

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs)

Maculopathies génétiques

Juillet 2021

**Centre de référence « Maladies sensorielles génétiques » MAOLYA
Sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de santé des maladies rares
sensorielles SENSGENE**

Synthèse à destination du médecin traitant

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 hyperréflectivité 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/>).

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/>).