

## Revue générale

# Intérêt du diagnostic génétique dans les dystrophies rétiniennes génétiques

**RÉSUMÉ :** L'ophtalmologiste dans sa pratique ne voit que rarement un patient suspect ou ayant une dystrophie rétinienne. Une telle dystrophie est évoquée soit devant une histoire familiale, un signe ou tableau caractéristiques (pseudo-ostéoblastes dans les rétinites pigmentaires, dépôt vitellin large avec un pseudo-hypopion), ou faute de causes infectieuses, inflammatoires, tumorales, traumatiques, toxiques ou paranéoplasiques.

Suite à l'apparition des techniques de séquençage à haut débit (criblage simultané de plusieurs dizaines de gènes) et des thérapies géniques (choroïdérémie, rétinite pigmentaire liée à l'*X* et à des mutations dans le gène *RPGR*), l'ophtalmologiste devra désormais savoir reconnaître une dystrophie rétinienne et son mode de transmission pour argumenter le choix du panel de gènes et orienter les patients pouvant être inclus dans les protocoles de thérapie génique.

De plus, le recours aux analyses d'exome ou de génome met l'ophtalmologiste et le généticien dans la situation de pouvoir identifier fortuitement des mutations dans des gènes associés à des cancers, à des pathologies neurologiques dégénératives. Le consentement doit ainsi préciser si l'analyse et/ou l'information donnée au patient sera restreinte aux seuls gènes des dystrophies rétiniennes ou élargie à tous les gènes.



**B. BOCQUET**<sup>1</sup>, **C. BLANCHET**<sup>1</sup>,  
**P. BLANCHET**<sup>2</sup>, **C.-M. DHAENENS**<sup>3</sup>,  
**A.-F. ROUX**<sup>4</sup>, **V. GATTO**<sup>1</sup>,  
**I. MEUNIER**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre national de référence Maladies rares, Affections sensorielles génétiques, CHU Gui de Chauillac, MONTPELLIER,

<sup>2</sup> Département de génétique médicale, Centre de référence des anomalies du développement, CHU Arnaud de Villeneuve, MONTPELLIER,

<sup>3</sup> CHRU Lille, Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, LILLE,

<sup>4</sup> CHU de Montpellier, Laboratoire de génétique moléculaire, MONTPELLIER.

### Analyse génétique et pré-requis

Le médecin prescripteur est soit un médecin généticien, soit un ophtalmologiste connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter les résultats. La liste des centres de référence et de compétence en ophtalmologie est accessible dans l'onglet liens utiles du site de la Société de Génétique Ophtalmologique francophone : <https://sites.google.com/site/societeophtalmologiegenetique/home>.

Le médecin prescripteur doit certifier avoir informé le patient ou son représentant légal des caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la diagnostiquer, les possibilités éventuelles de prévention et de traitement, le stockage du prélèvement, et avoir recueilli le consentement éclairé et signé. Il doit conserver le consentement

écrit, les doubles de la prescription et de l'attestation, les comptes rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés. Les documents législatifs ainsi que des modèles d'attestation et de consentement éclairés sont accessibles sur le site de la Société de Génétique Ophtalmologique francophone, SGOF, <https://sites.google.com/site/societeophtalmologiegenetique/home> (onglet liens utiles).

### Les criblages de gènes par séquençage haut débit

L'ophtalmologiste a recours à différents panels évolutifs et dédiés à un type de dystrophie et à un mode de transmission :

– dystrophies maculaires non syndromiques, Dr Claire-Marie Dhaenens à Lille ;

– rétinite pigmentaire non syndromique cas simplex ou autosomique récessive,

Dr Anne-Françoise Roux à Montpellier;  
 – choroïdérémie, Dr Anne-Françoise Roux à Montpellier;  
 – rétinite pigmentaire non syndromique autosomique dominante, Dr Claire-Marie Dhaenens à Lille;  
 – syndromes de Usher, Dr Anne-Françoise Roux à Montpellier;  
 – rétinites pigmentaires syndromiques hors Usher, Dr Muller à Strasbourg.

Rappelons que l'absence d'identification de mutations n'exclut ni la pathologie (gènes non connus) ni l'implication des gènes ainsi analysés (mutations intro-niques).

Les différents laboratoires agréés pour le diagnostic génétique peuvent être trouvés sur le site Orphanet (soit par gène, soit par pathologie). Il peut être préférable que les examens génétiques soient demandés par un généticien afin que leur coût ne soit pas à la charge du patient.

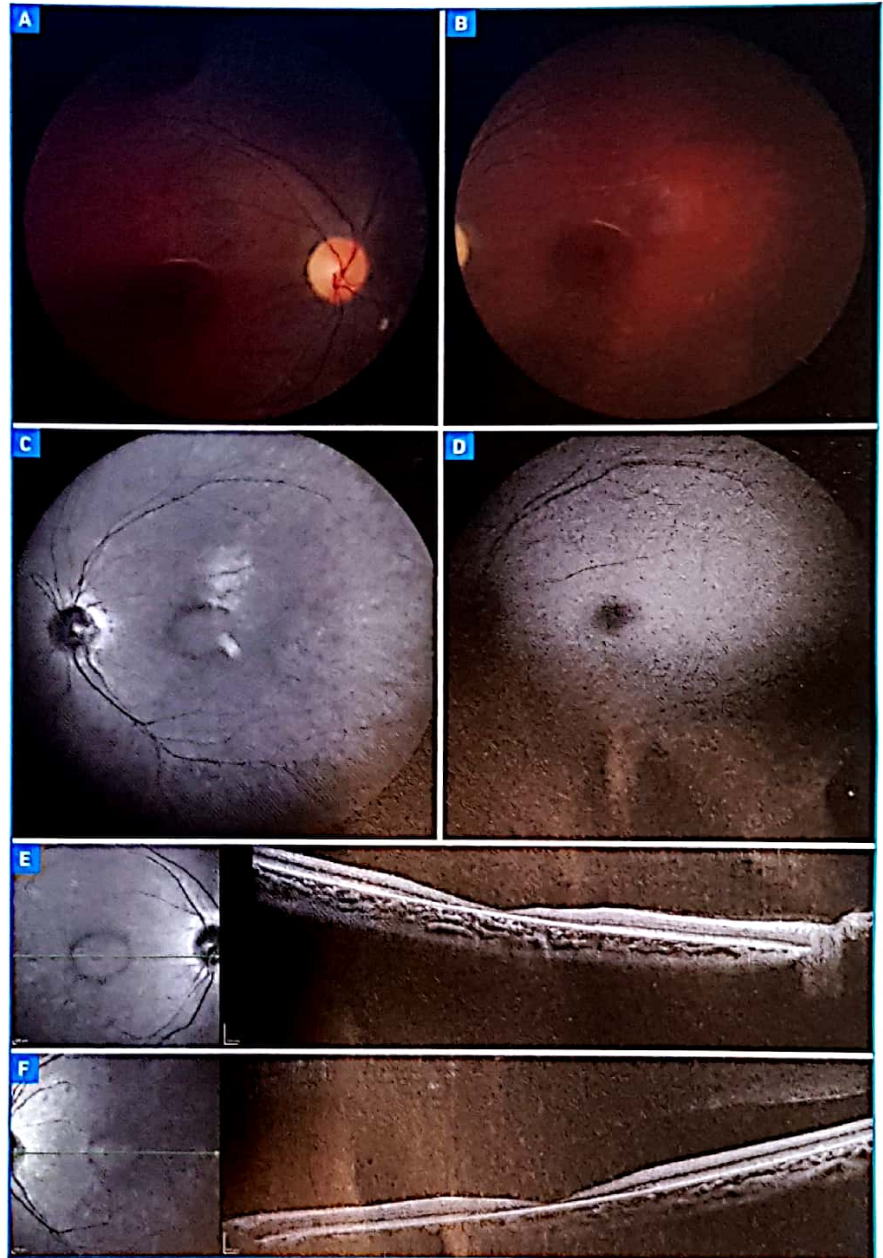
## ■ Intérêts de l'analyse génétique

L'analyse génétique est incontournable pour confirmer le diagnostic, le mode de transmission, le statut génétique des apparentés ainsi que pour encadrer un projet parental ou une thérapie génique.

### 1. Certitude diagnostique

Nous prendrons les exemples de trois enfants de moins de 10 ans adressés au centre de référence pour une maculopathie de Stargardt et une demande de criblage du gène *ABCA4*.

**Le premier enfant** est en CE2 sans antécédents particuliers hormis une baisse rapidement évolutive de la vision centrale aux deux yeux (*fig. 1*). L'enfant n'est pas photophobe et ne se plaint pas de cécité nocturne. Il n'y a pas d'histoire familiale, les deux parents ont un examen et une imagerie normale. L'imagerie et les examens fonctionnels de leur fils ne sont pas concordants avec une maculopathie de Stargardt par :



**Fig. 1 :** Cas de céroïde lipofuscinose. **A, B :** clichés couleurs avec une perte du reflet fovéolaire et une réduction du calibre des vaisseaux rétiniens. **C, D :** clichés en réflectance et en autofluorescence avec une lésion maculaire ovale dont la partie centrale est hypoauflorescente avec un fin granite périphérique hyperauflorescent. **E, F :** coupe maculaire OCT avec un amincissement de la couche nucléaire externe et une perte de la ligne ellipsoïde sur toute la largeur de la coupe bien au-delà de la fovéa.

- l'absence de taches flavimaculées hyperauflorescentes;
- l'atteinte au-delà de la macula en SD-OCT (perte de la segmentation rétinienne);
- la réduction du calibre des vaisseaux rétiniens;
- l'altération de l'électrorétinogramme grand champ avec un aspect électronégatif (*fig. 2*).

# Revue générale

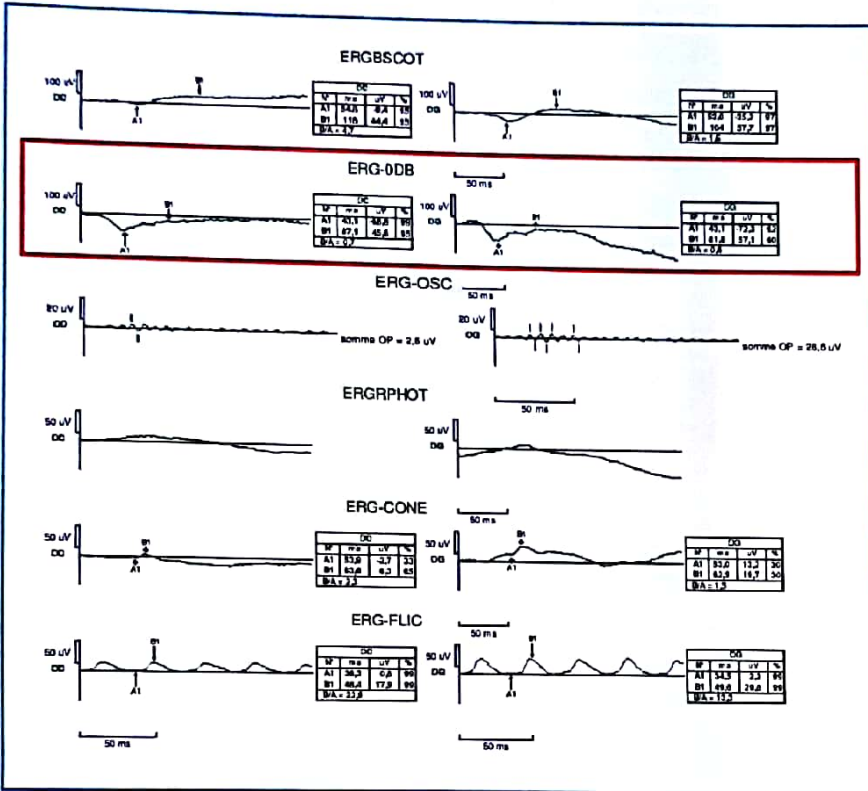


Fig. 2 : Électrorétinogramme grand champ du patient de la figure 1. Noter l'aspect électronégatif de la réponse en condition scotopique pour la plus forte stimulation (encart rouge).

En reprenant l'interrogatoire, l'enfant a une épilepsie contrôlée par une monothérapie. Les parents ont noté un changement de comportement avec une agressivité. L'ensemble du tableau et notamment l'électronégativité de l'ERG nous orientent vers une céroïde lipofuscinose de type 3. Compte tenu de la sévérité de la pathologie, le diagnostic ne sera donné aux parents qu'après l'identification de deux mutations (bi-alléliques) dans le gène *CLN3*.

Le deuxième cas est comparable : enfant en CM1, perte de la vision centrale aux deux yeux. L'enfant n'est pas particulièrement photophobe. L'examen clinique et l'imagerie ne sont pas en faveur d'une maculopathie de Stargardt puisque l'atrophie maculaire est complète et la perte de la ligne ellipsoïde et la diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe (couche des photorécepteurs) sont présentes bien au-delà de la zone fovéolaire (fig. 3). L'ERG est là encore l'examen clé en retrouvant des réponses issues des bâtonnets supranormales (fig. 4) contrastant avec la diminution

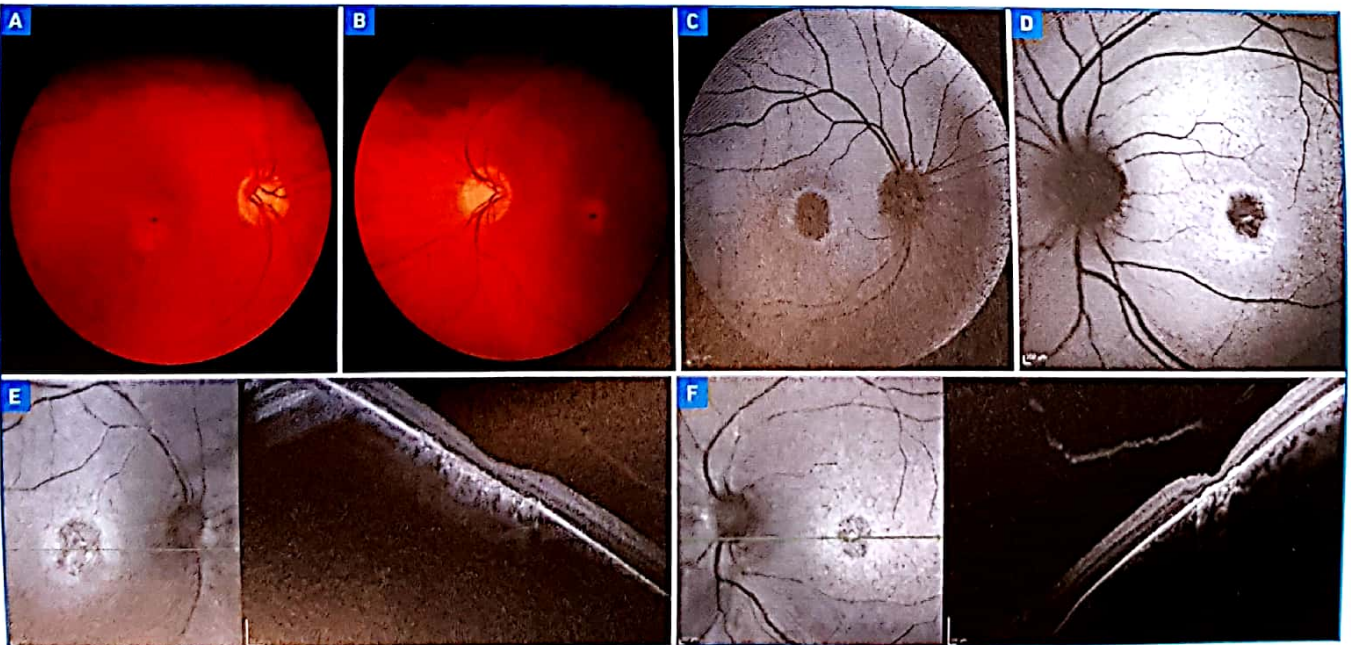


Fig. 3 : Cas de dystrophie des cônes à réponses supranormales des bâtonnets. A, B : clichés couleurs avec une macula atrophique, le calibre des vaisseaux rétiniens est préservé. C, D : clichés en autofluorescence. Hypofluorescence maculaire cernée par une zone hyperautofluorescente. E, F : coupes maculaires en SD-OCT. Amincissement de la couche nucléaire externe dans la zone fovéolaire. Au-delà, la couche est présente mais la ligne ellipsoïde n'est toujours pas identifiable.

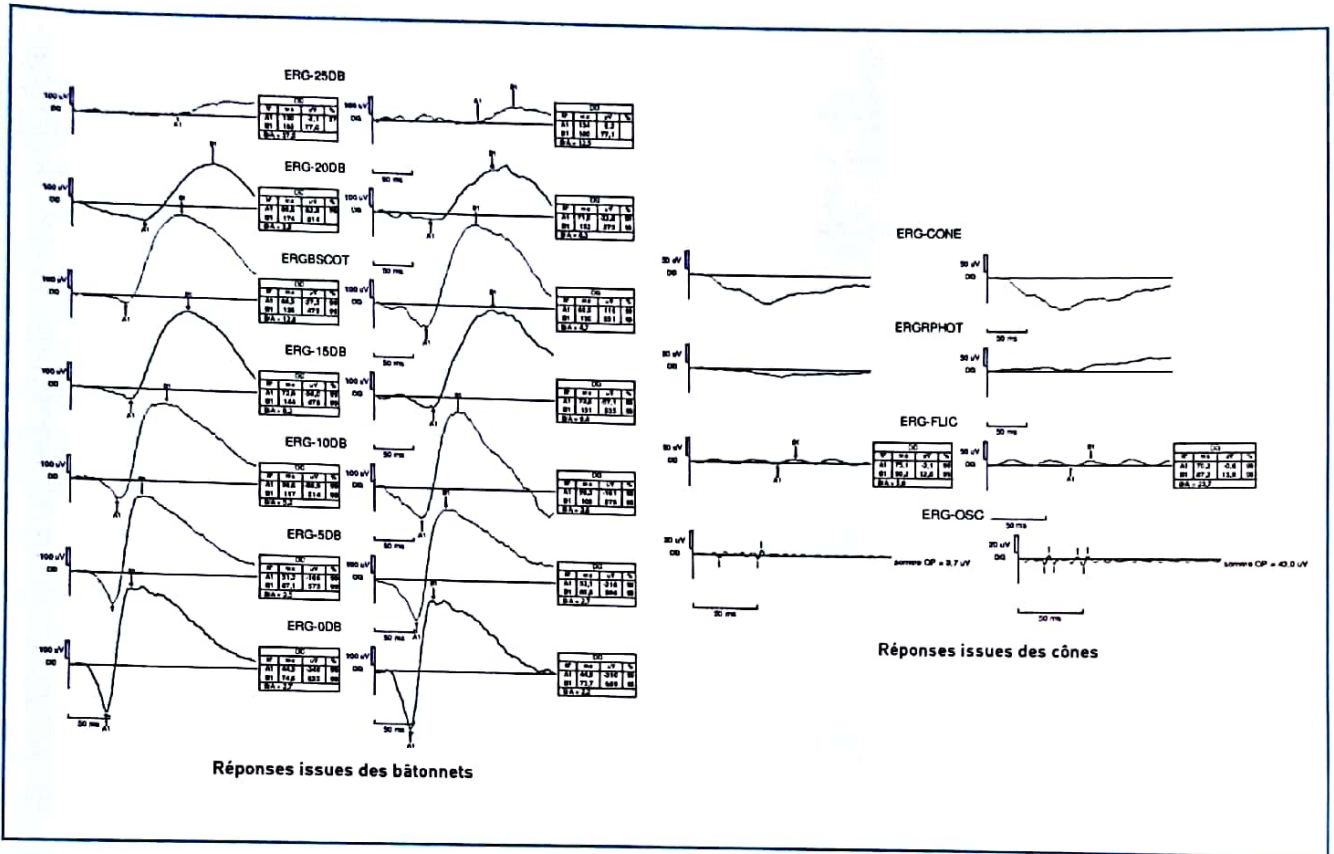


Fig. 4 : Électrorétinogramme grand champ du patient de la figure 3. Les réponses issues des cônes sont clairement diminuées, ce qui oriente vers une dysfonction des cônes. À l’opposé, les réponses issues des bâtonnets sont amples, au-dessus des valeurs standards.

nette des réponses issues des cônes. Il s’agit dès lors d’une dystrophie des cônes à réponses supranormales des bâtonnets. La transmission est autosomique récessive avec un seul gène causal *KCNV2*.

Le troisième enfant a une histoire semblable aux deux premiers. L’imagerie n’est pas conforme à une maculopathie de Stargardt avec un calibre des vaisseaux rétiens diminué, des plages hypoautofluorescentes en périphérie signant une atteinte extramaculaire. La macula est de plus hétérogène sans taches satellites flavimaculées hyperautofluorescentes (fig. 5). L’ERG est également non conforme à une maculopathie de Stargardt de l’enfant car les réponses issues des cônes et des bâtonnets ne sont pas discernables du bruit de fond (fig. 6). En reprenant l’interrogatoire, l’enfant a un régime pour tendance au surpoids et

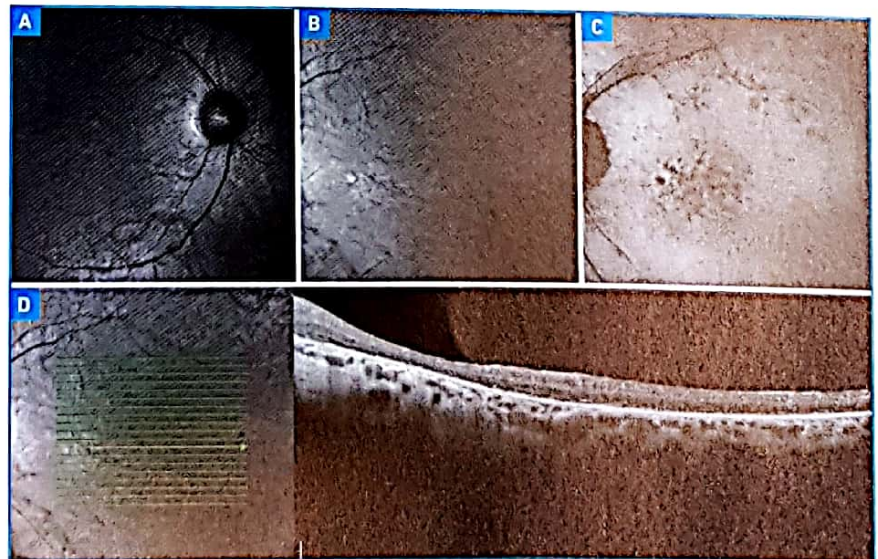


Fig. 5 : Cas d’un syndrome de Bardet-Biedl. A, B : clichés en réflectance : noter la diminution de calibre des vaisseaux rétiens. C : cliché en autofluorescence. Noter l’hétérogénéité de la macula mais aussi les lésions hypoautofluorescentes périphériques le long des arcades vasculaires temporales supérieures. D : Coupes maculaire en SD-OCT. La rétine est déstructurée avec une perte de segmentation rétinienne sur l’ensemble de la coupe.

# Revue générale

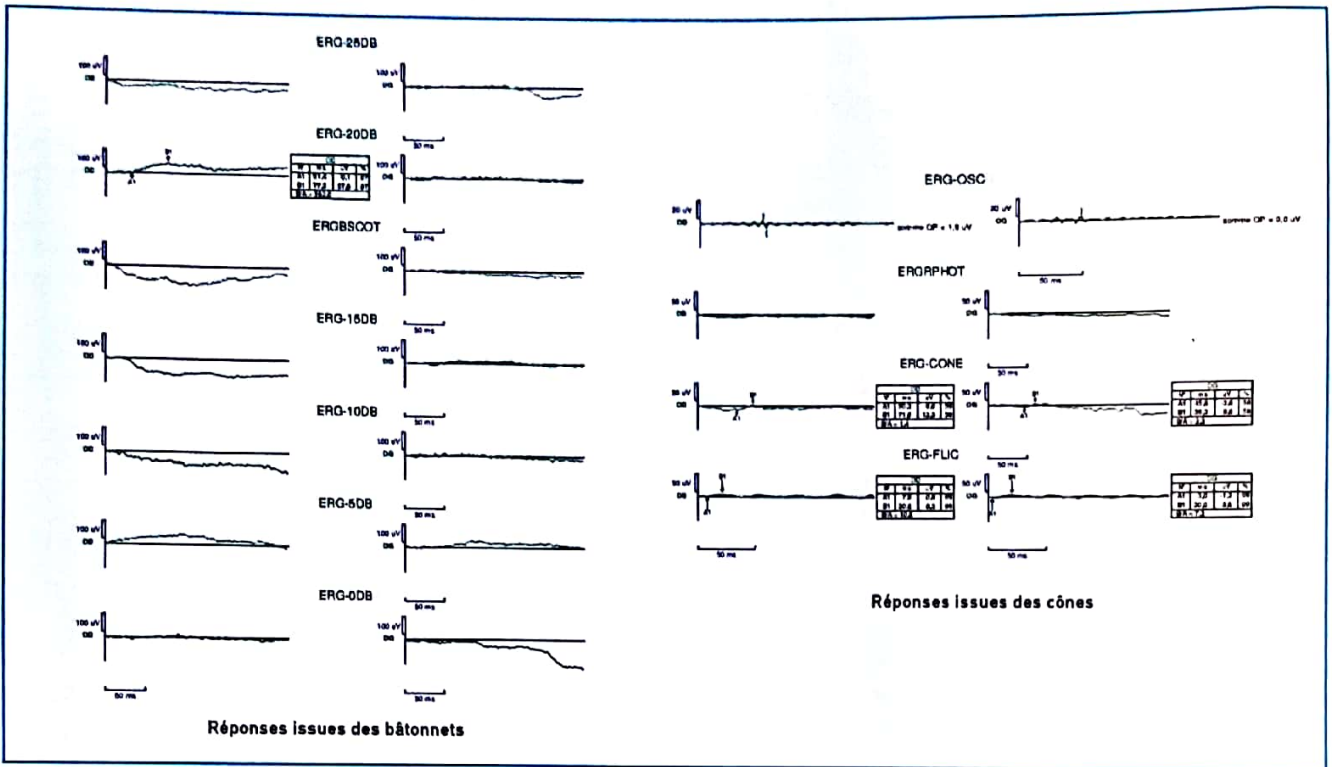


Fig. 6 : Électrorétinogramme grand champ du patient de la figure 5. Les réponses issues des cônes et des bâtonnets sont clairement diminuées ce qui oriente vers une dystrophie mixte.

il a un 6<sup>e</sup> doigt aux deux pieds. Il n'y a pas de pathologie rénale ce jour. Nous nous orientons donc vers un syndrome de Bardet-Biedl. Le criblage génétique a confirmé le diagnostic, l'enfant est hétérozygote composite avec deux mutations dans un des gènes du Bardet-Biedl.

## 2. Certitude du mode de transmission

L'hypothèse du mode de transmission est basée initialement sur l'arbre généalogique avec l'examen des apparentés atteints en cas d'histoire familiale et l'examen des parents, frères, sœurs ou enfants asymptomatiques dans les cas simplex.

Les études génétiques actuelles convergent pour souligner que malgré l'absence d'histoire familiale, la transmission peut être dominante dans 17 % des cas (mutation *de novo* ou variations de pénétrances) et liée à l'X dans 3 % des cas simplex chez un garçon (fig. 7). L'ophtalmologiste doit donc rester prudent quant au mode de

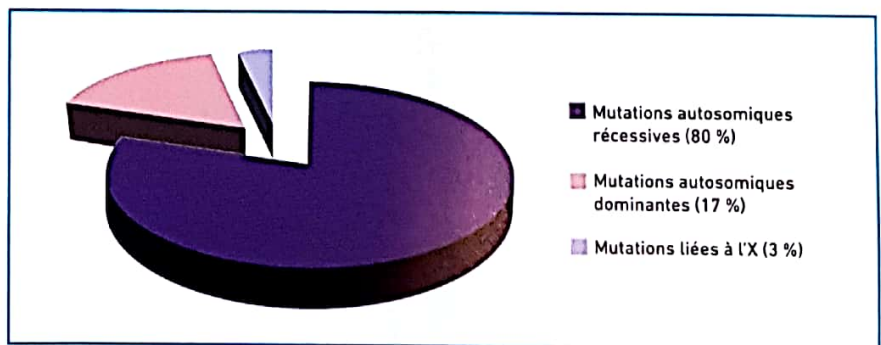


Fig. 7 : Étude génétique des cas simplex de rétinopathie pigmentaire de la cohorte du centre de référence de Montpellier. Même s'il s'agit de cas simplex, la transmission est *in fine* dominante dans 17 % des cas ou liée à l'X dans 3 % des cas.

transmission tant qu'il n'a pas eu de résultats génétiques et tant qu'il n'a pas examiné les apparentés.

## 3. Rendre possible l'enquête familiale

Tout apparenté symptomatique pourra être examiné et une recherche de la ou des mutations familiales demandée. Dans les cas de gènes d'épissage ou de gènes

avec variations de pénétrance (*PRPF3*, *PRPF8*, *PRPF31*, *OPA1*...), seule l'étude génétique permettra de préciser le statut génétique des sujets apparentés à risque.

## 4. Permettre un projet parental

Il incombe à des centres spécialisés en conseil génétique mais l'ophtalmologiste a un rôle clé dans le diagnostic précis de

## POINTS FORTS

- Les dystrophies rétiniennes sont certes rares mais l'ophtalmologiste se doit de les reconnaître et de savoir adresser le patient à un généticien ou à un centre de référence dédié à l'ophtalmologie génétique.
- En effet, le patient atteint doit faire le deuil "diagnostique". Pour cela, la ou les mutations causales sont à identifier pour confirmer de façon absolue le diagnostic, le mode de transmission.
- Ceci est d'autant plus important qu'après *RPE65*, de nouvelles thérapies géniques sont proposées en cas de dystrophie mixte liée à des mutations *ABCA4*, la choroidémie, les rétinites pigmentaires liées à l'X avec des mutations dans *RPGR*.

la dystrophie, orientant le criblage génétique permettant dans plus de 50 % des cas l'identification de ou des mutations causales. L'ophtalmologiste peut aussi être sollicité, dans un deuxième temps, pour préciser la sévérité de l'atteinte, les variations de sévérité ou de pénétrance dans la famille.

### 5. Permettre les thérapies géniques

Aucun patient ayant une dystrophie de type cônes/bâtonnets n'a pu être inclus pour une thérapie génique s'il n'est pas hétérozygote composite (une mutation allèle maternel, une mutation allèle paternel) dans le gène *ABCA4*. Aucun patient ne pourra être inclus dans le projet en cours de thérapie génique de la choroidémie ou des rétinites pigmentaires liées à l'X s'il n'est pas porteur d'une mutation dans le gène *CHM* ou dans le gène *RPGR*.

### ■ Conclusion

La place de l'ophtalmologiste est essentielle dans la prise en charge des patients ayant une dystrophie rétinienne, car le généticien n'en a pas la connaissance sémiologique. De même, l'ophtalmologiste n'a pas à lui seul les connaissances génétiques. Cette collaboration ophtalmologiste/généticien est essentielle car l'annonce diagnostique et l'information à donner au patient sont complexes : nous entrons dans une famille, son histoire, ses non-dits, ses ruptures, la culpabilité d'avoir transmis la pathologie.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- Principal site Internet intéressant dans le diagnostic des dystrophies oculaires : Orphanet : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
- HPO : La liste des centres de référence et de compétence nationaux est

disponible sur le site de la Société de Génétique Ophtalmologique francophone (SGOF) : <https://sites.google.com/site/societeophtalmologiegenetique/home>, onglet liens utiles.

- Les textes du Journal Officiel Français, la brochure "*Les tests génétiques à des fins médicales*" éditée par le Conseil de l'Europe ainsi que le modèle de consentement de patient et l'attestation du médecin prescripteur du CHU de Montpellier sont également accessibles sur le site de la SGOF : <https://sites.google.com/site/societeophtalmologiegenetique/home>, onglet liens utiles.
- Documents PDF en lignes du CHU de Montpellier sur les modes de transmission sur le site de la SGOF : <https://sites.google.com/site/societeophtalmologiegenetique/home>
- À lire aussi : Le conseil génétique du dernier rapport annuel de la SFO du Pr D. Denis.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.