Les rétinopathies héréditaires de l'enfant

Les rétinopathies héréditaires congénitales (RPC) sont des maladies rares qui se manifestent par un comportement de malvoyance, un nystagmus ou une acuité visuelle basse. L'examen clé du diagnostic chez le jeune enfant est l'électrorétinogramme. Il permet de différencier très précocement ces affections dont les évolutions et les pronostics fonctionnels sont de gravité très différentes.
Les RPC sont souvent isolées mais parfois syndromiques, pouvant engager le pronostic vital. Quand le diagnostic est évoqué, un bilan génétique, un examen pédiatrique et parfois une éducation adaptée seront proposés.

→ **S. DEFOORT-DHELLEMMES, I. DRUMARE, B. PUECH, I. BOUCHA, C. MARKS**
Service des Explorations Fonctionnelles et de Neuro-Ophtalmologie, Hôpital Robert-Salengro, LILLE.

Les rétinopathies héréditaires congénitales constituent un groupe hétérogène d'affections rares.

Diagnostic

1. Circonstances de diagnostic

Certaines rétinopathies héréditaires congénitales se manifestent dès les premiers mois de la vie par un comportement de **malvoyance et un nystagmus.** Ce sont l'amaurose congénitale de Leber (ACL), l'achromatopsie, l'héméralopie congénitale stationnaire ("*CSNB : Congenital Stationary Night Blindness*") et l'albinisme.

D'autres sont diagnostiquées chez l'enfant d'âge scolaire, qui va à la consultation, car il a :
– **une acuité visuelle basse** qui peut être soit une amblyopie congénitale moyenne passée inaperçue chez le nourrisson (formes incomplétes ou frustes de dystrophie héréditaire, rétinoschisis congénital), soit une baisse d'acuité visuelle (maladie de Stargardt, dystrophie des cônes, dystrophie rétinienne mixte précoce) ;
– **une héméralopie, une photophobie,** des anomalie du comportement évoquant une **atteinte du champ visuel** (l'enfant se cogne, est maladroit…) mais, c'est plus rare ;
– ou des antécédents familiaux ou une maladie générale avec possible atteinte rétinienne.

2. Signes cliniques

Ils sont détaillés dans un des tableaux présentés dans ce texte.

3. Électrorétinogramme

L'examen clé du diagnostic est l'électrorétinogramme (ERG), car il est enregistrable à tout âge sans anesthésie générale, à condition qu'il soit réalisé selon les recommandations de l'ISCEV : après dilatation pupillaire, en respectant les deux phases successives d'adaptation à l'obscurité, puis à la lumière et, de préférence pour un diagnostic sûr, en utilisant des électrodes cornéo-sclérales.

4. Potentiels visuels

Les potentiels visuels (PEV) ont surtout un intérêt pour évaluer le retentissement fonctionnel, leur réponse est en rapport avec la sévérité de l'atteinte visuelle, et pour diagnostiquer les formes frustes d'albinisme.

Le dossier
Les hérédo-dégénérescences rétiniennes

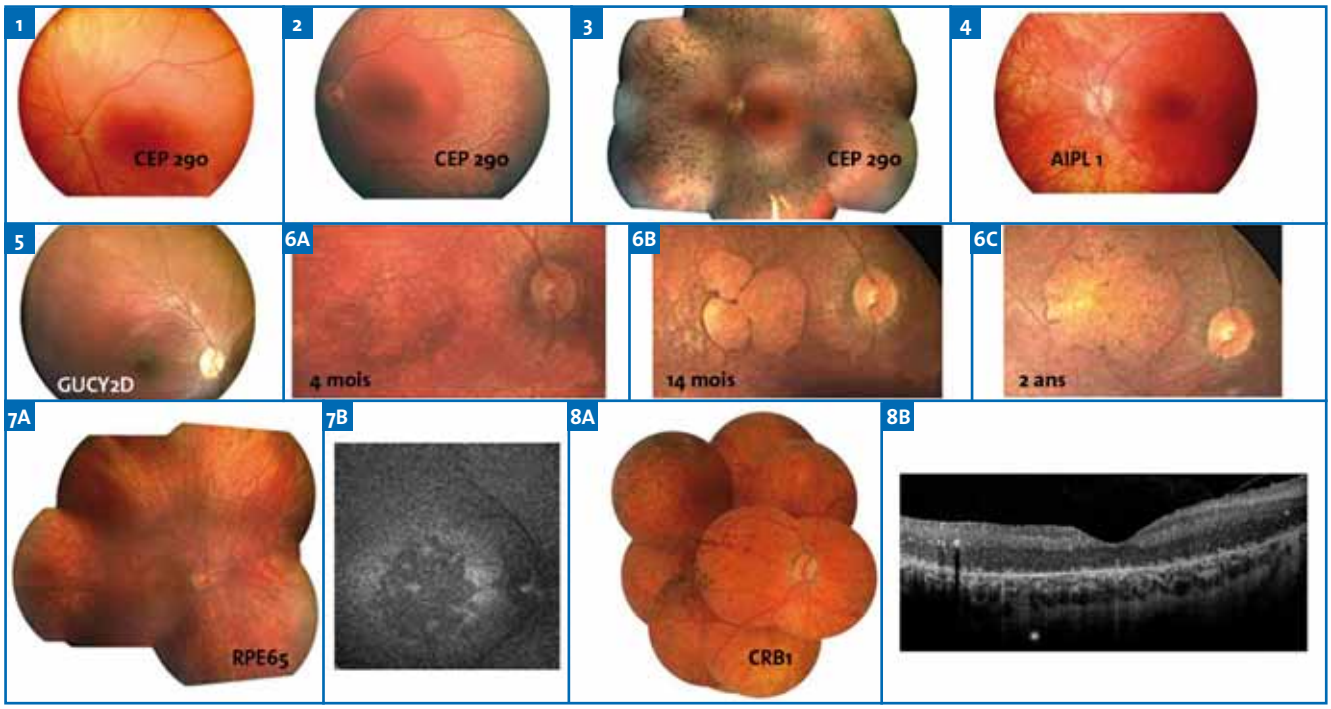

Planche 1 : Différents aspects du fond d'œil dans des cas d'amaurose de Leber. Le fond d'œil peut être normal (**1, 4, 5**). La périphérie peut être normale ou remaniée : terne (**7**), hypopigmentée (**4**), ou marquée par des taches blanchâtres (**2**) ou des pigmentations typiques ou arrondies (**3, 8**). La macula peut être normale (**1-5**) ou remaniée atrophique (**7**) ou colobomateuse (NMAT1) (**6**).

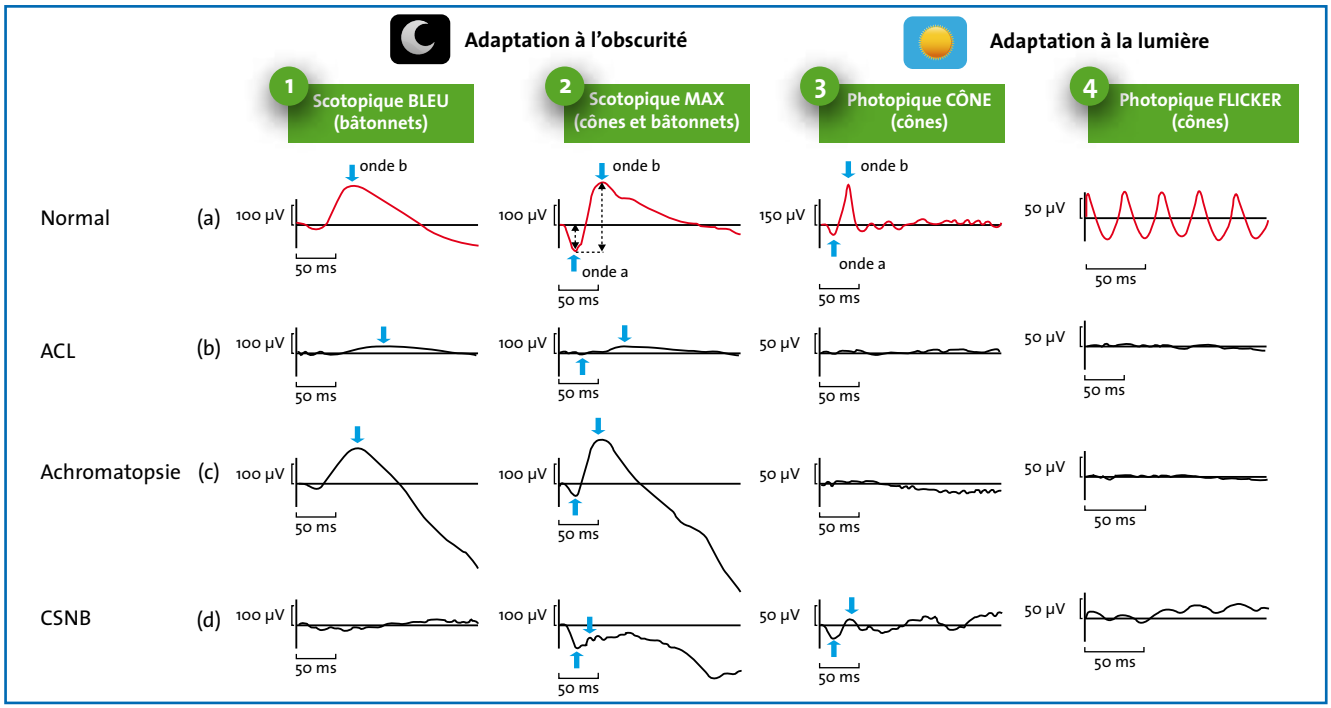

Planche 2 : L'ERG ISCEV : Élément clé dans le diagnostic des dystrophies héréditaires de l'enfant. Tracés caractéristiques allant de l'amaurose congénitale à l'héméralopie congénitale stationnaire (*congenital stationary night blindness*) type 1.

Critères	Amaurose congénitale de Leber ou ACL	Achromatopsie	Héméralopie congénitale stationnaire	Albinisme
SIGNES CLINIQUES				
Comportement visuel	**Regard erratique** pas de réaction à la lumière ou au contraire attraction vers les lumières vives	Normal ou subnormal chez le nourrisson (parfois comportement de cécité les deux premiers mois)		
Nystagmus	Pendulaire, d'amplitude, de vitesse et de sens variables d'un sujet à l'autre et dans le temps	• Pendulaire • Rapide • Amplitude faible, H* ou HR*, **parfois vertical** et donc trompeur : orientant vers une cause neurologique. • Augmente à la lumière forte, peut disparaître dans la pénombre	• Faible amplitude • Rapide	• Mêmes caractéristiques que le nystagmus idiopathique. • Pendulaire • Horizontal • Variable • En amplitude et vitesse en fonction du regard
Photophobie	= Dystrophie cônes-bâtonnets	• Apparaît juste après le nystagmus • Fréquente • **Invalidante**		• Variable, en rapport avec l'importance de l'hypopigmentation
Héméralopie	= Dystrophie bâtonnets-cônes		• CSNB1** : constante, importante. • CSNB2** : inconstante, modérée.	
Autres symptômes	• Signe digito-oculaire de Fransceschetti. • Signe de l'éventail (***cf. photo***) • Énophtalmie précoce kératocône, cataracte	• **Absence de vision des couleurs** • Constante • Elle n'est jamais un motif de consultation		**Ophtalmologie** • Strabisme • Absence de vision stéréoscopique **Dermatologie (AOC)** • Risques de cancers de brûlures

* HR : horizonto-rotatoire ; H : horizontal.
**CSNB : *Congenital Stationary Night Blindness*. Forme complète CSNB1, forme incomplète CSNB2.

Critères	Amaurose congénitale de Leber ou ACL	Achromatopsie	Héméralopie congénitale stationnaire	Albinisme
EXAMEN CLINIQUE				
LAF	Normal	Normal	Normal	**Transillumination irienne**
FO	Très variable d'un enfant à l'autre et avec l'évolution (***cf. planche 1***)	Normal ou perte de reflet fovéolaire	Normal (quand myopie forte, petite papille)	Hypopigmentation globale • **Hypoplasie maculaire** et ± du nerf optique
Réfraction	Amétropies fortes fréquentes et précoces (hypermétropie ++)	Hypermétropie forte fréquente	Myopie forte dans CSNB1 (complète)	Astigmatisme, hypermétropie forts fréquents

* RPM : retard psychomoteur.

Le dossier
Les hérédo-dégénérescences rétiniennes

Critères	Amaurose congénitale de Leber ou ACL	Achromatopsie	Héméralopie congénitale stationnaire	Albinisme
EXAMENS PARACLINIQUES				
Examen(s) essentiel(s) au diagnostic	**ERG :** • Globalement **plat**, sans composante photopique ni scotopique analysable Rarement, faible réponse qui aura disparu à l'âge d'un an. (***cf. planche 2***)	**ERG :** • Les composantes scotopiques de l'ERG (réponses des bâtonnets) sont normales ou subnormales • **Les composantes photopiques** (réponse des cônes) ne sont pas détectables (***cf. planche 2***)	**ERG :** • **Onde A normale** (réponse des photorécepteurs bâtonnets et cônes) • **Onde B diminuée** d'amplitude (couches internes : cellules bipolaires ON si CSNB1, ON et OFF si CNCB2) (***cf. planche 2***)	**PEV :** • **Asymétrie croisée** – En stimulation monoculaire, les réponses au niveau de l'hémisphère homolatéral à l'œil stimulé sont altérées en amplitude et/ou en latence. – Elles sont normales en regard de l'hémisphère controlatéral **OCT :** Pas de dépression fovéolaire, diminution de l'épaisseur maculaire (***planche 4***)
Autres examens paracliniques	• Bilan pédiatrique échographie rénale IRM, si doute sur : **Ciliopathies** (CEP 290, ICQB1) **Maladie métabolique** (hypotonie ou RPM*)			**ERG :** Normal ou hyperample

* RPM : retard psychomoteur.

Critères	Amaurose congénitale de Leber ou ACL	Achromatopsie	Héméralopie congénitale stationnaire	Albinisme
GÉNÉTIQUE				
Mode de transmission	**Autosomique récessif** A. dominant possible *(IMPDH1, CRX OTX2)*	**Autosomique récessif** Sauf monochromatisme à cônes bleus (récessif lié à l'X)	**Récessif lié à l'X (80 %)** Plus rarement aR* ou aD*	**AOC : autosomique récessif** **AO pur : récessif lié à l'X**
Biologie moléculaire : principaux gènes impliqués	17 gènes **ACL cônes-bâtonnets** *GUCY2D, AIPL1, RPGIP1, CRX, RD3, NMNAT1, CEP 290* **ACL bâtonnets cônes** *RPE65, SPATA7, LCA5, CRB1, IMPDH1, 14q24.1, LRAT, TULP1, KCNJ13, IQCB1*	*CNGB3* (50 à 87 %), *CNGA3* (5 à 20 %) *GNAT2 et PDE6C* (< 2 %)	**1. Liés à l'X** *NYX (CSNB1)* *CACNA1F (CSNB2)* **2. aR*** *(1) GRM6, TRPM1* *(2) CACNA2D4, CABP4*	• **AOC isolé** AOC 1 : *TYR*, AOC 2 : *OCA2*, AOC 3 : *TYRP1*, OC4 : *MATP* OC 5 AOC 6 : *SLC24A5* AOC7 : *C10orf11* • **Albinisme oculaire pur :** un seul gène : *GRP143*

* aD : autosomique dominant ; aR : autosomique récessif.

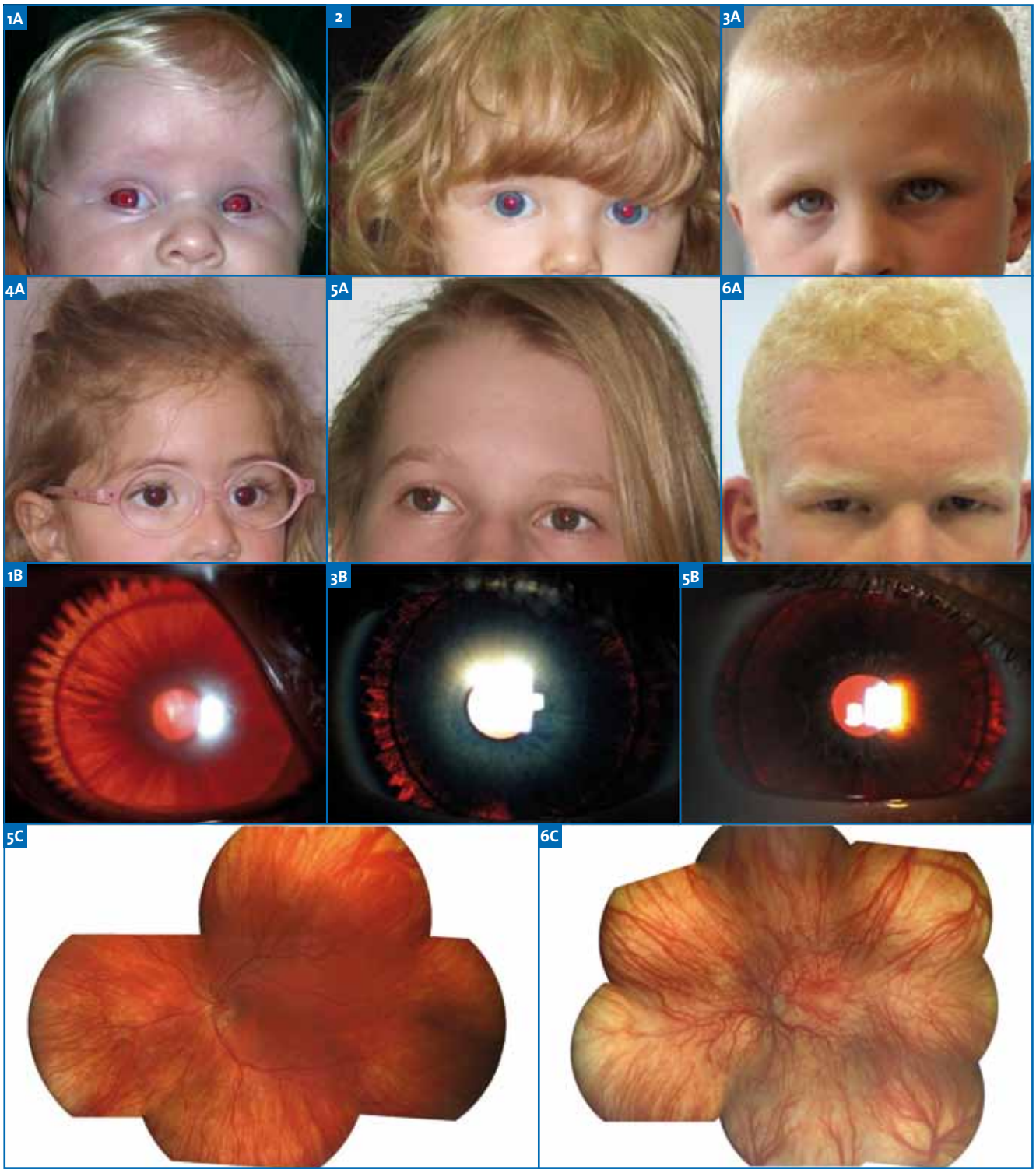

Planche 3 : Variations de coloration de la peau et des cheveux dans les albinismes (**1-6**). Transillumination irienne (**1B, 3B, 5B**). Fond d'œil, peu pigmenté, laissant paraître le réseau vasculaire choroïdien avec une papille pâle (**5C, 6C**). L'hypoplasie maculaire évoquée devant la diminution de la zone avasculaire (**6C**) est confirmée à l'OCT, présentée en planche 4.

Le dossier
Les hérédo-dégénérescences rétiniennes

Critères	Amaurose congénitale de Leber ou ACL	Achromatopsie	Héméralopie congénitale stationnaire	Albinisme
ÉVOLUTION ET PRONOSTIC				
	Malvoyance profonde ou cécité	• **Stable,** • Acuité visuelle (AV) de loin # **1/10** dans les formes complètes, 3/10 ou plus dans les formes incomplètes. • AV en vision rapprochée subnormale • Le nystagmus diminue, voire disparaît	• **Amélioration** possible jusqu'à l'adolescence • **AV de 1/10e à 6,3/10e,** puis stabilité Le CV reste normal. • Le nystagmus diminue, voire disparaît	• AOC1 et certains MATP sont très malvoyants et le restent • Autres AOC et AO : évolution variable. Le nystagmus peut diminuer, la peau et les phanères se pigmenter ± • L'AV s'améliore jusqu'à la fin de l'adolescence. Pfs compatible avec conduite
FORMES CLINIQUES DU NOURRISSON				
	•• **ACL syndromiques** • **Maladies péroxysomales,** (Zellweger, adrénoleucodystrophie, Refsum infantile) : signes neurologique au premier plan • Maladies lysosomales • **Ciliopathies** (maladie de Joubert, néphronophtyse)	• **Monochromatisme** à cônes bleus (récessif lié à l'X, myopie forte)	• **Syndrome de Forsius-Erikson** (ou albinisme des îles Aland) – CSNB + signes d'albinisme oculo-cutanés.	• **AOC Syndromiques** • **Hermanski-Pudlack :** thrombopathie (saignements, hématomes) • **Chediak Igashi :** immuno-déficience • **Angelman,** RPM, ataxie, rire particulier "*happy puppet*" • **Willy-Prader** RPM, obésité, hypogonadisme, petites extrémités
DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS PRINCIPAUX				
	• **Dystrophies rétiniennes précoces** (entre 2 et 5 ans, gènes impliqués communs nombreux) • En fait, continuum entre ACL, dystrophies précoces et autres dystrophies mixtes	• **Dystrophies rétiniennes cônes-bâtonnets** précoces syndromiques (Syndrome d'Alström)	• **ACL** si ERG pas totalement plat dans 1re année, mais comportement visuel très différent • **Myopie forte** isolée mais dans CSNB petite papille	• **Nystagmus idiopathique** chez les sujets blonds – Albinoïdisme : albinisme sans nystagmus – Hypoplasies maculaires isolées (OCT ++)

www.jifro.info

Un site dédié aux 7es JIFRO

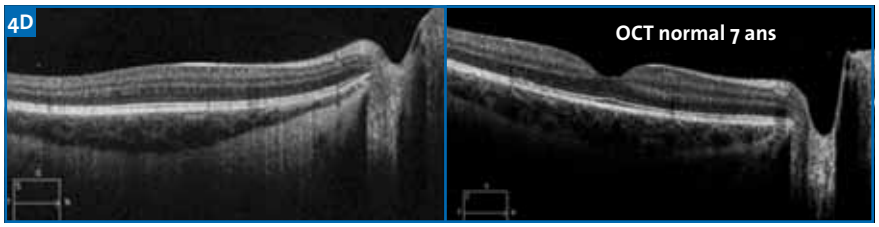

Planche 4 : Confirmation à l'OCT (**4D**) de l'hypoplasie maculaire évoquée devant la diminution de la zone avasculaire.

5. Examen du champ visuel, clichés en autofluorescence et OCT

L'examen du champ visuel, les clichés en autofluorescence et la tomographie en cohérence optique (OCT) ont un intérêt diagnostique limité car ils sont très difficiles à réaliser chez le nourrisson. Ils sont cependant essentiels pour le diagnostic des formes frustes évoquées après l'âge de 4 ans, pour apprécier le niveau d'atteinte et l'évolutivité de la maladie chez le grand enfant et l'adulte et pour mieux comprendre la physiopathologie.

En raison de l'impact majeur de l'annonce d'une rétinopathie congénitale héréditaire dans une famille (particulièrement délétère s'il s'avére secondairement faux), **il ne faut jamais avancer un diagnostic s'il existe une discordance** entre l'examen clinique et les résultats des examens électrophysiologiques. Il est nécessaire de contrôler l'ensemble du bilan.

Pronostics fonctionnels différents

Les rétinopathies ont des pronostics fonctionnels différents. La fonction visuelle peut soit rester très altérée (ACL), soit s'améliorer avec la maturation visuelle puis se stabiliser (dès l'âge de un an pour l'achromatopsie, certaines formes d'ACL et d'albinisme oculo-cutané complet ; à l'adolescence, pour la CSNB et les formes frustes d'albinisme), ou se dégrader secondairement de façon importante vers 20 ans (ACL de type *RPE65*).

Formes syndromiques

Les dystrophies héréditaires congénitales sont le plus souvent isolées, mais parfois syndromiques au premier plan, ou inaugurales de la maladie (maladies métaboliques : péroxysomopathies ou maladies lysosomales ; ciliopathies : syndrome de Joubert, néphronoptyses, syndrôme d'Alström).

Conseil génétique

Devant le risque de récurrence dans la famille, un conseil génétique devra être proposé aux parents, et parfois un diagnostic anténatal. **L'examen en biologie moléculaire,** quand la mutation causale est connue, confirmera le diagnostic, permettra d'affiner le conseil génétique, et dans certains cas, orientera le bilan pédiatrique à la recherche de formes syndromiques.

Traitement

Il n'y a pas actuellement de traitement curatif pour les rétinopathies héréditaires congénitales, mais des essais de thérapie génique sont actuellement en cours, depuis 2007, dans l'amaurose congénitale de Leber (forme *RPE65*). L'enfant bénéficiera si nécessaire, de mesures éducatives et de matériel adapté.

Les dystrophies héréditaires congénitales

On distingue 4 formes principales (dont les caractéristiques sont résumées dans les tableaux présentés dans cet article) :

1. **L'amaurose congénitale de Leber** (ACL), d'une grande hétérogénéité phénotypique et génotypique qui regroupe l'ensemble des dystrophies mixtes, touchant les bâtonnets et les cônes.

2. **L'achromatopsie, syndrome de dysfonction des cônes, héréditaire** qui comprend deux sous-types : l'achromatopsie complète ou monochromatisme des bâtonnets, dans laquelle il y a une perte de fonction totale de tous les types de cônes, la vision n'étant assurée que par les bâtonnets, et l'achromatopsie incomplète (ou atypique), dans laquelle un ou plusieurs types de cônes fonctionnent partiellement. Dans la forme incomplète, les signes cliniques et électrophysiologiques sont les mêmes mais moindres que dans la forme complète.

3. **L'héméralopie stationnaire congénitale** due à une anomalie de transmission du signal entre les bâtonnets et les cellules bipolaires, dont il existe deux formes principales complète et incomplète.

4. L'albinisme, qui comprend l'ensemble des maladies héréditaires liées à la perte ou à la diminution de la synthèse de la mélanine. Il en existe deux types principaux : l'albinisme oculaire (AO) et l'albinisme oculocutané (AOC). L'AO se caractérise par une hypopigmentation de l'iris et de la rétine, une hypoplasie fovéolaire et une anomalie du croisement chiasmatique. L'AOC associe à l'atteinte ophtalmologique une hypopigmentation de la peau et des phanères (***planches 3 et 4***).

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