie maculaire
- Confirmer le diagnostic clinique d'une dystrophie maculaire et l'étiqueter
- Évoquer l'évolutivité de la pathologie
- Délivrer une information génétique au patient et à sa famille
- Préciser la prise en charge qui tient compte de l'âge du patient, de son acuité visuelle et de la taille du scotome central.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge médico-socio-éducative (dans la mesure du possible dans un centre de référence ou de compétence maladies rares) doit être précoce afin d'éviter tout retard d'acquisitions ou de développements liés au déficit visuel et de permettre un maintien ou un retour à l'autonomie pour les actes essentiels de la vie, suivre une scolarité, une formation ou se reconverter professionnellement.

En fonction de la chronologie de la détection des manifestations cliniques et de l'âge du patient, les professionnels de santé qui pourront évoquer une maculopathie héréditaire sont principalement : le pédiatre, le médecin généraliste, l'ophtalmologiste, le généticien clinicien, le généticien biologiste. La coopération pluridisciplinaire qui suivra pour la confirmation diagnostique, l'évaluation de base, le suivi et la prise en charge globale du patient durant toute sa vie font intervenir :

- Des médecins de plusieurs disciplines : médecin généraliste, ophtalmologiste, généticien clinicien et biologiste, pédiatre généraliste ou spécialisé, psychologue ou psychiatre, médecin de rééducation.

- D'autres professionnels et des paramédicaux : orthoptiste, opticien spécialisé "enfants" et "basse-vision", ergothérapeute, rééducateur pour l'autonomie dans la vie journalière (AVJ), psychologue, psychomotricien, instructeur en locomotion, assistante sociale, enseignants référents.
- Des aides humaines (auxiliaire de vie sociale, etc.) et des aides techniques (aides basse-vision optiques, non optiques, électroniques, etc.) améliorent également la prise en charge.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient et idéalement dans le cadre d'une organisation structurée pluridisciplinaire pilotée par un CRMR ou Centre de compétences, en accord avec les FSMR concernées ici la filière SENSGENE (<https://www.sensgene.com/>).

3.3 – Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Les signes en faveur d'une maculopathie héréditaire sont :

- la baisse d'acuité visuelle centrale (avec acuité non améliorable), bilatérale et symétrique à l'exception des dystrophies vitelliformes
- le scotome central
- les anomalies de la vision des couleurs, corrélées à la baisse d'acuité visuelle

Les signes en défaveur d'une maculopathie héréditaire sont :

- la photophobie inaugurale et majeure orientant vers une dystrophie des cônes.
- une réduction du champ visuel périphérique ou des difficultés en vision nocturne (héméralopie) orientant vers une dystrophie mixte.

L'absence d'histoire familiale n'exclut pas le diagnostic de maculopathie héréditaire. Cependant, face à un cas isolé, il s'agit d'éliminer les causes médicamenteuses (antipaludéens de synthèse, antirétroviraux, etc), les drogues (poppers etc), les jeux de laser, le diabète, les occlusions vasculaires ou les pathologies inflammatoires (toxoplasmose, choroïdites multifocales, épithéliopathies en plaques, maladie des griffes du chat...).

Des signes extra-oculaires seront recherchés :

- une polydactylie, une obésité, une déficience intellectuelle et des anomalies rénales orienteront vers un syndrome de Bardet-Biedl, qui sur le plan ophtalmologique peut se manifester initialement par une baisse d'acuité visuelle avec une atteinte prédominante maculaire au fond d'œil

- une régression des acquis, des troubles du comportement, une épilepsie, orienteront vers une céréoïde lipofuscinose neuronale
- des troubles de la marche, une dysarthrie, une dysphagie orienteront vers une ataxie spino-cérébelleuse de type *SCA7*
- chez l'adulte, les signes en faveur d'une mitochondriopathie (MIDD), seront : une histoire familiale de surdité ainsi qu'un diabète par voie maternelle mais aussi des atteintes multisystémiques évolutives (fatigabilité musculaire, atteintes neurologiques, cardiaques, hépatiques..).

3.4 Confirmation du diagnostic/Diagnostic différentiel

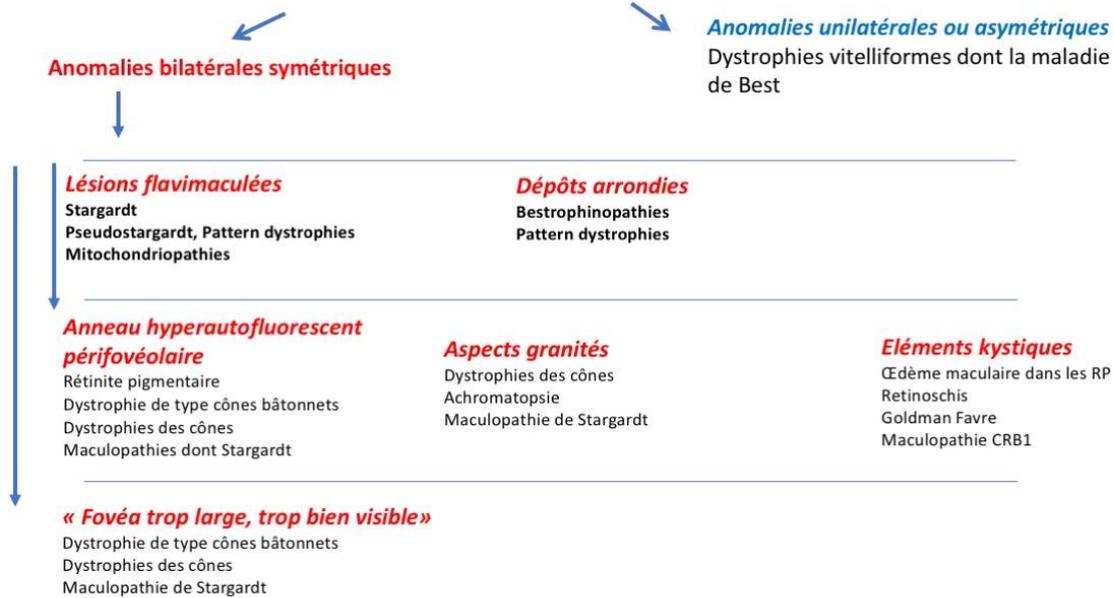
Le diagnostic est évoqué sur des éléments cliniques, les anomalies de la vision des couleurs, l'imagerie et les explorations électrophysiologiques. Les dystrophies des cônes pures mimant un tableau de maculopathie et étant le principal diagnostic différentiel des maculopathies sont abordées dans un autre PNDS, celui des dystrophies de type cônes-bâtonnets car associées aux mêmes gènes.

3.4.1 Diagnostic clinique des maculopathies

L'interrogatoire du patient lors de la première consultation est primordial afin de connaître les autres pathologies pouvant être associées à la maculopathie, tout comme la prise de médicaments (depuis les compléments alimentaires jusqu'aux antipaludéens de synthèse). Tout autre signe extra-oculaire doit être recherché : obésité, surdité, polydactylie, anomalies à l'IRM, déficiences intellectuelles, épilepsie, régression des acquis, troubles neurologiques, diabète.

Un arbre décisionnel de ces dystrophies rétiniennes héréditaires en fonction des anomalies notées sur les clichés en autofluorescence est ici proposé :

Place des clichés en autofluorescence dans les dystrophies rétiniennes héréditaires



Nous nous attarderons dans cette section sur les critères diagnostiques des trois principales maculopathies et des dystrophies des cônes pures, le principal diagnostic différentiel clinique et génétique.

Les critères diagnostiques de la maladie de Stargardt classique (forme récessive) :

- chez l'enfant :

- ✓ Une transmission autosomique récessive : il peut s'agir d'un cas isolé ou d'autres membres de la fratrie peuvent être atteints
- ✓ Une baisse d'acuité visuelle bilatérale évolutive se stabilisant entre 1/20^e et 2/10^e faible en un à 5 ans
- ✓ Un scotome central
- ✓ Au fond d'œil: un remaniement fovéolaire associé à des taches jaunâtres pisciformes (taches flavimaculées)
- ✓ En OCT : une atteinte fovéale avec un amincissement précoce de la couche nucléaire externe, une hyper-réflexivité de cette couche nucléaire externe fovéolaire initiale puis des discontinuités et disparition de la ligne ellipsoïde (photorécepteurs) et de la ligne d'inter-digitations (photorécepteurs/épithélium pigmentaire) dans la zone maculaire

- ✓ En FAF : la fovéa est déformée, oblongue de grand axe horizontal, entourée par des taches hyper-autofluorescentes
- ✓ À l'ERG : les réponses issues des cônes et des bâtonnets sont préservées dans la plupart des cas dans le groupe 1 selon la classification de Lois (diagnostic différentiel = dystrophie des cônes). Une baisse des réponses cônes est notée dans le groupe 2 et une diminution des réponses issues des cônes et des bâtonnets dans le groupe 3. La sévérité et le risque évolutif dépendent de cette classification avec une menace de perte de la vision périphérique à l'âge adulte plus élevée dans le groupe 3.

La maladie de Stargardt est fortement suspectée en cas de taches flavimaculées. Ces lésions ne sont pas pathognomoniques, elles sont présentes dans les pseudo-Stargardt et les mitochondriopathies. Il faut savoir évoquer la maladie de Stargardt, même si le fond d'œil est normal chez l'enfant qui a une baisse d'acuité visuelle bilatérale rapidement évolutive.

Certains signes vont contre le diagnostic de maladie de Stargardt : une atrophie chorioretinienne maculaire ou périphérique précoce, un rétrécissement du calibre des vaisseaux rétiniens orienteront vers d'autres dystrophies (cf diagnostic différentiel).

- chez l'adulte : deuxième pic de fréquence vers 50 ans.

Il s'agit ici d'une périfovéopathie, l'acuité visuelle peut être préservée mais les difficultés visuelles sont liées au scotome périfovéolaire (difficultés mal définies de lecture et de reconnaissance des visages, perte de la souris sur l'écran de l'ordinateur). Au fond d'œil, il existe des lésions atrophiques juxtafovéolaires plus ou moins coalescentes et des taches satellites flavimaculées, avec un aspect de périfovéopathie.

Les critères diagnostiques de la maladie de Best :

La découverte peut être fortuite, la baisse d'acuité visuelle n'apparaissant que lorsque le matériel vitellin se fragmente.

- ✓ Les patients peuvent être hypermétropes (risque de glaucome chez l'adulte)
- ✓ Au fond d'œil, on observe des dépôts jaunâtres vitellins arrondis (aspect de jaune d'œuf), uniques ou multiples, maculaires ou extra-maculaires, uni ou bilatéraux, à des stades parfois différents y compris sur le même œil : stade vitellin dans un premier temps (dépôt homogène jaunâtre), puis stade de fragmentation, enfin stade de résorption.

- ✓ En SD-OCT, on note un épaissement rétinien avec présence de matériel hyper-réfléctif avant le stade de la résorption au-delà duquel la rétine peut être amincie.
- ✓ En FAF : le matériel est fortement hyperautofluorescent.
- ✓ A l'ERG grand champ, les réponses issues des cônes et des bâtonnets sont d'amplitude et de culmination normales, sauf dans les formes récessives de la maladie (Bestrophinopathie)
- ✓ L'EOG est le plus souvent altéré (diminution du rapport d'Arden) et cet examen est essentiel pour dépister les porteurs asymptomatiques (associé à la recherche de la mutation familiale). Un EOG normal n'exclut pas un diagnostic de maladie de Best.

La maladie de Best est dans la majorité des cas de transmission dominante. Il a été décrit plus récemment des formes récessives (variant pathogène sur chaque allèle du gène BEST1) qui sont plus souvent caractérisées par des dépôts multiples, des lésions kystiques, voire de multiples zones de décollement séreux et un ERG grand champ qui est altéré.

Critères diagnostiques des phénotypes maculaires liés au gène PRPH2 :

Il s'agit plutôt de patients adultes, la transmission est autosomique dominante avec les dénominations suivantes :

- pseudo-Stargardt
- dystrophies pseudo-vitelliformes de l'adulte avec du matériel de petite taille
- pattern dystrophies avec des dépôts hyper-autofluorescents de disposition très variable
- atrophie aréolaire centrale dominante

Les autres maculopathies héréditaires sont plus rares :

- la forme dominante de la maladie de Stargardt, liée à des mutations du gène *ELOVL4*
- la maculopathie liée au gène *PROM1* (transmission autosomique dominante)
- le syndrome MIDD (Maternally Inherited diabetes and deafness, transmission maternelle par anomalie de l'ADN mitochondrial)
- la dystrophie de Sorsby (transmission autosomique dominante, variant dans le gène *TIMP3*),
- la Malattia leventinese (transmission autosomique dominante, variant dans le gène *EFEMP1*),
- la dystrophie de Caroline du Nord (transmission autosomique dominante, variant *PRDM13*).

Cette liste n'est pas exhaustive et souligne la nécessité des études génétiques.

3.4.2 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels des maculopathies héréditaires sont :

- Les dystrophies des cônes ou de type des cônes-bâtonnets (abordées dans un autre PNDS). Elles peuvent être liées aux gènes *CERKL* (transmission autosomique récessive), au gène *CRB1* ou encore aux gènes *CRX*, *GUCA1A*, *GUCA1B*, *GUCY2D* (transmission autosomique dominante). Elles peuvent être liée à l'X (cas de mutations dans le gène *RPGR*, rétinosischisis juvénile lié à l'X) ou à d'autres pathologies de la rétine avec une atteinte maculaire.
- Les dystrophies mixtes de type cônes-bâtonnets syndromiques :
 - L'ataxie spinocérébelleuse de type 7 : il s'agit d'un syndrome cérébelleux associant une maculopathie. Cette pathologie dominante est liée aux mutations du gène *SCA7*.
 - Le syndrome de Bardet-Biedl, qui chez l'enfant peut mimer une maculopathie atrophique en imagerie mais avec un ERG altéré. On recherchera une obésité tronculaire, une polydactylie, une lenteur d'idéation.
- Les Céroïdes lipofuscinoses neuronales de type 3 (CLN3) avec un ERG électronégatif ou sans réponses discernables du bruit de fond. On recherchera si l'enfant a changé de comportement, une épilepsie, une régression des acquis. Il a été décrit récemment des formes oculaires non syndromiques.
- Les autres causes :
 - La macula bombée chez l'adulte avec nécessité d'une analyse OCT maculaire, l'ERG grand champ est préservé.
 - Les Maculopathies occultes démasquée par l'OCT et l'ERG multifocal car l'ERG grand champ est ici préservé.
 - Chez les sujets de plus de 50 ans : la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) avec une atteinte plus asymétrique d'un œil puis de l'autre.
- L'EMAP (Extensive Macular Atrophy with Pseudo-drusen-like) avec atteinte centrale, précoce (vers 50 ans), rapidement évolutive, avec une atrophie maculaire étendue, à grand axe vertical et un état de cécité légale en 5 à 10 ans.

- Les maculopathies toxiques : solaires, prise de poppers, médicamenteuses comme les antipaludéens de synthèse et les antirétroviraux (importance de l'interrogatoire).

3.4.3 Diagnostic moléculaire

Le patient doit, dans tous les cas, au préalable signer un consentement d'études génétiques. Un patient mineur ne peut être testé qu'avec l'accord de ses parents ou de sa tutelle, seulement s'il présente des signes cliniques. Dans le cas d'une pathologie de transmission dominante, un enfant mineur non atteint ne peut donc pas être testé pour connaître son statut génétique. Il est important de discuter avec les parents, de l'impact psychologique de la recherche clinique systématique chez les frères et sœurs de jeunes patients atteints. L'ADN des parents est nécessaire dans les pathologies récessives afin de confirmer par étude de la ségrégation que les deux copies du patient sont altérées, une altération vient du père et l'autre de la mère.

Récemment, les analyses génétiques à visée diagnostique ont été radicalement améliorées par les techniques de NGS (Next Generation Sequencing) et l'accès au Plan France génomique est désormais possible dans le cadre des maculopathies (analyse trio). Il reste également possible de réaliser une analyse rapide des exons de différents gènes connus associés aux dystrophies rétiniennes (208 gènes). Le NGS avec analyse du nombre de copies des exons permet aussi d'identifier des délétions ou duplications d'exons dans les gènes testés qui peuvent être pathogènes. L'analyse des variants par les laboratoires d'analyse accrédités s'effectue selon les recommandations de *l'American College of Medical Genetics and Genomics* et de *l'Association for Molecular Pathology*, afin de rendre au médecin et au patient un compte-rendu génétique confirmant les mutations ou variants pathogènes et leur statut hétérozygote ou homozygote.

Vingt et un gènes sont à ce jour décrits comme étant responsables de maculopathies héréditaires hors dystrophie des cônes.

Enfin, dans le cas d'une forte suspicion d'une maladie de Stargardt et en présence d'un seul allèle muté, une analyse de mutations introniques profondes du gène *ABCA4* est également envisagée, plusieurs dizaines de ces mutations étant déjà décrites dans la littérature.

Dans la maladie de Stargardt récessive, plus de 1300 variants pathogènes sont actuellement décrits dans la base de données HGMD (*Human Gene Mutation Database*) pour le gène *ABCA4*, ce qui rend les corrélations génotype/phénotype difficiles à établir. La majorité de ces variants pathogènes (82%) touchent les régions codantes, 15% les régions non codantes, et 3% sont des variants structuraux. Néanmoins, certaines mutations incluant les mutations stop (donnant des

protéines plus courtes) ont des effets plus délétères, ce qui se manifeste par une apparition plus précoce de la maladie. Inversement, certains variants faux-sens (changement d'acides aminés) auraient un effet plus modéré et seraient associées à un début plus tardif. L'un de ces variants p.(Asn1868Ile) a par ailleurs une fréquence de porteurs hétérozygotes élevée dans la population générale.

Dans la maladie de Best, la plupart des variations causales sont des changements d'acides aminés situés dans la première moitié du gène *BEST1*. Certains variants sont décrits comme ayant un effet plus délétère que d'autres. D'autres variants sont spécifiquement associés aux formes dominantes et d'autres aux formes récessives (nécessité d'un second variant en *trans* pour développer la pathologie).

Dans le cas d'une maladie de Stargardt, un résultat positif est rendu au patient dans plus de 62% des cas, dans le cas d'une dystrophie pseudo-vitelliforme, ce pourcentage s'élève à 70%. De façon générale, et toutes maculopathies confondues, plus d'un patient sur deux obtient un résultat positif expliquant sa maculopathie. Cependant, dans le cas d'une maculopathie autre que le Stargardt et de transmission autosomique récessive, les chances de trouver le gène causal ne sont aujourd'hui que de 30%. Il est ensuite important de confronter ces résultats génétiques aux examens cliniques et à l'arbre généalogique qui doit être dressé au tout début de la consultation spécialisée.

L'absence de résultats positifs n'exclut pas le diagnostic clinique proposé, le patient pouvant avoir des variants pathogènes dans des portions non explorées des gènes inclus dans les panels, dans des gènes non inclus dans les panels, ou bien encore dans des gènes non décrits à ce jour pour donner ces pathologies. A cet effet, une analyse en WES ou WGS pourra être envisagée et passera très certainement en routine dans un futur proche. La présence de mutations dans des gènes inattendus doit absolument ré-orienter le diagnostic clinique. La découverte de nouveaux variants peut nécessiter des études fonctionnelles afin de pouvoir les classer comme pathogènes.

Cet examen génétique est un pré-requis indispensable à tout conseil génétique, puisque des formes isolées liées à des mutations dans des gènes dominants sont fréquemment rencontrées, avec un risque de transmission à la génération suivante. De la même façon, l'examen génétique est un préalable indispensable dans la perspective des thérapies géniques, pharmacologiques ou cellulaires.

3.4.4 Examen clinique initial qui sera adapté en fonction de l'âge

Quel que soit l'âge, l'ERG grand champ selon les recommandations de l'ISCEV est **indispensable** sauf en cas de tableau de Best typique (matériel typique, transmission autosomique dominante)

- Chez le petit enfant, il faudra privilégier des coupes OCT à la volée, maculaire et si possible en temporal pour détecter une dystrophie mixte débutante et non plus une simple maculopathie, ainsi que l'ERG grand champ.

- Chez l'enfant et l'adulte nous recommandons l'ensemble des examens classiques : acuité visuelle, champ visuel, clichés du fond d'œil en couleurs, imagerie multimodale incluant des coupes maculaires, des coupes temporales et une étude des fibres ganglionnaires en SD-OCT, des clichés en autofluorescence maculaire et grand champ, un ERG grand champ, et éventuellement un EOG si l'ERG est normal en cas de pathologie par dépôts ou si une cause toxique est suspectée.

3.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

Dans la maladie de Stargardt, l'ERG grand champ a une valeur pronostique quant au risque d'atteinte de la vision périphérique avec l'âge (classification de Lois).

Dans la maladie de Best, la forme récessive est plus sévère avec des lésions kystiques, des décollements séreux rétiens et des dépôts touchant le pôle postérieur au-delà des arcades.

Dans les maculopathies liées au gène *PRPH2*, certaines mutations s'associent constamment à des maculopathies, d'autres peuvent donner des variations phénotypiques différentes au sein d'une même famille, depuis la dystrophie pseudo-vitelliforme de meilleur pronostic jusqu'aux rétinites pigmentaires.

Des néo-vaisseaux choroïdiens peuvent survenir dans toute maculopathie, ils sont fréquemment associés à la maladie de Best (15% des cas) et constants vers 50 ans dans la dystrophie de Sorsby (gène *TIMP3*). Cette complication est rarissime dans la maladie de Stargardt.

Dans les MIDD (mutation de l'ADN mitochondrial), le patient doit être adressé à un diabétologue pour éducation avec suivi biologique régulier et à un ORL pour la prise en charge de sa surdité.

Le risque dépressif doit être régulièrement évalué, avec une proposition de prise en charge psychologique. En effet, un patient présentant une maculopathie pourra montrer des signes de dépression, d'angoisse dans les premiers temps lorsque son acuité visuelle baisse. Lorsque son acuité visuelle se stabilise, il apprend alors à utiliser sa rétine non atteinte en supérieur de la fovéa. Cet aspect est à prendre en compte dans la prise en charge globale du patient, incluant donc une prise en charge psychologique.

3. 6 Annonce du diagnostic, information et conseil génétique

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée avec :

- L'explication de la pathologie, de son évolutivité, des thérapies possibles ou non
- Les modalités de la prise en charge et du suivi avec la description de l'équipe pluridisciplinaire qui l'assurera.
- La mise en place du conseil génétique pour le patient et sa famille.

Elle peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment ophtalmologistes, généticiens, pédiatres, psychologues, orthoptistes et assistantes sociales. La présentation des associations de patients est faite à cette occasion.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- Sur l'histoire naturelle et le pronostic de la maculopathie diagnostiquée chez le patient
- Sur les aides et traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles
- Sur le conseil génétique, avec explication des risques de récurrence, et des risques de transmission
- Sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au suivi de la maladie et au dépistage des complications éventuelles.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable et les associations de patients peuvent être extrêmement utiles.

La consultation de génétique est indispensable, le plus précocement possible, afin d'expliquer aux patients et aux familles la maladie et l'importance de déterminer le mode de transmission génétique. Elle permet de donner un conseil génétique en ce qui concerne le risque de récurrence pour une autre grossesse éventuelle et dans la fratrie.

Selon le mode de transmission de la maladie, le risque de récurrence pour un couple ayant un premier enfant atteint est différent :

- ✓ Un risque de récurrence de 25 % est donné aux couples ayant eu un premier enfant atteint lorsque la transmission autosomique récessive est établie (cas *stricto-sensu* de la maladie de Stargardt). Lorsqu'un patient présentant une maladie de Stargardt a un projet parental, un test génétique peut être proposé au conjoint, en expliquant les limites de détection de variants pathogènes non connus, particulièrement dans les régions introniques. Ce test génétique n'exclue pas la présence de variations non encore classées comme pathogènes. Ce test a donc des limites, et ces limites doivent être clairement expliquées au couple par le généticien. Il faut noter que la fréquence des porteurs hétérozygotes d'une variation pathogène dans le gène *ABCA4* dans la population générale est de 1/50.
- ✓ Un risque de récurrence de 50% est donné aux couples dont l'un des deux parents est déjà porteur d'une pathologie dominante et lorsque la mutation causale a été identifiée. Ce risque touche chaque nouvelle grossesse. Ce risque de récurrence de 50% existe dès que la maculopathie est démontrée comme étant liée à une mutation dans un gène de transmission autosomique dominante. Cependant, étant donnée les différences de sévérité et les différences d'expressivité de la pathologie, on ne peut affirmer que celle-ci se déclarera absolument chez l'individu porteur (porteur sain, variation de pénétrance).

Les couples avec projet parental peuvent consulter un conseiller en génétique ou un généticien afin de discuter de leur projet, et d'une possibilité très encadrée de demande de DPI/DPN (à définir, avec de nombreuses restrictions, limites des connaissances des variants rares non pathogènes versus les variants pathogènes).

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- prendre en charge la malvoyance
- traiter les complications
- rappeler les recommandations d'usage en cas de maculopathie : pas de tabac, alimentation variée et équilibrée, se protéger de la lumière (verres filtrants, chapeau), pas de supplémentation en vitamine A en cas de suspicion de maladie de Stargardt afin de ne pas majorer l'accumulation de dérivés toxiques.
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée, en général, par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence impliqué dans la confirmation diagnostique.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant et le médecin spécialiste référent du patient.

Rappelons que les enfants atteints de maculopathie parviennent à suivre une scolarité dans un environnement classique moyennant un accompagnement par les structures médicosociales spécialisées dans la malvoyance.

4.3 Prise en charge thérapeutique

4.3.1 Traitements pharmacologiques

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pharmacologique validé pour la maladie de Stargardt et les autres maculopathies. Cependant, plusieurs molécules sont actuellement en essais cliniques de phase I/II et III afin de ralentir le cycle visuel et ainsi ralentir l'accumulation de la lipofuscine et des dépôts hyperautofluorescents.

En cas de suspicion ou de maladie de Stargardt avérée, il est fortement déconseillé de se supplémenter en vitamine A. Les médicaments toxiques comme les dérivés de la quinine sont également à éviter.

En cas de complications néo-vasculaires, des injections intra-vitréennes d'anti VEGF sont à discuter à la phase active mais non indiqués et inefficaces aux stades de fibrose.

4. 3. 2 Autres traitements et prestations

► Traitements préventifs

Il est recommandé d'avoir une alimentation variée et équilibrée, riche en fruits et légumes et en antioxydants, la consommation de poisson est recommandée trois fois par semaine. Il est également recommandé de ne pas fumer et de pratiquer une activité physique régulière, même modérée (une heure par jour). De plus dans la maladie de Stargardt liée au gène *ABCA4*, le port de verres protecteurs et filtrants adaptés ainsi que le port d'un chapeau à visière, protégeant de la luminosité sont ici obligatoires. Il est également conseillé d'éviter les expositions au soleil sans ces protections et de porter des verres avec filtres anti-lumière bleue ou de régler les écrans d'ordinateur et de téléphone en supprimant les lumières d'ondes bleues. Actuellement, il n'y a pas de traitement curatif pour les maculopathies héréditaires. Cependant, dans la maladie de Stargardt, des essais de thérapie génique (complémentation du gène défectueux par le gène fonctionnel) de thérapie cellulaire (cellules souches) sont en cours.

► Aides visuelles

Chez les patients avec maladie de Best, une hypermétropie est souvent notée, celle-ci doit être prise en charge le plus tôt possible afin de réduire le risque d'amblyopie. Pour tous les patients, il est important de prescrire la meilleure correction optique possible.

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision par une équipe spécialisée dans le domaine du handicap visuel sont recommandées (voir chapitre « Éducation thérapeutique »). L'orthoptiste basse-vision évaluera les besoins du patient et mettra en place des séances de rééducation spécifique « basse-vision ». Il travaillera en étroite relation avec l'ophtalmologiste ainsi qu'avec l'opticien spécialisé en basse-vision. Cette rééducation se fait à

proximité du domicile ou dans un centre multidisciplinaire spécialisé dans la malvoyance, les deux modes de prise en charge pouvant se faire de l'un à l'autre.

En cas de photophobie, il est indiqué de proposer des verres filtrants (verres teintés augmentant le contraste) avec une monture adaptée de forme couvrante avec des branches larges. Ceci permet d'améliorer le confort visuel des patients en extérieur.

Des mini-caméras se fixant sur les lunettes sont aujourd'hui disponibles chez les opticiens afin de permettre aux patients ayant un scotome central de se déplacer plus facilement, le système permettant de lire les textes simplement en les pointant du doigt.

Des logiciels de reconnaissance vocale ou de reconnaissance de caractères sont également disponibles sur le marché.

Il est rare dans ces maculopathies qu'une instruction en Braille soit nécessaire tout comme la prise en charge dans un établissement spécialisé pour personnes malvoyantes. Une évaluation auprès d'un instructeur en locomotion peut être utile chez certains patients pour sécuriser les déplacements. Un chien guide d'aveugle peut être une aide précieuse en cas de difficultés visuelles sévères, avec possibilité de faire une demande d'aide auprès d'une Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

Les thérapies pharmacologiques, géniques et cellulaires restent actuellement du domaine de la recherche pour les maculopathies ainsi que les implants rétiniens.

► Ergothérapeute

Spécialisé en activités de la vie journalière pour la réadaptation en ergothérapie, il peut être utile dans les formes syndromiques.

► Aides éducationnelles et professionnelles

Tout enfant ayant une maculopathie non syndromique aura une scolarité en milieu normal avec les réserves : que l'enfant soit placé face au tableau, dans des conditions de luminosité adaptée, il doit pouvoir utiliser l'ordinateur (choix de la taille des polices, zoom texte, logiciels audio), la tablette pour photographier le tableau les documents et les paramétrer à ses capacités visuelles, avoir ses cours sur support numérique, avoir une AVS selon les besoins. De même, un temps additionnel pour les contrôles et examen sera accordé. Lors de l'intégration en milieu scolaire, l'élaboration du protocole d'accueil individualisé (PAI) peut se justifier en fonction de la symptomatologie de l'enfant.

Chez l'adulte, si l'acuité visuelle est inférieure à 5/10^e et/ou en cas de scotome central, la conduite n'est plus autorisée. Une réorientation professionnelle est à envisager selon la profession, le handicap visuel, et les capacités de rééducation. Le médecin du travail et une assistante sociale auront alors un rôle à jouer dans cet aspect de la vie du patient. Il est utile de proposer à ces patients adultes en situation de handicap visuel, une réhabilitation dans un institut spécialisé (de type ARAMAV, centre André Mathis), afin de permettre une prise en charge globale dans leur environnement personnel et professionnel, et de les accompagner dans une reconversion professionnelle en cas de besoin.

► Pratiques sportives

Dans la maladie de Stargardt, il est conseillé de ne pas pratiquer de sports violents ou de sports de combat avec risque de choc sur la tête, car ces patients peuvent faire des hémorragies rétiniennes denses avec une évolution vers une fibrose sous-rétinienne.

► Kinésithérapie

Il peut aider à la prise en charge de douleurs musculo-squelettiques provoquées par des attitudes corporelles adoptées du fait des difficultés visuelles.

► Psychologique

Une prise en charge psychologique peut être utile et doit être proposée au patient ou aux membres de sa famille, dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement, ou

réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (troubles anxieux, dépression).

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant une maculopathie et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

4. 4. 1 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est principalement centrée sur l'enseignement relatif à l'utilisation du champ visuel avec excentration (ou décalage) et du matériel de rééducation basse vision.

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision sont proposées par des équipes spécialisées. L'utilisation d'aides optiques (lunettes grossissantes, loupes, télescopes), d'aides non optiques (livres à gros caractères, montres parlantes, cadrans de téléphone à gros caractères) et d'aides électroniques (dispositifs de lecture informatisés intégrés) doit être enseignée. Une prise en charge organisée par les structures médicosociales pour malvoyants est vivement recommandée en cas de handicap visuel important.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

4. 4. 2 Aménagement du mode de vie

Un aménagement du mode de vie, en tenant compte des difficultés visuelles progressives de l'enfant ou de l'adulte est nécessaire. En complément d'une rééducation, l'équipe multidisciplinaire pourra être amenée à intervenir au domicile du patient afin de l'aider à appliquer les acquis et

recommandations de sécurité au domicile. Cette équipe participera également à l'aménagement du poste de travail en collaboration avec la médecine du travail.

4. 4. 3 Associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

5. Suivi

Il s'effectue par l'ophtalmologiste une fois par an. L'ophtalmologiste du centre de référence ou de compétence ou tout service désigné pourra voir le patient à la demande de son ophtalmologiste ou tous les deux à trois ans.

5.1 Objectifs

- ✓ Coordonner la prise en charge
- ✓ Surveiller l'apparition d'éventuelles complications
- ✓ Inciter à la prise en charge des comorbidités
- ✓ Informer les patients sur l'évolution des connaissances
- ✓ Informer le médecin traitant
- ✓ Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte.
- ✓ Évaluer les aptitudes à la conduite et à l'activité professionnelle/

Ainsi, à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

5.2 Professionnels impliqués

Le suivi est du domaine du médecin spécialiste au sein du Centre de référence ou de compétence. Il associe les différents spécialistes de l'équipe pluridisciplinaire en coordination avec les

professionnels de santé de proximité, dont le médecin traitant et l'ophtalmologiste. Le médecin de PMI, médecin scolaire, médecin du travail, assistante sociale participent à la résolution des difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation par rapport au handicap. La prise en charge éducationnelle doit anticiper les besoins en relation avec la déficience visuelle du futur adulte. Les associations d'aide aux malvoyants peuvent jouer un rôle important.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Il est conseillé de réaliser un examen systématique une fois par an chez l'ophtalmologiste qui suit le patient ou au centre de Référence ou de compétence tous les trois ans. En cas de baisse d'acuité visuelle ou de difficultés supplémentaires, ce délai pourra être raccourci. Lorsque l'acuité visuelle se stabilise, ce délai peut s'allonger.

Cette consultation ophtalmologique comporte les examens habituellement réalisés pour le suivi d'une dystrophie rétinienne : examen du champ visuel, imagerie multimodale incluant des clichés en autofluorescence et les coupes en SD-OCT. La correction optique sera ajustée, et les éventuelles complications seront recherchées (œdème maculaire, néo-vaisseaux). La progression de la maculopathie sera ainsi évaluée. Cette consultation pourra également inclure une consultation psychologique, ainsi qu'une consultation génétique suivant l'arrivée des résultats génétiques. Elle comportera aussi une évaluation de l'aptitude à la conduite (acuité visuelle et champ visuel binoculaire) et au poste de travail.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été dirigé par le Pr Meunier Isabelle coordinatrice du Centre national de référence Affections sensorielles génétiques (Maolya) de Montpellier. Il a été co-écrit avec Mme Béatrice Bocquet, PhD, responsable de la banque génétique du CRM Maolya. Il a été relu et corrigé par le Pr Hélène Dollfus coordinatrice du centre national de référence CARGO et des filières Sensgène et ERN-EYE, le Pr Isabelle Audo coordinatrice du centre de référence de l'Institut de la Vision et des XV-XX et le Dr Sabine Defoort-Dhellemmes coordinatrice du centre de compétence EVLO de Lille et chef du service d'explorations de la vision et de neuro-ophtalmologie de Lille.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

► Centres de référence pour les affections ophtalmologiques rares

Centre de référence affections rétinienne et maculaires d'origine génétique (REFERET)

Pr Audo

Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts

28, rue de Charenton, 75 571 PARIS cedex 12.

Email: cic@15-20.fr

Tél. : 01 40 02 1430

Centre de référence des affections sensorielles génétiques (MAOLYA)

Pr MEUNIER

CHU de Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac

80, avenue Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER cedex 5.

Email: msg@chu-montpellier.fr

Tél. : 04 67 33 02 78

Fax: 04 67 33 02 80

Centre de référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique (CARGO)

Pr DOLLFUS

CHU de Strasbourg

1, place de l'Hôpital BP 426, 67091 STRASBOURG Cedex.

Tél. : 03 88 11 6753

Centre de référence des maladies ophtalmologiques rares (OPHTARA)

Pr BREMONG-GIGNAC

AP-HP Hôpital Necker, Enfants malades, Service d'ophtalmologie

149, rue de Sèvres, 75743 PARIS cedex 15.

Tél. : 01 44 49 45 03

► Centre de référence des surdités génétiques

Dr MARLIN

Service de génétique médicale

CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres, 75743 PARIS.

Email: genetique.surdite@nck.aphp.fr

Tel : 01 44 49 57 44

Fax : 01 71 39 69 00

► Centres de compétences pour les affections ophtalmologiques rares

Région Auvergne Rhône Alpes :

CHU de Clermont-Ferrand, Service d'ophtalmologie, Hôpital Gabriel Montpied

Pr F. Chiambaretta, 58, rue Montalembert, BP 69, 63003 CLERMONT-FERRAND.

Tél. : 04 73 75 14 67

Centre Hospitalier Universitaire Grenoble, Pôle PALCROS - Dr K. Palombi

CS10217--38043 GRENOBLE CEDEX 9.

Tel. : 04 76 76 55 40

Région Bretagne:

CHU hôpital Morvan, Service d'ophtalmologie, Pr Cochener-Lamard. 5, avenue Foch, 29 609 BREST CEDEX.
Tél. : 02 98 22 34 97

Région Haut de France :

CHRU Lille, Service d'exploration de la vision et neuro-ophtalmologie, Pôle d'imagerie et explorations fonctionnelles, Dr S. Defoort-Dhellemmes. Rue du Pr Émile Laine, 59037 LILLE.
Tél : 03 20 44 62 11

Région Pays-de-Loire :

CHU de Nantes, Hôtel Dieu, Service d'ophtalmologie, Pr M. Weber
Place Alexis Ricordeau, 44093 NANTES Cedex 1.
Tél. : 02 40 08 34 01

Clinique Jules Verne - Dr X. Zanlonghi
2 route de Paris, 44000 NANTES.
Tel. : 02 28 44 97 69

Région Provence Alpes Côte d'Azur

CHU Marseille, Hôpital Nord, Pr D Denis, Chemin des Bourrely, 13915 MARSEILLE.
Tel. : 04 91 96 49 92

Centre hospitalier Pasteur 2 - Pr. S. Baillif, 30 avenue de la voie romaine, 06000 NICE.
Tel. : 04 92 03 27 08

Région Nouvelle Aquitaine :

CHU de Bordeaux - Pr M-N Delyfer, Place Amélie Raba Léon - 33000 BORDEAUX.
Tel. : 05 56 79 56 79

CHU Poitiers - Pr N. Leveziel, 2 rue de la Milétrie - 86021 POITIERS.
Tel. : 05 49 44 41 82

Région Occitanie :

CHU Toulouse, Hôpital Purpan - Pr V. Soler, 1 Place du Dr Joseph Baylac-31300 TOULOUSE.
Tel. : 05 61 77 55 56

Outre Mer :

Centre Hospitalier Régional, Site Felix Guyon - Dr P. Thanh Nguyen, Allée des Topazes 97400 SAINT DENIS.
Tel. : 02 62 90 50 50

Associations (liste non exhaustive)

Association Fédération des Aveugles de France

6, rue Gager Gabillot, 75015 PARIS.

Tel. : 01 44 42 91 91

Site : <https://www.aveuglesdefrance.org/>

Association Histoire de voir un peu

236, Milin an aod, 29880 PLOUGERNEAU.

Tél : 06 31 05 37 49

Association Information Recherche Rétinite Pigmentaire

38, rue République - 30160 BESSEGES.

Tel : [06 16 11 78 51](tel:0616117851)

Site : <https://www.irrp-asso.fr/>

Association RETGEN

<https://sites.google.com/view/retgen>

association.retgen@gmail.com

Montpellier.

Association Rétina France « Vaincre les maladies de la vue »

2, chemin du Cabirol BP 62, 31771 COLOMIERS Cedex.

Tél : 33 (0)810 30 20 50

Site : <http://www.retina.fr/>

Association SOS Rétinite

276 Impasse de la Baume, 34000 MONTPELLIER.

Tel : [04 67 65 06 28](tel:0467650628)

Site : <https://sos-retinite.com/>

Association Fondation Stargardt

9 Rue Pastourelle, 75003 PARIS.

Tel : [09 53 73 68 15](tel:0953736815)

Site : <https://www.stargardt.fr/>

Association Valentin Haüy

5 Rue Duroc, 75007 PARIS.

Tél : 01 44 49 27 27

Site : <https://www.avh.asso.fr/fr>

► **Informations générales :** <http://www.orpha.net>

Annexe 3 - Autres maculopathies non syndromiques

Autres maculopathies	Age de survenue	Mode de transmission	SD-OCT	FAF	Néovaisseaux/ Atrophie	Gènes
Stargardt dominant	Enfant	AD	Idem Stargardt AR	Idem Stargardt AR	Atrophie	<i>ELOVL4</i>
MIDD	Adulte	Maternelle	Amincissement Dépôts	Lésions hyper et hypoautofluorescentes	Atrophie	ADN mitochondrial
Atrophie aréolaire centrale	Adulte	AD	Amincissement Drusen	Hypoautofluorescence maculaire	Atrophie	<i>PRPH2</i>
Dystrophie de Sorby	Enfant / Adulte	AD	Épaississement de la membrane de Bruch	Zone hétérogène hypo et hyper	Très fréquent	<i>TIMP3</i>
Malattia leventinese	Enfant / Adulte	AD	Épaississement majeur Drusen	Hyper et hypoautofluorescence	Atrophie et néovaisseaux	<i>EFEMP1</i>
Caroline du Nord	Enfant /adulte	AD	Drusen Ou atrophie fibrose pigmentation excavation	Hyper et hypoautofluorescence	Rares	<i>PRDM13</i>
Maculopathie AD <i>PROM1</i>	Adulte	AD	Amincissement	Hypoautofluorescence	Atrophie	<i>PROM1</i>
Maculopathie AD <i>CRX</i>	Adulte	AD	Amincissement	Hypoautofluorescence	Atrophie	<i>CRX</i>
Maculopathie AR <i>CRB1</i>	Adulte jeune	AR	Épaississement Points hyperreflectifs Éléments kystiques	Zone centrale hypoautofluorescente avec un liseré épais périphérique hyperautofluorescent	Atrophie	<i>CRB1</i>
Maculopathie CRD <i>RP1</i>	Adulte	AR	Amincissement maculaire avec perte de la ligne ellipsoïde Avec ou sans épargne fovéolaire	Zone centrale hypoautofluorescente avec un liseré épais périphérique hyperautofluorescent	Atrophie	<i>RP1</i>

Références bibliographiques utilisées pour la rédaction de ce PNDS

1. Genotypes Predispose Phenotypes—Clinical Features and Genetic Spectrum of ABCA4-Associated Retinal Dystrophies. Sung YC, Yang CH, Yang CM, Lin CW, Huang DS, Huang YS, Hu FR, Chen PL, Chen TC. - *Genes*. 2020 Nov 27; 11(12): 1421 - PMC [article] PMID: PMC7759801, PMID: 33261146, DOI: 10.3390/genes11121421
2. Evidence of complement dysregulation in outer retina of Stargardt disease donor eyes. Hu J, Pauer GJ, Hagstrom SA, Bok D, DeBenedictis MJ, Bonilha VL, Hollyfield JG, Radu RA. *Redox Biology*. 2020 Nov 10; 37: 101787 PMC [article] PMID: PMC7767765, PMID: 33214125, DOI: 10.1016/j.redox.2020.101787
3. Novel variants of ABCA4 in Han Chinese families with Stargardt disease. Hu FY, Gao FJ, Li JK, Xu P, Wang DD, Zhang SH, Wu JH. *BMC Medical Genetics*. 2020 Oct 31; 21: 213 PMC [article] PMID: PMC7602306, PMID: 33129279, DOI: 10.1186/s12881-020-01152-5
4. Deep Learning-Based Classification of Inherited Retinal Diseases Using Fundus Autofluorescence. Miere A, Le Meur T, Bitton K, Pallone C, Semoun O, Capuano V, Colantuono D, Taibouni K, Chenoune Y, Astroz P, Berlemont S, Petit E, Souied E. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Oct 14; 9(10): 3303 PMC [article] PMID: PMC7602508, PMID: 33066661, DOI: 10.3390/jcm9103303
5. Retinal Boundary Segmentation in Stargardt Disease Optical Coherence Tomography Images Using Automated Deep Learning. Kugelman J, Alonso-Caneiro D, Chen Y, Arunachalam S, Huang D, Vallis N, Collins MJ, Chen FK. *Translational Vision Science & Technology*. 2020 Oct 13; 9(11): 12 - PMC [article] PMID: PMC7581491, PMID: 33133774, DOI: 10.1167/tvst.9.11.12
6. Analysis of retinal sublayer thicknesses and rates of change in ABCA4-associated Stargardt disease. Whitmore SS, Fortenbach CR, Cheng JL, DeLuca AP, Critser DB, Geary EL, Hoffmann JM, Stone EM, Han IC. *Scientific Reports*. 2020 Oct 6; 10: 16576 PMC [article] PMID: PMC7538899, PMID: 33024232, DOI: 10.1038/s41598-020-73645-5
7. Gene, Cell and Antibody-Based Therapies for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Akyol E, Lotery A. *Biologics : Targets & Therapy*. 2020 Sep 11; 14: 83-94 PMC [article] PMID: PMC7494004, PMID: 32982165, DOI: 10.2147/BTT.S252581
8. Choroidal Thickness in Different Types of Inherited Retinal Dystrophies. Sabbaghi H, Ahmadi H, Jalili J, Behnaz N, Fakhri M, Suri F, Kheiri B, Rajabpour M, Entezari M, Daftarian N. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2020 Jul 29; 15(3): 351-361 PMC [article] PMID: PMC7431727, PMID: 32864066, DOI: 10.18502/jovr.v15i3.7454
9. Prediction of Function in ABCA4-Related Retinopathy Using Ensemble Machine Learning. Müller PL, Treis T, Odainic A, Pfau M, Herrmann P, Tufail A, Holz FG. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Jul 29; 9(8): 2428 PMC [article] PMID: PMC7463567, PMID: 32751377, DOI: 10.3390/jcm9082428
10. Clinical study protocol for a low-interventional study in intermediate age-related macular degeneration developing novel clinical endpoints for interventional clinical trials with a regulatory and patient access intention—MACUSTAR. Terheyden JH, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Lünig A, Schmid M, Rubin GS, Dunbar H, Tufail A, Crabb DP, Binns A, Sánchez CI, Hoyng C, Margaron P, Zakaria N, Durbin M, Luhmann U, Zamiri P, Cunha-Vaz J, Martinho C, Leal S, Finger RP, on behalf of the MACUSTAR consortium Trials. 2020 Jul 18; 21: 659 PMC [article] PMID: PMC7368769, PMID: 32682441, DOI: 10.1186/s13063-020-04595-6
11. Quantitative Fundus Autofluorescence: Advanced Analysis Tools. Kleefeldt N, Bermond K, Tarau IS, Hillenkamp J, Berlin A, Sloan KR, Ach T. *Translational Vision Science & Technology*. 2020 Jul 1; 9(8): 2 PMC [article] PMID: PMC7422829, PMID: 32855849, DOI: 10.1167/tvst.9.8.2
12. Optical Coherence Tomography Angiography Quantitative Assessment of Macular Neovascularization in Best Vitelliform Macular Dystrophy. Battaglia Parodi M, Arrigo A, Bandello F. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020 Jun 30; 61(6): 61 PMC [article] PMID: PMC7415901, PMID: 32602906, DOI: 10.1167/iovs.61.6.61
13. Clinical and Genetic Characteristics of 18 Patients from 13 Japanese Families with CRX-associated retinal disorder: Identification of Genotype-phenotype Association. Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L, Liu X, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Kominami T, Terasaki H, Nakamura N, Kameya S, Yoshitake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K,

Japan Eye Genetics Consortium - Scientific Reports. 2020 Jun 12; 10: 9531 PMC [article] PMCID: PMC7293272, PMID: 32533067, DOI: 10.1038/s41598-020-65737-z

14. Detailed Phenotyping and Therapeutic Strategies for Intronic ABCA4 Variants in Stargardt Disease. Khan M, Arno G, Fakin A, Parfitt DA, Dhooge PP, Albert S, Bax NM, Duijkers L, Niblock M, Hau KL, Bloch E, Schiff ER, Piccolo D, Hogden MC, Hoyng CB, Webster AR, Cremers FP, Cheetham ME, Garanto A, Collin RW. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*. 2020 Jun 12; 21: 412-427 PMC [article] PMCID: PMC7352060, PMID: 32653833, DOI: 10.1016/j.omtn.2020.06.007

15. Phenotype–genotype correlations in a pseudodominant Stargardt disease pedigree due to a novel ABCA4 deletion–insertion variant causing a splicing defect. Huang D, Thompson JA, Charng J, Chelva E, McLenachan S, Chen S, Zhang D, McLaren TL, Lamey TM, Constable IJ, De Roach JN, Aung- Htut MT, Adams A, Fletcher S, Wilton SD, Chen FK. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020 Apr 23; 8(7): e1259 PMC [article] PMCID: PMC7336727, PMID: 32627976, DOI: 10.1002/mgg3.1259

16. A unique PRDM13-associated variant in a Georgian Jewish family with probable North Carolina macular dystrophy and the possible contribution of a unique CFH variant. Namburi P, Khateb S, Meyer S, Bentovim T, Ratnapriya R, Khrumushin A, Swaroop A, Schueler-Furman O, Banin E, Sharon D. *Molecular Vision*. 2020 Apr 16; 26: 299-310 PMC [article] PMCID: PMC7245606, PMID: 32476814

17. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations. Cremers FP, Lee W, Collin RW, Allikmets R. *Progress in retinal and eye research*. 2020 Apr 9; 79: 100861 PMC [article] PMCID: PMC7544654, PMID: 32278709, DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100861

18. Prospective Cohort Study of Childhood-Onset Stargardt Disease: Fundus Autofluorescence Imaging, Progression, Comparison with Adult-Onset Disease, and Disease Symmetry. Georgiou M, Kane T, Tanna P, Bouzia Z, Singh N, Kalitzeos A, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. *American Journal of Ophthalmology*. 2020 Mar; 211: 159-175 PMC [article] PMCID: PMC7082771, PMID: 31812472, DOI: 10.1016/j.ajo.2019.11.008

19. Expanding the phenotypic spectrum in RDH12-associated retinal disease. Scott H A, Place EM, Ferenchak K, Zampaglione E, Wagner NE, Chao KR, DiTroia SP, Navarro-Gomez D, Mukai S, Huckfeldt RM, Pierce EA, Bujakowska KM. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*. 2020 Feb; 6(1): a004754 PMC [article] PMCID: PMC6996522, PMID: 32014858, DOI: 10.1101/mcs.a004754

20. Extending the spectrum of CLRN1- and ABCA4- associated inherited retinal dystrophies caused by novel and recurrent variants using exome sequencing. Abu- Ameerh M, Mohammad H, Dardas Z, Barham R, Ali D, Bijawi M, Tawalbeh M, Amr S, Hatmal MM, Al- Bdour M, Awidi A, Azab B. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020 Jan 22; 8(3): e1123 PMC [article] PMCID: PMC7057102, PMID: 31968401, DOI: 10.1002/mgg3.1123

21. Familial autosomal recessive bestrophinopathy: identification of a novel variant in BEST1 gene and the specific metabolomic profile. Ye P, Xu J, Luo Y, Su Z, Yao K. *BMC Medical Genetics*. 2020 Jan 22; 21: 16 PMC [article] PMCID: PMC6977271, PMID: 31969119, DOI: 10.1186/s12881-020-0951-3

22. Reading in the presence of macular disease: a mini- review. Chung ST. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2020 Jan 11; 40(2): 171-186 PMC [article] PMCID: PMC7093247, PMID: 31925832, DOI: 10.1111/opo.12664

23. Genetic characterization of Stargardt clinical phenotype in South Indian patients using sanger and targeted sequencing. Raj RK, Dhoble P, Anjanamurthy R, Chermakani P, Kumaran M, Devarajan B, Sundaresan P. *Eye and Vision*. 2020 Jan 9; 7: 3 PMC [article] PMCID: PMC6950877, PMID: 31934596, DOI: 10.1186/s40662-019-0168-8

24. Wide-field fundus autofluorescence imaging in patients with hereditary retinal degeneration: a literature review. Oishi A, Miyata M, Numa S, Otsuka Y, Oishi M, Tsujikawa A. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2019 Dec 12; 5(Suppl 1): 23 PMC [article] PMCID: PMC6907101, PMID: 31890285, DOI: 10.1186/s40942-019-0173-z

25. Functional characterization of novel MFSD8 pathogenic variants anticipates neurological involvement in juvenile isolated maculopathy. Bauwens M, Storch S, Weisschuh N, Ceuterick- de Groote C, De Rycke R, Guillemin B, De Jaegere S, Coppieters F, Van Coster R, Leroy BP, De Baere E. *Clinical Genetics*. 2019 Dec 12; 97(3): 426-436 PMC [article] PMCID: PMC7064892, PMID: 31721179, DOI: 10.1111/cge.13673

26. CLINICAL CHARACTERIZATION OF STARGARDT DISEASE PATIENTS WITH THE p.N1868I ABCA4 MUTATION. COLLISON FT, LEE W, FISHMAN GA, PARK JC, ZERNANT J, McANANY JJ, ALLIKMETS R.

- Retina (Philadelphia, Pa.). 2019 Dec; 39(12): 2311-2325 PMC [article] PMCID: PMC6548695, PMID: 30204727, DOI: 10.1097/IAE.0000000000002316
27. Optical Coherence Tomography Angiography Imaging in Inherited Retinal Diseases. Ong SS, Patel TP, Singh MS. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Nov 28; 8(12): 2078 PMC [article] PMCID: PMC6947168, PMID: 31795241, DOI: 10.3390/jcm8122078
28. Monitoring and Management of the Patient with Stargardt Disease. Cicinelli MV, Battista M, Starace V, Battaglia Parodi M, Bandello F. *Clinical Optometry*. 2019 Nov 28; 11: 151-165 PMC [article] PMCID: PMC6886536, PMID: 31819694, DOI: 10.2147/OPTO.S226595
29. Genetic Spectrum of ABCA4-Associated Retinal Degeneration in Poland. Tracewska AM, Kocyla-Karczmarewicz B, Rafalska A, Murawska J, Jakubaszko-Jablonska J, Rydzanicz M, Stawiński P, Ciara E, Khan MI, Henkes A, Hoischen A, Gilissen C, van de Vorst M, Cremers FP, Płoski R, Chrzanowska KH. *Genes*. 2019 Nov 21; 10(12): 959 PMC [article] PMCID: PMC6947411, PMID: 31766579, DOI: 10.3390/genes10120959
30. Genotypic profile and phenotype correlations of ABCA4-associated retinopathy in Koreans. Joo K, Seong MW, Park KH, Park SS, Woo SJ. *Molecular Vision*. 2019 Nov 14; 25: 679-690 PMC [article] PMCID: PMC6857773, PMID: 31814693
31. Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. *The British Journal of Ophthalmology*. 2019 Nov 8; 104(4): 451-460 PMC [article] PMCID: PMC7147237, PMID: 31704701, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315086
32. Dual ABCA4-AAV Vector Treatment Reduces Pathogenic Retinal A2E Accumulation in a Mouse Model of Autosomal Recessive Stargardt Disease. Dyka FM, Molday LL, Chiodo VA, Molday RS, Hauswirth WW. *Human Gene Therapy*. 2019 Nov 7; 30(11): 1361-1370 PMC [article] PMCID: PMC6854433, PMID: 31418294, DOI: 10.1089/hum.2019.132
33. Characterisation of vascular changes in different stages of Stargardt disease using double swept-source optical coherence tomography angiography. Reich M, Glatz A, Cakir B, Böhringer D, Lang S, Küchlin S, Joachimsen L, Lagreze W, Agostini HT, Lange C. *BMJ Open Ophthalmology*. 2019 Nov 2; 4(1): e000318 PMC [article] PMCID: PMC6861074, PMID: 31799409, DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000318
34. CRB1 Gene Mutation Causing Different Phenotypes of Leber Congenital Amaurosis in Siblings. Khan SA, Nestel AR. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2019 Oct 24; 14(4): 518-524 PMC [article] PMCID: PMC6825708, PMID: 31875109, DOI: 10.18502/jovr.v14i4.5467
35. Antioxidant Saffron and Central Retinal Function in ABCA4-Related Stargardt Macular Dystrophy. Piccardi M, Fadda A, Martelli F, Marangoni D, Magli A, Minnella AM, Bertelli M, Di Marco S, Bisti S, Falsini B. *Nutrients*. 2019 Oct 15; 11(10): 2461 PMC [article] PMCID: PMC6835540, PMID: 31618812, DOI: 10.3390/nu11102461
36. Prevalence of ABCA4 Deep-Intronic Variants and Related Phenotype in An Unsolved “One-Hit” Cohort with Stargardt Disease. Nassisi M, Mohand-Saïd S, Andrieu C, Antonio A, Condroyer C, Méjécase C, Varin J, Wohlschlegel J, Dhaenens CM, Sahel JA, Zeitz C, Audo I. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Oct 11; 20(20): 5053 PMC [article] PMCID: PMC6829239, PMID: 31614660, DOI: 10.3390/ijms20205053
37. Phenotype Analysis of Retinal Dystrophies in Light of the Underlying Genetic Defects: Application to Cone and Cone-Rod Dystrophies. Boulanger-Scemama E, Mohand-Saïd S, El Shamieh S, Démontant V, Condroyer C, Antonio A, Michiels C, Boyard F, Saraiva JP, Letexier M, Sahel JA, Zeitz C, Audo I. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Sep 30; 20(19): 4854 PMC [article] PMCID: PMC6801687, PMID: 31574917, DOI: 10.3390/ijms20194854
38. Novel Cellular Functions of Very Long Chain-Fatty Acids: Insight From ELOVL4 Mutations. Deák F, Anderson RE, Fessler JL, Sherry DM. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019 Sep 20; 13: 428 PMC [article] PMCID: PMC6763723, PMID: 31616255, DOI: 10.3389/fncel.2019.00428
39. Correlation between Choriocapillaris Density and Retinal Sensitivity in Stargardt Disease. Mastropasqua R, Senatore A, Di Antonio L, Di Nicola M, Marchioni M, Perna F, Amore F, Borrelli E, De Nicola C, Carpineto P, Toto L. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Sep 10; 8(9): 1432 PMC [article] PMCID: PMC6780313, PMID: 31510083, DOI: 10.3390/jcm8091432

40. Modification of the PROM1 Disease Phenotype by a Mutation in ABCA4. Lee W, Paavo M, Zernant J, Stong N, Laurente Z, Bearely S, Nagasaki T, Tsang SH, Goldstein DB, Allikmets R. *Ophthalmic genetics*. 2019 Sep 6; 40(4): 369-375 PMC [article] PMID: 31576780, DOI: 10.1080/13816810.2019.1660382
41. Choroidal Patterns in Stargardt Disease: Correlations with Visual Acuity and Disease Progression. Arrigo A, Grazioli A, Romano F, Aragona E, Bordato A, di Nunzio C, Sperti A, Bandello F, Battaglia Parodi M. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Sep 5; 8(9): 1388 PMC [article] PMID: 31491905, DOI: 10.3390/jcm8091388
42. ABCA4 Gene Screening in a Chinese Cohort With Stargardt Disease: Identification of 37 Novel Variants. Hu FY, Li JK, Gao FJ, Qi YH, Xu P, Zhang YJ, Wang DD, Wang LS, Li W, Wang M, Chen F, Shen SM, Xu GZ, Zhang SH, Chang Q, Wu JH. *Frontiers in Genetics*. 2019 Sep 5; 10: 773 PMC [article] PMID: 31543898, DOI: 10.3389/fgene.2019.00773
43. Progression of Stargardt Disease as Determined by Fundus Autofluorescence Over a 12-Month Period: ProgStar Report No. 11. Strauss RW, Kong X, Ho A, Jha A, West S, Ip M, Bernstein PS, Birch DG, Cideciyan AV, Michaelides M, Sahel JA, Sunness JS, Traboulsi EI, Zrenner E, Pitetta S, Jenkins D, Hariri AH, Sadda S, Scholl HP. *JAMA Ophthalmology*. 2019 Aug 1; 137(10): 1134-1145 PMC [article] PMID: 31369039, DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.2885
44. Clinical and Molecular Characterization of PROM1-Related Retinal Degeneration. Cehajic-Kapetanovic J, Birtel J, McClements ME, Shanks ME, Clouston P, Downes SM, Charbel Issa P, MacLaren RE. *JAMA Network Open*. 2019 Jun 14; 2(6): e195752 PMC [article] PMID: 31199449, DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5752
45. Antisense Oligonucleotide Screening to Optimize the Rescue of the Splicing Defect Caused by the Recurrent Deep-Intronic ABCA4 Variant c.4539+2001G>A in Stargardt Disease. Garanto A, Duijkers L, Tomkiewicz TZ, Collin RW. *Genes*. 2019 Jun 14; 10(6): 452 PMC [article] PMID: 31197102, DOI: 10.3390/genes10060452
46. Late-onset pattern macular dystrophy mimicking ABCA4 and PRPH2 disease is caused by a homozygous frameshift mutation in ROM1. Ma CJ, Lee W, Stong N, Zernant J, Chang S, Goldstein D, Nagasaki T, Allikmets R. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*. 2019 Jun; 5(3): a003624 PMC [article] PMID: 30630813, DOI: 10.1101/mcs.a003624
47. An AAV Dual Vector Strategy Ameliorates the Stargardt Phenotype in Adult Abca4^{-/-}Mice. McClements ME, Barnard AR, Singh MS, Charbel Issa P, Jiang Z, Radu RA, MacLaren RE. *Human Gene Therapy*. 2019 May 21; 30(5): 590-600 PMC [article] PMID: 30381971, DOI: 10.1089/hum.2018.156
48. Characteristic Ocular Features in Cases of Autosomal Recessive PROM1 Cone-Rod Dystrophy. Collison FT, Fishman GA, Nagasaki T, Zernant J, McAnany JJ, Park JC, Allikmets R. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019 May; 60(6): 2347-2356 PMC [article] PMID: 31136651, DOI: 10.1167/iovs.19-26993
49. Multi-platform imaging in ABCA4-Associated Disease. Chen L, Lee W, de Carvalho JR Jr, Chang S, Tsang SH, Allikmets R, Sparrow JR. *Scientific Reports*. 2019 Apr 23; 9: 6436 PMC [article] PMID: 31015497, DOI: 10.1038/s41598-019-42772-z
50. A Workshop on Measuring the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease in the ProgStar Studies: Findings and Lessons Learned. Ervin AM, Strauss RW, Ahmed MI, Birch D, Cheetham J, Ferris FL III, Ip MS, Jaffe GJ, Maguire MG, Schönbach EM, Sadda SR, West SK, Scholl HP, for the ProgStar Study Group. *Translational Vision Science & Technology*. 2019 Apr 12; 8(2): 16 PMC [article] PMID: 31019847, DOI: 10.1167/tvst.8.2.16
51. Detailed Clinical Characterisation, Unique Features, and Natural History of Autosomal Recessive RDH12-Associated Retinal Degeneration. Fahim AT, Bouzia Z, Branham KH, Kumaran N, Vargas ME, Feathers KL, Perera ND, Young K, Khan NW, Heckenlively JR, Webster AR, Pennesi ME, Ali RR, Thompson DA, Michaelides M. *The British journal of ophthalmology*. 2019 Apr 12; 103(12): 1789-1796 PMC [article] PMID: 30979730, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313580
52. RETINAL FLECKS IN STARGARDT DISEASE REVEAL CHARACTERISTIC FLUORESCENCE LIFETIME TRANSITION OVER TIME. Solberg Y, Dysli C, Escher P, Berger L, Wolf S, Zinkernagel MS. *Retina (Philadelphia,*

- Pa.). 2019 Apr 10; 39(5): 879-888 PMC [article] PMID: 30985551, DOI: 10.1097/IAE.0000000000002519
53. Visual rehabilitation using video game stimulation for Stargardt disease. Ratra D, Rakshit A, Ratra V. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*. 2019 Mar 9; 11: 2515841419831158 PMC [article] PMID: 30886944, DOI: 10.1177/2515841419831158
54. Novel Missense Mutations in BEST1 Are Associated with Bestrophinopathies in Lebanese Patients. Jaffal L, Joumaa WH, Assi A, Helou C, Condroyer C, El Dor M, Cherfan G, Zeitz C, Audo I, Zibara K, El Shamieh S. *Genes*. 2019 Feb 18; 10(2): 151 PMC [article] PMID: 30781664, DOI: 10.3390/genes10020151
55. Correlation of Outer Retinal Degeneration and Choriocapillaris Loss in Stargardt disease using en face OCT and OCT Angiography. Alabduljalil T, Patel RC, Alqahtani AA, Gao SS, Gale MJ, Zhang M, Jia Y, Huang D, Chiang PW, Chen R, Wang J, Weleber RG, Pennesi ME, Yang P. *American journal of ophthalmology*. 2019 Feb 14; 202: 79-90 PMC [article] PMID: 30771335, DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.007
56. Hyper-Reflective Deposition in the Background of Advanced Stargardt Disease. Ciccone L, Lee W, Zernant J, Tanaka K, Schuerch K, Tsang SH, Allikmets R. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2018 Nov; 38(11): 2214-2219 PMC [article] PMID: 305897219, PMID: 29028687, DOI: 10.1097/IAE.0000000000001841
57. Expanding the Mutation Spectrum in ABCA4: Sixty Novel Disease Causing Variants and Their Associated Phenotype in a Large French Stargardt Cohort. Nassisi M, Mohand-Saïd S, Dhaenens CM, Boyard F, Démontant V, Andrieu C, Antonio A, Condroyer C, Foussard M, Méjécasse C, Eandi CM, Sahel JA, Zeitz C, Audo I. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Jul 27; 19(8): 2196 PMC [article] PMID: 30060493, DOI: 10.3390/ijms19082196
58. Peripheral Cone Dystrophy: Expanded Clinical Spectrum, Multimodal and Ultrawide-Field Imaging, and Genomic Analysis. Sisk RA, Hufnagel RB, Laham A, Wohler ES, Sobreira N, Ahmed ZM. *Journal of Ophthalmology*. 2018 Jul 11; 2018: 2984934 PMC [article] PMID: 30116628, DOI: 10.1155/2018/2984934
59. Scotopic Microperimetric Assessment of Rod Function in Stargardt Disease (SMART) Study: Design and Baseline Characteristics (Report No. 1). Strauss RW, Kong X, Bittencourt MG, Ho A, Jha A, Schönbach EM, Ahmed MI, Muñoz B, Ervin AM, Michaelides M, Birch DG, Sahel JA, Sunness JS, Zrenner E, Bagheri S, Ip M, Sadda S, West S, Scholl HP, SMART Study Group. *Ophthalmic research*. 2018 Jun 25; 61(1): 36-43 PMC [article] PMID: 3007175756, PMID: 29940588, DOI: 10.1159/000488711
60. Visual Acuity Change Over 24 Months and Its Association With Foveal Phenotype and Genotype in Individuals With Stargardt Disease: ProgStar Study Report No. 10. Kong X, Fujinami K, Strauss RW, Munoz B, West SK, Cideciyan AV, Michaelides M, Ahmed M, Ervin AM, Schönbach E, Cheetham JK, Scholl HP. *JAMA Ophthalmology*. 2018 Jun 14; 136(8): 920-928 PMC [article] PMID: 3006142940, PMID: 29902293, DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2198
61. Early Patterns of Macular Degeneration in ABCA4-Associated Retinopathy. Khan KN, Kasilian M, Mahroo OA, Tanna P, Kalitzeos A, Robson AG, Tsunoda K, Iwata T, Moore AT, Fujinami K, Michaelides M. *Ophthalmology*. 2018 May; 125(5): 735-746 PMC [article] PMID: 3005917070, PMID: 29310964, DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.11.020
62. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. Birtel J, Eisenberger T, Gliem M, Müller PL, Herrmann P, Betz C, Zahnleiter D, Neuhaus C, Lenzner S, Holz FG, Mangold E, Bolz HJ, Charbel Issa P. *Scientific Reports*. 2018 Mar 19; 8: 4824 PMC [article] PMID: 3005859282, PMID: 29555955, DOI: 10.1038/s41598-018-22096-0
63. Full-field ERG as a predictor of the natural course of ABCA4-associated retinal degenerations. Schroeder M, Kjellström U. *Molecular Vision*. 2018 Jan 4; 24: 1-16 PMC [article] PMID: 3005757858, PMID: 29386879
64. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases. Bhende M, Shetty S, Parthasarathy MK, Ramya S. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2018 Jan; 66(1): 20-35 PMC [article] PMID: 3005778576, PMID: 29283118, DOI: 10.4103/ijo.IJO_902_17
65. Progression of Stargardt Disease as Determined by Fundus Autofluorescence in the Retrospective Progression of Stargardt Disease Study (ProgStar Report No. 9). Strauss RW, Muñoz B, Ho A, Jha A, Michaelides M, Cideciyan AV, Audo I, Birch DG, Hariri AH, Nittala MG, Sadda S, West S, Scholl HP. *JAMA Ophthalmology*. 2017 Nov 9; 135(11): 1232-1241 PMC [article] PMID: 3005710470, PMID: 29049437, DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4152

66. Peripheral visual fields in ABCA4 Stargardt disease and correlation with disease extent on ultra-widefield fundus autofluorescence. Abalem MF, Otte B, Andrews C, Joltikov KA, Branham K, Fahim AT, Schlegel D, Qian CX, Heckenlively JR, Jayasundera T. *American journal of ophthalmology*. 2017 Oct 14; 184: 181-188 PMC [article] PMID: PMC5997299, PMID: 29038010, DOI: 10.1016/j.ajo.2017.10.006
67. A Comparison of En Face Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence in Stargardt Disease. Greenstein VC, Nunez J, Lee W, Schuerch K, Fortune B, Tsang SH, Allikmets R, Sparrow JR, Hood DC. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017 Oct; 58(12): 5227-5236 PMC [article] PMID: PMC5642378, PMID: 29049723, DOI: 10.1167/iovs.17-22532
68. Inherited Retinal Degeneration: Genetics, Disease Characterization, and Outcome Measures. Khan NW, Falsini B, Kondo M, Robson AG. *Journal of Ophthalmology*. 2017 Sep 25; 2017: 2109014 PMC [article] PMID: PMC5642450, PMID: 29098082, DOI: 10.1155/2017/2109014
69. The Rapid-Onset Chorioretinopathy Phenotype of ABCA4 Disease. Tanaka K, Lee W, Zernant J, Schuerch K, Ciccone L, Tsang SH, Sparrow JR, Allikmets R. *Ophthalmology*. 2017 Sep 22; 125(1): 89-99 PMC [article] PMID: PMC5846118, PMID: 28947085, DOI: 10.1016/j.optha.2017.07.019
70. Correlation of Macular Focal Electroretinogram with Ellipsoid Zone Extension in Stargardt Disease. Abed E, Placidi G, Calandriello L, Piccardi M, Campagna F, Bertelli M, Minnella AM, Savastano MC, Falsini B. *Journal of Ophthalmology*. 2017 Aug 20; 2017: 3643495 PMC [article] PMID: PMC5585538, PMID: 28912967, DOI: 10.1155/2017/3643495
71. Macular Sensitivity Measured With Microperimetry in Stargardt Disease in the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease (ProgStar) Study: Report No. 7. Schönbach EM, Wolfson Y, Strauss RW, Ibrahim MA, Kong X, Muñoz B, Birch DG, Cideciyan AV, Hahn GA, Nittala M, Sunness JS, Sadda SR, West SK, Scholl HP. *JAMA Ophthalmology*. 2017 May 25; 135(7): 696-703 PMC [article] PMID: PMC6584711, PMID: 28542693, DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1162
72. Juvenile Macular Degenerations. Altschwager P, Ambrosio L, Swanson EA, Moskowitz A, Fulton AB. *Seminars in pediatric neurology*. 2017 May 23; 24(2): 104-109 PMC [article] PMID: PMC5709045, PMID: 28941524, DOI: 10.1016/j.spen.2017.05.005
73. Frequent hypomorphic alleles account for a significant fraction of ABCA4 disease and distinguish it from age-related macular degeneration. Zernant J, Lee W, Collison FT, Fishman GA, Sergeev YV, Schuerch K, Sparrow JR, Tsang SH, Allikmets R. *Journal of medical genetics*. 2017 Apr 26; 54(6): 404-412 PMC [article] PMID: PMC5786429, PMID: 28446513, DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104540
74. Recent advances in the management and understanding of macular degeneration. Bahadorani S, Singer M. *F1000Research*. 2017 Apr 20; 6: 519 PMC [article] PMID: PMC5399962, PMID: 28491291, DOI: 10.12688/f1000research.10998.1
75. Highly sensitive measurements of disease progression in rare disorders: Developing and validating a multimodal model of retinal degeneration in Stargardt disease. Lambertus S, Bax NM, Fakin A, Groenewoud JM, Klevering BJ, Moore AT, Michaelides M, Webster AR, van der Wilt GJ, Hoyng CB. *PLoS ONE*. 2017 Mar 29; 12(3): e0174020 PMC [article] PMID: PMC5371327, PMID: 28355279, DOI: 10.1371/journal.pone.0174020
76. Genotypic spectrum and phenotype correlations of ABCA4-associated disease in patients of south Asian descent. Lee W, Schuerch K, Zernant J, Collison FT, Bearely S, Fishman GA, Tsang SH, Sparrow JR, Allikmets R. *European Journal of Human Genetics*. 2017 Mar 22; 25(6): 735-743 PMC [article] PMID: PMC5477356, PMID: 28327576, DOI: 10.1038/ejhg.2017.13
77. Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Stargardt Disease. Mastropasqua R, Toto L, Borrelli E, Di Antonio L, Mattei PA, Senatore A, Di Nicola M, Mariotti C. *PLoS ONE*. 2017 Feb 2; 12(2): e0170343 PMC [article] PMID: PMC5289432, PMID: 28151966, DOI: 10.1371/journal.pone.0170343
78. Bestrophinopathy: An RPE-Photoreceptor Interface Disease. Guziewicz KE, Sinha D, Gómez NM, Zorych K, Dutrow EV, Dhingra A, Mullins RF, Stone EM, Gamm DM, Boesze-Battaglia K, Aguirre GD. *Progress in retinal and eye research*. 2017 Jan 19; 58: 70-88 PMC [article] PMID: PMC5441932, PMID: 28111324, DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.01.005

79. Rehabilitation Approaches in Macular Degeneration Patients. Maniglia M, Cottureau BR, Soler V, Trotter Y. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2016 Dec 27; 10: 107 PMC [article] PMID: 28082876, DOI: 10.3389/fnsys.2016.00107
80. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. *The British Journal of Ophthalmology*. 2016 Aug 4; 101(1): 25-30 PMC [article] PMID: 27491360, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308823
81. Diagnostic accuracy evaluation of visual acuity and fundus autofluorescence macular geographic atrophy area for discrimination of Stargardt groups. Gelman R, Smith RT, Tsang SH. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2016 Aug; 36(8): 1596-1601 PMC [article] PMID: 26818478, DOI: 10.1097/IAE.0000000000000960
82. Genomic screening of ABCA4 and array CGH analysis underline the genetic variability of Greek patients with inherited retinal diseases. Tsipi M, Tzetzis M, Kosma K, Moschos M, Braoudaki M, Poulou M, Kanavakis E, Kitsiou-Tzeli S. *Meta Gene*. 2016 Feb 16; 8: 37-43 PMC [article] PMID: 27014590, DOI: 10.1016/j.mgene.2016.02.002
83. Quantitative Fundus Autofluorescence in Best Vitelliform Macular Dystrophy: RPE Lipofuscin is not Increased in Non-Lesion Areas of Retina. Sparrow JR, Duncker T, Woods R, Delori FC. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016; 854: 285-290 PMC [article] PMID: 26427423, DOI: 10.1007/978-3-319-17121-0_38
84. Assessment of estimated retinal atrophy progression in Stargardt macular dystrophy using spectral-domain optical coherence tomography. Strauss RW, Muñoz B, Wolfson Y, Sophie R, Fletcher E, Bittencourt MG, Scholl HP. *The British Journal of Ophthalmology*. 2015 Nov 14; 100(7): 956-962 PMC [article] PMID: 26568636, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307035
85. ABC transporter research: going strong 40 years on. Theodoulou FL, Kerr ID. *Biochemical Society Transactions*. 2015 Oct 9; 43(5): 1033-1040 PMC [article] PMID: 26517919, DOI: 10.1042/BST20150139
86. Improved dual AAV vectors with reduced expression of truncated proteins are safe and effective in the retina of a mouse model of Stargardt disease. Trapani I, Toriello E, de Simone S, Colella P, Iodice C, Polishchuk EV, Sommella A, Colecchi L, Rossi S, Simonelli F, Giunti M, Bacci ML, Polishchuk RS, Auricchio A. *Human Molecular Genetics*. 2015 Sep 29; 24(23): 6811-6825 PMC [article] PMID: 26420842, DOI: 10.1093/hmg/ddv386
87. Reduced macular function in ABCA4 carriers. Kjellström U. *Molecular Vision*. 2015 Jul 17; 21: 767-782 PMC [article] PMID: 26261413
88. Identification of Genetic Defects in 33 Proband with Stargardt Disease by WES-Based Bioinformatics Gene Panel Analysis. Xin W, Xiao X, Li S, Jia X, Guo X, Zhang Q. *PLoS ONE*. 2015 Jul 10; 10(7): e0132635 PMC [article] PMID: 26161775, DOI: 10.1371/journal.pone.0132635
89. Near-Infrared Autofluorescence: Its Relationship to Short-Wavelength Autofluorescence and Optical Coherence Tomography in Recessive Stargardt Disease. Greenstein VC, Schuman AD, Lee W, Duncker T, Zernant J, Allikmets R, Hood DC, Sparrow JR. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 May 21; 56(5): 3226-3234 PMC [article] PMID: 26024107, DOI: 10.1167/iovs.14-16050
90. Quantitative Fundus Autofluorescence and Optical Coherence Tomography in PRPH2/RDS- and ABCA4-Associated Disease Exhibiting Phenotypic Overlap. Duncker T, Tsang SH, Woods RL, Lee W, Zernant J, Allikmets R, Delori FC, Sparrow JR. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 May 20; 56(5): 3159-3170 PMC [article] PMID: 26024099, DOI: 10.1167/iovs.14-16343
91. Gene Therapy of ABCA4-Associated Diseases. Auricchio A, Trapani I, Allikmets R. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015 May; 5(5): a017301 PMC [article] PMID: 25573774, DOI: 10.1101/cshperspect.a017301
92. Protein misfolding and the pathogenesis of ABCA4-associated retinal degenerations. Zhang N, Tsybovsky Y, Kolesnikov AV, Rozanowska M, Swider M, Schwartz SB, Stone EM, Palczewska G, Maeda A, Kefalov VJ, Jacobson SG, Cideciyan AV, Palczewski K. *Human Molecular Genetics*. 2015 Feb 24; 24(11): 3220-3237 PMC [article] PMID: 25712131, DOI: 10.1093/hmg/ddv073

93. Whole Exome Sequencing Identifies an Adult-Onset Case of Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria Type C (cblC) with Non-Syndromic Bull's Eye Maculopathy. Collison FT, Xie Y, Gambin T, Jhangiani S, Muzny D, Gibbs R, Lupski JR, Fishman GA, Allikmets R. *Ophthalmic Genetics*. 2015 Feb 17; 36(3): 270-275 PMC [article] PMID: PMC4539287, PMID: 25687216, DOI: 10.3109/13816810.2015.1010736
94. Comprehensive analysis of Stargardt macular dystrophy patients reveals new genotype-phenotype correlations and unexpected diagnostic revisions. Zaneveld J, Siddiqui S, Li H, Wang X, Wang H, Wang K, Li H, Ren H, Lopez I, Dorfman A, Khan A, Wang F, Salvo J, Gelowani V, Li Y, Sui R, Koenekoop R, Chen R. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014 Dec 4; 17(4): 262-270 PMC [article] PMID: PMC4385427, PMID: 25474345, DOI: 10.1038/gim.2014.174
95. Gene Therapy for PRPH2-Associated Ocular Disease: Challenges and Prospects. Conley SM, Naash MI. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014 Nov; 4(11): a017376 PMC [article] PMID: PMC4208711, PMID: 25167981, DOI: 10.1101/cshperspect.a017376
96. Clinical and Molecular Characteristics of Childhood-Onset Stargardt Disease. Fujinami K, Zernant J, Chana RK, Wright GA, Tsunoda K, Ozawa Y, Tsubota K, Robson AG, Holder GE, Allikmets R, Michaelides M, Moore AT. *Ophthalmology*. 2014 Oct 12; 122(2): 326-334 PMC [article] PMID: PMC4459618, PMID: 25312043, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.012
97. Genetic and Clinical Analysis of ABCA4-Associated Disease in African American Patients. Zernant J, Collison FT, Lee W, Fishman GA, Noupou K, Yuan B, Cai C, Lupski JR, Yannuzzi LA, Tsang SH, Allikmets R. *Human Mutation*. 2014 Jul 27; 35(10): 1187-1194 PMC [article] PMID: PMC4283973, PMID: 25066811, DOI: 10.1002/humu.22626
98. Autosomal recessive bestrophinopathy associated with angle-closure glaucoma. Crowley C, Paterson R, Lamey T, McLaren T, De Roach J, Chelva E, Khan J. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*. 2014 May 24; 129(1): 57-63 PMC [article] PMID: PMC4074353, PMID: 24859690, DOI: 10.1007/s10633-014-9444-z
99. Mutations in IMPG1 Cause Vitelliform Macular Dystrophies. Manes G, Meunier I, Avila-Fernández A, Banfi S, Le Meur G, Zanlonghi X, Corton M, Simonelli F, Brabet P, Labesse G, Audo I, Mohand-Said S, Zeitz C, Sahel JA, Weber M, Dollfus H, Dhaenens CM, Allorge D, De Baere E, Koenekoop RK, Kohl S, Cremers FP, Hollyfield JG, Sénéchal A, Hebrard M, Bocquet B, Ayuso García C, Hamel CP. *American Journal of Human Genetics*. 2013 Sep 5; 93(3): 571-578 PMC [article] PMID: PMC3769927, PMID: 23993198, DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.07.018
100. Clinical Phenotypes and Prognostic Full-Field Electroretinographic Findings in Stargardt Disease. ZAHID S, JAYASUNDERA T, RHOADES W, BRANHAM K, KHAN N, NIZIOL LM, MUSCH DC, HECKENLIVELY JR. *American journal of ophthalmology*. 2012 Dec 5; 155(3): 465-473.e3 PMC [article] PMID: PMC4494104, PMID: 23219216, DOI: 10.1016/j.ajo.2012.09.011
101. Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa Due To ABCA4 Mutations: Clinical, Pathologic, and Molecular Characterization. Mullins RF, Kuehn MH, Radu RA, Enriquez GS, East JS, Schindler EI, Travis GH, Stone EM. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012 Apr 18; 53(4): 1883-1894 PMC [article] PMID: PMC3995570, PMID: 22395892, DOI: 10.1167/iovs.12-9477
102. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. Birtel J et al. *Scientific reports*. 2018 Mar 19;8(1):4824. doi: 10.1038/s41598-018-22096-0.
103. Resolving the dark matter of ABCA4 for 1054 Stargardt disease probands through integrated genomics and transcriptomics. Khan M, Cornelis SS, Pozo-Valero MD, Whelan L, Runhart EH, Mishra K, Bults F, AlSwaiti Y, AlTalbish A, De Baere E, Banfi S, Banin E, Bauwens M, Ben-Yosef T, Boon CJF, van den Born LI, Defoort S, Devos A, Dockery A, Dudakova L, Fakin A, Farrar GJ, Sallum JMF, Fujinami K, Gilissen C, Glavač D, Gorin MB, Greenberg J, Hayashi T, Hettinga YM, Hoischen A, Hoyng CB, Hufendiek K, Jägle H, Kamakari S, Karali M, Kellner U, Klaver CCW, Kousal B, Lamey TM, MacDonald IM, Matynia A, McLaren TL, Mena MD, Meunier I, Miller R, Newman H, Ntozini B, Oldak M, Pieterse M, Podhajcer OL, Puech B, Ramesar R, Rüther K, Salameh M, Salles MV, Sharon D, Simonelli F, Spital G, Steehouwer M, Szaflik JP, Thompson JA, Thuillier C, Tracewska AM, van Zweeden M, Vincent AL, Zanlonghi X, Liskova P, Stöhr H, Roach JN, Ayuso C, Roberts L, Weber BHF, Dhaenens CM, Cremers FPM. *Genet Med*. 2020 Jul;22(7):1235-1246. doi: 10.1038/s41436-020-0787-4. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32307445
104. Frequency and clinical pattern of vitelliform macular dystrophy caused by mutations of nterphotoreceptor matrix IMPG1 and IMPG2 genes. Meunier I, Manes G, Bocquet B, Marquette V, Baudoin C, Puech B, Defoort-Dhellemmes S, Audo I, Verdet R, Arndt C, Zanlonghi X, Le Meur G, Dhaenens CM, Hamel CP. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2406-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.06.028. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25085631

105. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. Bocquet B, Lacroux A, Surget MO, Baudoin C, Marquette V, Manes G, Hebrard M, Sénéchal A, Delettre C, Roux AF, Claustres M, Dhaenens CM, Rozet JM, Perrault I, Bonnefont JP, Kaplan J, Dollfus H, Amati-Bonneau P, Bonneau D, Reynier P, Audo I, Zeitz C, Sahel JA, Paquis-Flucklinger V, Calvas P, Arveiler B, Kohl S, Wissinger B, Blanchet C, Meunier I, Hamel CP. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013;20(1):13-25. doi: 10.3109/09286586.2012.737890. PMID: 23350551