

À PROPOS DES AUTEURS



ELISE HÉON, MD, FRCPSC: la D^{re} Héon est ophtalmologiste à SickKids depuis 1996. Sa carrière se concentre sur les troubles oculaires héréditaires, maintenant principalement sur les maladies héréditaires de la rétine. Elle dirige le programme de génétique oculaire, qui fournit des évaluations complètes, des tests génétiques et des conseils aux patients atteints de troubles héréditaires de la rétine. Elle est devenue cheffe du service d'ophtalmologie en 2003, lorsque son laboratoire a été transféré du Toronto Western au SickKids Research Institute. Elle a formé de nombreux étudiants de divers niveaux académiques du monde entier. Les recherches actuelles de la D^{re} Héon sont axées sur la caractérisation génétique des troubles héréditaires de la rétine lorsque les tests génétiques cliniques ne permettent pas de déterminer le ou les variants responsables de la maladie. Grâce au séquençage du génome et à un protocole analytique sophistiqué, son groupe a réussi à identifier près de 80 % des cas. La D^{re} Héon s'intéresse particulièrement aux maladies causées par des gènes affectant les cils, c'est-à-dire les ciliopathies, et notamment au syndrome de Bardet-Biedl. À l'aide de cellules de patients et d'un criblage à haut débit au centre SPARC, son groupe tente d'identifier les petites molécules susceptibles d'améliorer les résultats pour les patients. Enfin, la D^{re} Héon explore les mesures des résultats rapportés par les patients (MRRP) en cas de dégénérescence rétinienne héréditaire, en particulier chez les enfants, qui représenteraient le mieux l'incidence de la déficience visuelle sur la vie quotidienne du patient.



AJOY VINCENT MBBS, MS, FRCS(C): le D^r Ajoy Vincent a suivi une formation dans le domaine de la génétique de l'œil et de l'électrophysiologie. Il prend en charge des patients atteints de dystrophies héréditaires de la rétine isolées et complexes. Il est également directeur médical de la Visual Electrophysiology Unit (VEU) à SickKids. Il participe activement à l'enseignement des résidents et des étudiants au postdoctorat en ophtalmologie à SickKids. Les travaux de recherche du D^r Vincent portent notamment sur la découverte de nouveaux gènes sous-jacents aux dystrophies héréditaires de la rétine, la caractérisation de nouvelles corrélations génotype-phénotype dans les dystrophies héréditaires de la rétine, la mise en évidence des voies et mécanismes pathologiques dans les dystrophies héréditaires de la rétine et la réalisation d'essais cliniques pédiatriques novateurs, dans le but d'améliorer les résultats pour les patients.



ALAA TAYYIB, MD: Alaa Tayyib a obtenu son Bachelor of Medicine and Surgery à l'Université King Abdulaziz en Arabie saoudite, puis a fait sa résidence en ophtalmologie dans le cadre du programme saoudien de résidence en ophtalmologie. Elle termine actuellement sa formation en génétique oculaire clinique et en maladies héréditaires de la rétine à l'Université de Toronto.

La génétique de la dégénérescence rétinienne en 2023

Elise Héon¹, M.D., FRCSC

Ajoy Vincent¹, MBBS, M.Sc., FRCSC

Alaa Tayyib¹, M.D.

Affiliations :

¹ SickKids Hospital, Université de Toronto, Canada

Auteur correspondant :

Dre Elise Héon

Courriel : elise.heon@sickkids.ca

Financial Disclosures:

La D^{re} Héon est consultante pour Novartis, Opus Genetics, Meira GTX/Janssen.

Le D^r Vincent est consultant pour Novartis et Adverum Biotechnologies Inc.

Le D^r Tayyib n'a aucun intérêt financier à déclarer.

Les dégénérescences rétiniennes héréditaires (DRH) suscitent un grand intérêt compte tenu de l'avènement de nouveaux traitements qui permettent à ce groupe d'affections d'être « exploitables » pour la première fois.

Il est possible d'obtenir un diagnostic moléculaire dans près de 70 % des cas de DRH, puisque plus de 300 gènes liés à cette affection ont été identifiés à ce jour. De nombreux modèles animaux de différents sous-types génétiques de DRH ont permis de suffisamment reproduire les phénotypes humains pour que l'on parvienne à développer et à tester de nouveaux traitements visant à améliorer les résultats des patients atteints de cette affection^{1,2}. La première thérapie de remplacement génique indiquée pour les DRH, Luxturna (voretigène néparvovec), a été approuvée par Santé Canada en octobre 2020 et est désormais accessible aux patients présentant une perte de vision due à une dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations bialléliques confirmées du gène RPE65. Les cliniciens du Québec et de l'Alberta peuvent désormais accéder à cette thérapie par le biais de leur régime provincial d'assurance-maladie.

Cet article a pour but de passer en revue certains renseignements de base et de présenter de nouvelles connaissances sur les DRH, afin de permettre aux cliniciens de mieux comprendre le diagnostic et la prise en charge de la maladie.

DIAGNOSTIC

Hérédité

Les maladies autosomiques récessives (AR) ne touchent généralement qu'une seule génération, sauf en cas de consanguinité ou si la fréquence de l'allèle malade au sein

de la population est exceptionnellement élevée. C'est le cas notamment de la maladie de Stargardt, dont l'incidence est estimée à 1 sur 8,000 à 10,000 personnes et la fréquence des porteurs rapportée, à 1 sur 20^{3,4,5}. Le risque que les parents qui se trouvent être tous deux porteurs d'un variant du gène responsable de la maladie aient un enfant atteint de la maladie à chaque conception est de 25 %. Les porteurs de la DRH AR ne présentent généralement aucun signe ou symptôme.

Les maladies récessives liées au chromosome X touchent en principe les hommes et sont transmises par une lignée féminine. Il arrive parfois que les femmes présentent des signes et/ou des symptômes de la maladie en raison d'une inactivation défavorable du chromosome X (hypothèse de Lyon). La rétinite pigmentaire (RP) liée à l'X, la choroïdérémie et de l'albinisme oculaire lié à l'X en sont des exemples⁶. Le plus souvent, les porteurs d'un variant du rétinoblastome lié à l'X ne présentent pas de signes de la maladie.

Les maladies autosomiques dominantes (AD) touchent les deux sexes, ont une expressivité variable et peuvent présenter une pénétrance incomplète (saut de génération). Les maladies AD se caractérisent par une transmission d'homme à homme, lorsque le gène est présent. Le risque de transmission de l'anomalie génétique d'un individu atteint est de 50 % à chaque conception. Parfois, un porteur de la DRH AR peut avoir un enfant atteint si l'autre parent est aussi porteur d'un variant d'une maladie autosomique récessive sur le même gène. C'est ce que l'on appelle l'hérédité pseudo-dominante, que l'on observe plus souvent chez les populations consanguines.

Il faut supposer un mode d'hérédité pour interpréter

efficacement les résultats des tests génétiques et diagnostiquer une DRH, que l'on s'attende à trouver un ou deux variants. Des mutations spécifiques présentes dans environ 10 % des gènes liés à la DRH peuvent être associées à une hérédité AR ou AD.

Les maladies mitochondriales — principalement transmises par la femme à sa progéniture — affectent la rétine de deux manières distinctes : la dystrophie rétinienne et l'atrophie optique. Les manifestations phénotypiques des maladies mitochondriales sont très hétérogènes et dépendent du degré d'hétéroplasmie (la quantité d'ADN mitochondrial muté dans la cellule). Nous ne reviendrons pas sur ce point dans cet article.

Génotypage

Les tests génétiques visent à confirmer un diagnostic ainsi que le mode de transmission d'une maladie. Ils permettent également d'établir un pronostic et de déterminer l'admissibilité à un traitement potentiel ou à un essai clinique. Il faut inciter les patients atteints d'une DRH à procéder à de tels tests. Les tests génétiques nécessitent un échantillon biologique (par exemple, du sang ou de la salive) et le consentement du patient. Les résultats doivent être interprétés dans le contexte du phénotype et, si possible, avec une analyse de ségrégation (test des membres de la famille) pour s'assurer que seules les personnes affectées sont porteuses du ou des variants susceptibles de provoquer la maladie. Tout diagnostic nécessite l'intégration des renseignements sur le phénotypage et le génotypage.

Au Canada, les tests génétiques sont pris en charge par le système de santé provincial, bien que leur accès soit soumis à une procédure bureaucratique souvent longue. Les patients peuvent choisir de payer par eux-mêmes ou de demander un test génétique gratuit. Toutefois, dans le cas des tests gratuits, les données demeurent la propriété des sociétés qui réalisent les tests, et celles-ci offrent rarement des conseils génétiques. Nous recommandons à tous les patients de consigner les résultats de leurs tests génétiques dans le registre de patients de Vaincre la cécité Canada (<https://www.fightingblindness.ca/fr>), qui permet le contact avec les patients à des fins de recherche ou lorsque de nouveaux traitements sont offerts.

Dégénérescence rétinienne

Les DRH sont des affections hétérogènes sur les plans clinique et génétique. Elles sont marquées par un dysfonctionnement progressif (bien que parfois stationnaire) des photorécepteurs de la rétine, des cellules épithéliales pigmentaires de la rétine et de la signalisation trans-synaptique avec les cellules bipolaires et/ou du complexe choriocapillaire. Elles sont généralement bilatérales et symétriques. Il existe de nombreux systèmes de classification des DRH, les plus courants étant basés sur l'âge d'apparition, la répartition anatomique de la maladie et/ou le principal système photorécepteur affecté (**figure 1**). Un phénotypage détaillé est important, surtout lors de la première visite, pour orienter le diagnostic et le test génétique. Il est également important de documenter l'histoire naturelle du changement

par des suivis annuels ou semestriels afin de mieux comprendre l'évolution de la maladie. Sur la base de la compréhension clinique du génotypage des DRH, certaines affections que l'on croyait auparavant stationnaires ont montré une progression lors du suivi.

Phénotypage

Lors du diagnostic initial d'une DRH, le bilan comprend souvent des examens électrophysiologiques de la rétine, l'imagerie du fond d'œil, l'autofluorescence du fond de l'œil (AFF), la tomographie par cohérence optique (TCO) et un type d'examen du champ visuel, selon l'affection. Pour une évaluation de suivi du dysfonctionnement des photorécepteurs, la TCO et les examens du champ visuel s'avèrent les outils les plus utiles pour déterminer la progression. L'AFF est fort utile pour détecter la progression de la maladie de Stargardt et des maladies choriocapillaires, puisque l'anneau d'autofluorescence est souvent associé aux variations du champ visuel et de la ligne de la zone ellipsoïde (ZE)⁷. L'utilisation de la photographie du fond d'œil doit être limitée lors des visites de suivi, car elle fournit moins d'information que les autres modalités. Par ailleurs, l'utilisation de l'angiographie à la fluorescéine par voie intraveineuse est généralement limitée aux affections vasculaires.

Les principaux éléments à rechercher lors du phénotypage sont les variations dans un modèle spécifique au génotype, le type et le niveau cellulaire de la dégénérescence rétinienne, ainsi que les complications (par exemple, OMC, trou maculaire, membrane néovasculaire choroïdienne, glaucome, etc.).

Outils de phénotypage

- Acuité visuelle (AV)** : les tableaux d'acuité pour vision faible peuvent être utilisés pour quantifier autant que possible la vision. La vision de près doit également être évaluée, car la perte d'accommodation oculaire se manifeste généralement tôt après l'apparition de la DRH.
- Évaluation des erreurs de réfraction** : certains phénotypes, comme dans le cas de la cécité nocturne stationnaire congénitale et de la rétinite pigmentaire liée à l'X avec myopie, sont associés à des erreurs de réfraction spécifiques. Le fait de connaître l'histoire naturelle des erreurs de réfraction typiques à certaines dystrophies peut faciliter la prise en charge (p. ex., utilisation de gouttes ophtalmiques à l'atropine pour arrêter la progression de la myopie).
- Sensibilité différentielle** : la sensibilité différentielle est très utile pour comprendre les variations subjectives de la vision observées dans la phase précoce de la DRH.
- Épreuve de perception des couleurs** : les épreuves de perception des couleurs sont utiles pour déterminer le degré d'atteinte des cônes.

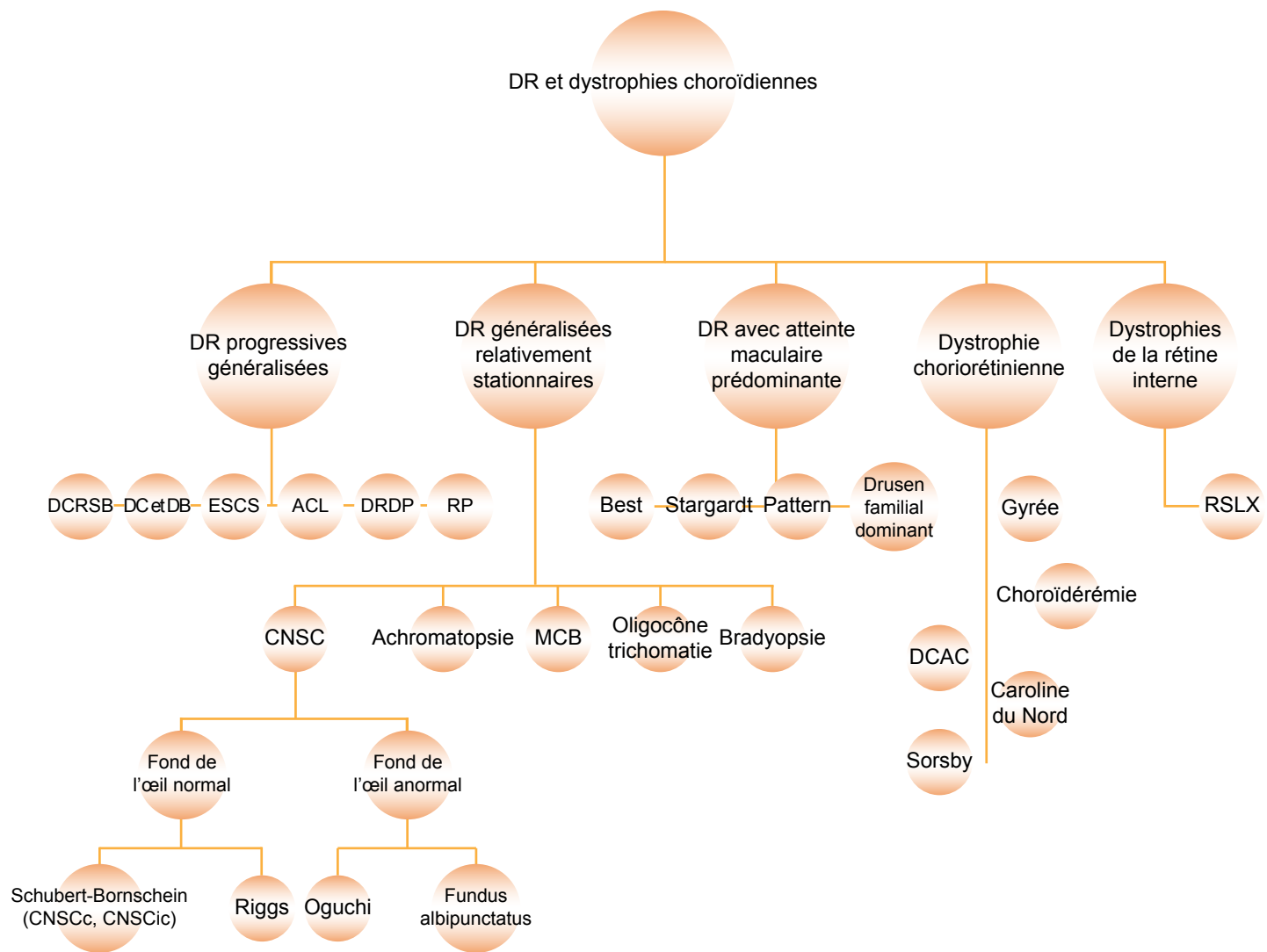


Figure 1: Classification des maladies rétinienne héréditaires et des dystrophies choroïdiennes.

RP : rétinite pigmentaire **DRDP** : dystrophie rétinienne à début précoce **ACL** : amaurose congénitale de Leber **ESCS** : syndrome d'augmentation des cônes bleus (Enhanced S-cone Syndrome) **DC et DB** : dystrophie des cônes et dystrophie des cônes et des bâtonnets **DCRSB** : dystrophie des cônes avec réponse supranormale des bâtonnets **CNSC** : cécité nocturne stationnaire congénitale **CNSCc** : forme complète **CNSCic** : forme incomplète **MCB** : monochromatisme à cônes bleus **DCAC** : dystrophie centrale aréolaire de la choroïde **RSLX** : rétinosis lié à l'X

e. **Examen complet de l'œil** : il faut prêter attention à l'ensemble de l'œil, puisque certaines maladies de la rétine peuvent se manifester dans le segment antérieur. Les patients atteints de certaines formes de la maladie de Best présentent un risque de glaucome à angle fermé. En présence de cataractes sous-capsulaires postérieures, le champ de vision doit être pris en considération⁸. Le diagnostic de glaucome peut être difficile à établir compte tenu des variations préexistantes du champ, mais un examen doit tout de même être réalisé.

f. **Tomographie par cohérence optique EDI (Enhanced-depth Imaging, ou EDI-OCT)** : il s'agit de l'outil de phénotypage le plus utile, puisqu'il peut être utilisé chez les très jeunes patients (4 à 5 ans) et les patients ayant une déficience visuelle très importante, même en présence de nystagmus. Lors de l'évaluation de la dégénérescence rétinienne à la TCO, la

principale zone d'intérêt est l'intégrité de la rétine externe, plus précisément la zone ellipsoïde (la portion riche en mitochondries des segments internes des photorécepteurs) et la couche nucléaire externe reflétant les noyaux des photorécepteurs. L'épaisseur centrale de la rétine, le maintien ou la perte de lamination, et l'épaisseur de la rétine interne et des cellules ganglionnaires doivent également être évalués. L'EDI-OCT permet d'évaluer la choriocapillaire et la jonction choroïde-sclère, et est donc utilisée dans la classification des maladies. La dystrophie maculaire de la Caroline du Nord en est un bon exemple, puisque l'excavation ressemblant à un colobome de la macula (grade 3) présente une absence d'EPR et de choriocapillaire et un arc chorioretinien postérieur profond. L'EDI-OCT peut également être utilisée pour documenter l'œdème maculaire cystoïde, le schisis, le trou maculaire et la profondeur des dépôts. La présence ou l'absence de couche nucléaire externe

peut être utilisée pour déterminer l'admissibilité à la thérapie de remplacement génique, car elle est révélatrice du potentiel de revitalisation du segment externe.

- g. **AFF** : l'AFF est une mesure indirecte de la santé de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), utile pour documenter le stade de la maladie. L'AFF peut parfois montrer des signes précoces de RP (c'est-à-dire un anneau paramaculaire). Dans le cas de la maladie de Stargardt, l'AFF montrera une hausse généralisée de l'autofluorescence dans le pôle postérieur avec une épargne péripapillaire. La perte de fluorescence indique la mort des cellules de l'EPR; il s'agit là d'une mesure importante de la progression de la maladie⁷.
- h. **Photographie du fond de l'œil** : La photographie du fond de l'œil est la plus utile au départ; la photographie du fond de l'œil à grand champ peut être utilisée pour documenter un schéma. Cependant, une exposition excessive à la lumière peut s'avérer toxique pour la rétine⁹; c'est pourquoi la photographie du fond de l'œil doit être utilisée avec parcimonie et dans un but précis.
- i. **Angiographie à la fluorescéine par voie intraveineuse** : l'angiographie à la fluorescéine par voie intraveineuse n'est indiquée que dans les cas de vitréorétinopathie exsudative familiale (VREF), d'incontinentia pigmenti, ou si l'on soupçonne une membrane néovasculaire choroïdienne comme complication de la DRH. Bien que le signe de la « choroïde silencieuse » à l'angiographie à la fluorescéine par voie intraveineuse ait déjà été utilisé comme marqueur diagnostique de la maladie de Stargardt, l'AFF et la TCO offrent désormais une meilleure capacité pronostique; l'angiographie à la fluorescéine par voie intraveineuse n'est pas recommandée. L'exposition excessive à la lumière de l'angiographie à la fluorescéine par voie intraveineuse peut également être toxique pour la macula.
- j. **Examens du champ visuel** : dans le cas de la dégénérescence rétinienne généralisée, notre centre préfère les examens cinétiques du champ visuel utilisant les stimuli I4e, III4e ou V4e. Lorsque le champ central est inférieur à 20°, la micropérimétrie peut s'avérer utile, puisqu'elle évalue également la stabilité du point de fixation.
- k. **Électrophysiologie**: une série d'examens électrophysiologiques peut être réalisée pour faciliter l'établissement du diagnostic et du pronostic, et pour mieux déterminer l'évolution de la maladie.

1. Examens de la fonction rétinienne :

- Fonction rétinienne généralisée :
 - Électrorétinogramme (ERG) plein champ

- Test de stimulation plein champ : mesure très bien la sensibilité de l'ensemble du champ visuel dès le plus jeune âge et au-delà de la sensibilité des mesures de l'ERG.

■ Fonction de la macula :

- ERG par damiers (*pattern*) : oriente sur la fonction des cellules ganglionnaires de la rétine.
- ERG multifocal : teste la fonction rétinienne localisée par rapport aux cônes.

2. Test d'intégrité de l'EPR : électrooculogramme (EOG)

3. Tests du nerf et des voies optiques :

- Potentiel évoqué visuel (PEV) : évalue l'ensemble des voies optiques jusqu'au cortex visuel primaire.
 - PEV flash : évalue l'intégrité des voies optiques.
 - PEV par inversion de damiers (*pattern reversal*) : Évalue la fonction maculaire, la fonction du nerf optique, et la fonction chiasmatique et rétrochiasmatique.
 - PEV par inversion de damiers multicanaux : évalue les erreurs d'acheminement intracrânien dans les cas d'albinisme, et la fonction des voies optiques post-chiasmales.

Variabilité phénotypique

Environ 30 % des mutations génétiques liées à la DRH sont associées à plus d'un phénotype. Par exemple, les mutations des gènes *USH2A* (syndrome d'Usher de type 2; RP et perte d'audition) et *ABCA4* (maladie de Stargardt) sont les causes les plus courantes de la rétinopathie pigmentaire autosomique récessive (RPAR) non syndromique. Selon le niveau d'atteinte de la protéine *ABCA4*, les mutations de celle-ci peuvent entraîner un fundus flavimaculatus (sans maculopathie), une maladie de Stargardt, une dystrophie des cônes et des bâtonnets ou une RP (**figure 2**)¹⁰. La maladie de Stargardt peut présenter ou non des taches, mais l'autofluorescence est toujours accrue.

Les mutations monoalléliques de *BEST1* peuvent provoquer la dystrophie maculaire vitelliforme de Best (DMVB) AD, la dystrophie maculaire vitelliforme de l'adulte AD ou, plus rarement, la vitéo-rétino-choroïdopathie AD (VRCPAD) ou MRCS (microcornée-dystrophie des cônes et des bâtonnets-cataracte-staphylome postérieur)¹¹. Les patients ayant des mutations de *BEST1* tendent à avoir des chambres antérieures étroites et présentent un risque de glaucome à angle fermé. Les mutations bialléliques de *BEST1* engendrent le phénotype distinct de la bestrophinopathie AR (BAR) (**figure 3**)¹².

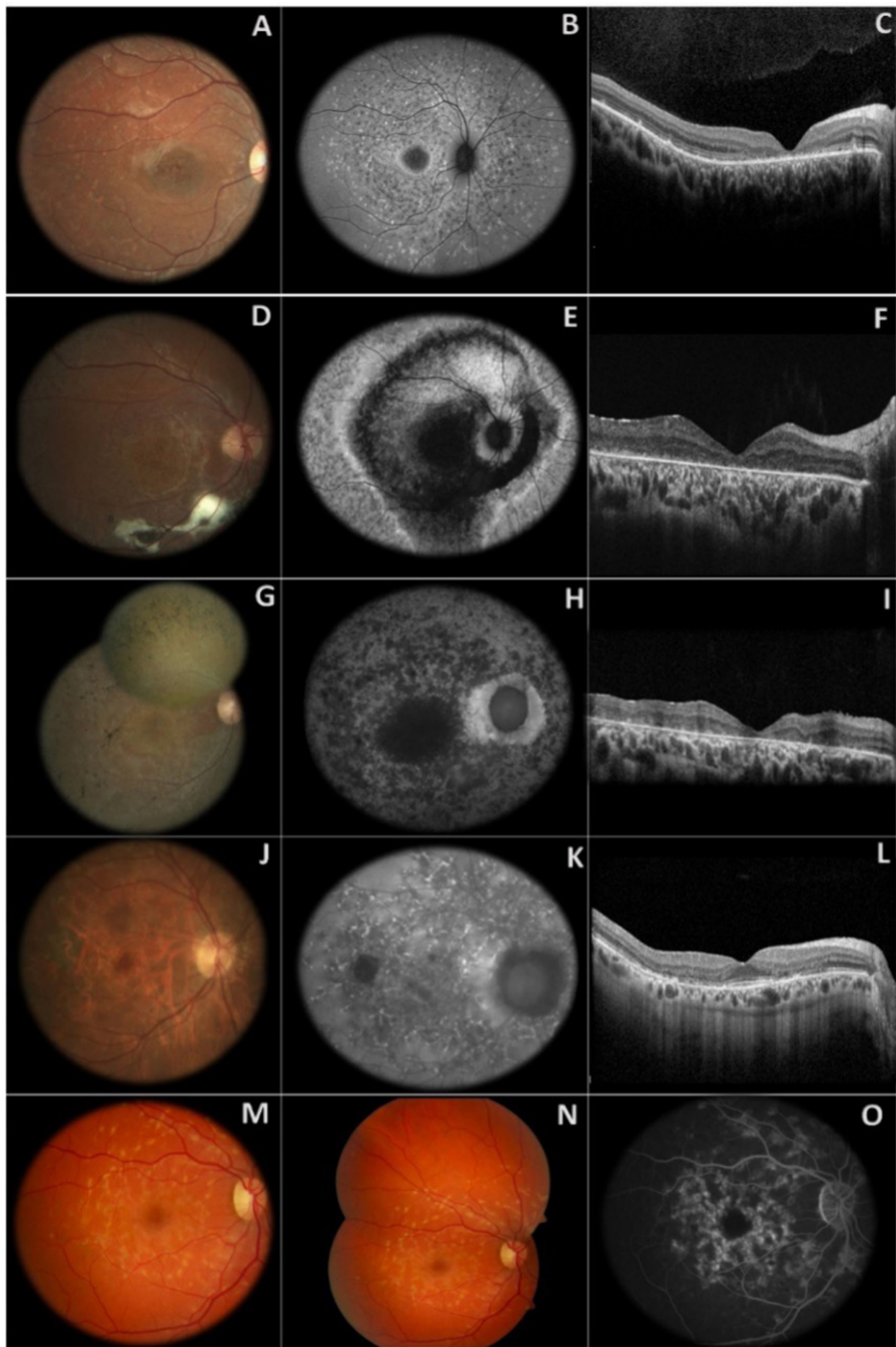


Figure 2. (A-C) Triade diagnostique de la dégénérescence rétinienne liée au gène *ABCA4* (maculopathie, taches sur la rétine, rétine péripapillaire et EPR épargné par la dégénérescence) observée dans l'œil droit d'un garçon de 10 ans porteur de mutations hétérozygotes composées du gène *ABCA4* : c.3322C>T (p. Arg1108Cys) et c.4253+5G>A. (A) Photo du fond de l'œil; (B) AFF indiquant une hyper-autofluorescence de la macula; (C) TCO. (D-F) Résultats d'imagerie chez une fille de 14 ans atteinte de dystrophie des cônes et des bâtonnets due à une mutation homozygote du gène *ABCA4* : c.1357G>T (p.D 453Y). (E) L'imagerie AFF révélant des anomalies plus étendues qu'à l'examen du fond de l'œil, avec une autofluorescence hétérogène; la macula centrale et la zone s'étendant du croissant nasal à la papille montrant une autofluorescence nettement diminuée, indiquant une perte totale de l'EPR à ces endroits. (F) TCO montrant une perte grave de la zone ellipsoïde et de la couche nucléaire externe dans la zone fovéale centrale. (G-I) Résultats de l'imagerie rétinienne de la rétinite pigmentaire AR associée au gène *ABCA4* chez une femme de 20 ans porteuse d'une mutation homozygote du gène *ABCA4* : c.885delC. (G) Photo du fond d'œil montrant les caractéristiques classiques de la RP (migration des pigments des spicules osseux à mi-périphérie et marbrure de l'EPR, et vaisseaux rétiniens atténués). (H) AFF montrant une hypo-autofluorescence marbrée s'étendant de la zone médio-périphérique à la macula centrale, avec une zone péripapillaire épargnée. (I) TCO des zones fovéale, parafovéale et périfovéale montrant la perturbation de la couche nucléaire externe, de la membrane limitante externe et de la zone ellipsoïde. (J-L) Imagerie rétinienne révélant une dystrophie à motif réticulaire chez une femme de 60 ans porteuse de deux mutations hétérozygotes du gène *ABCA4* : c.4139C>T (p. Pro1380Leu) et c.5603A>T (p. Asn1868Ile). (J) Photo du fond de l'œil montrant de multiples dépôts jaunes temporaires sur la macula et près des arcades, ainsi que des variations pigmentaires maculaires. (K) AFF montrant des zones linéaires irrégulières et dispersées d'hyper-autofluorescence, ainsi qu'une hypo-autofluorescence hétérogène dans le pôle postérieur s'étendant jusqu'aux arcades. (L) TCO de la zone fovéale centrale révélant un îlot préservé de couches rétinienne externes. (M-O) Fundus flavimaculatus, une forme atténuée de la maladie de Stargardt, chez une femme de 41 ans porteuse de mutations hétérozygotes du gène *ABCA4* : c.5196+1137G>A – variant intronique et (p.S 445R). (M) Photo du fond de l'œil révélant des taches diffuses dispersées dans tout le pôle postérieur et (N) s'étendant jusqu'à la zone médio-périphérique. (O) Angiographie à la fluorescéine du fond de l'œil confirmant une atteinte moindre de la macula centrale, avec une choroïde silencieuse et de petites zones dispersées d'hyperfluorescence, indiquant une certaine atrophie de l'EPR dans le pôle postérieur.

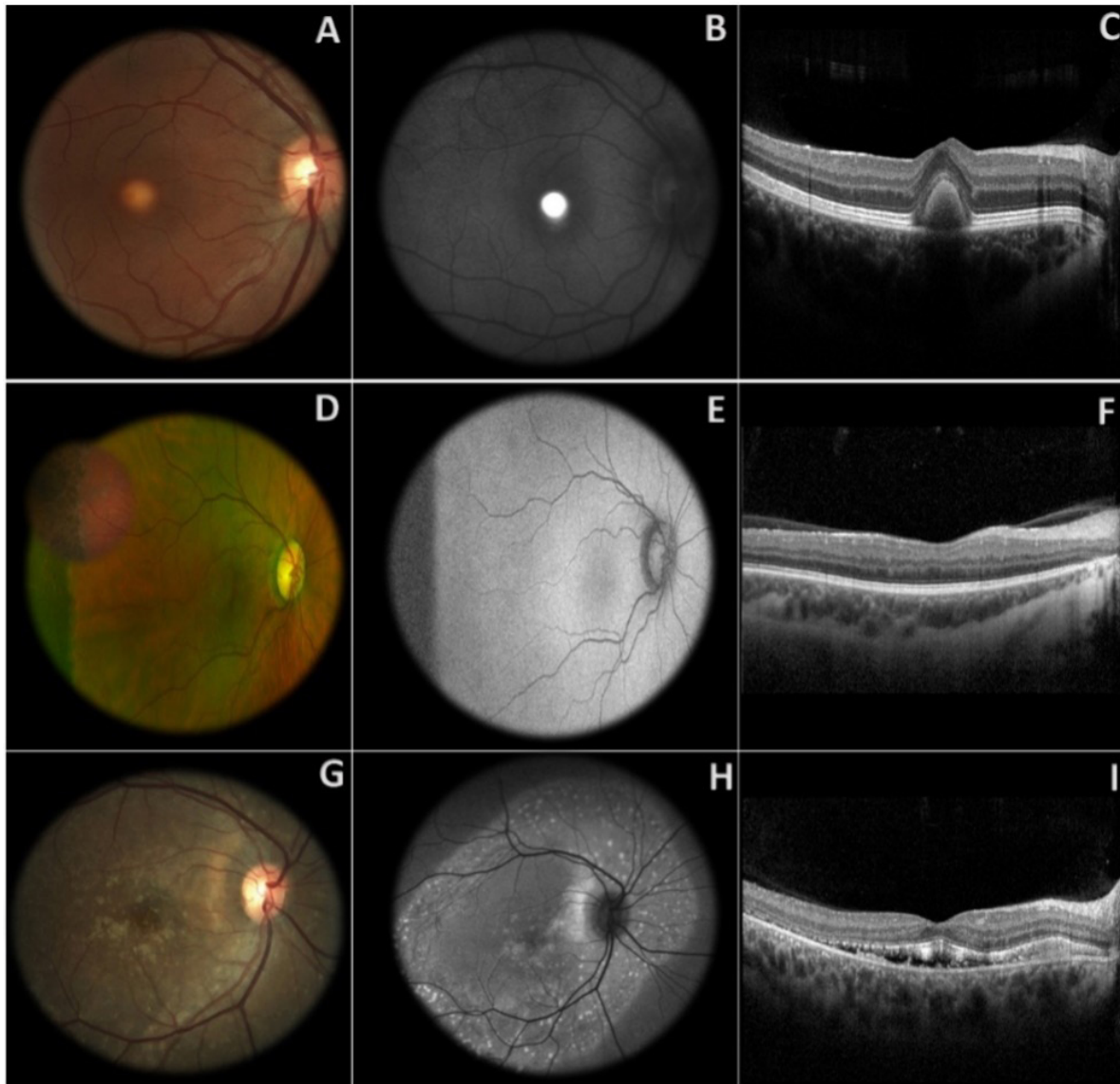


Figure 3. (A-C) Caractéristiques classiques de la DMVB autosomique dominante associée au gène *BEST1* chez un homme de 26 ans porteur d'une variante hétérozygote du gène *BEST1* : c.652C>T (p. Arg218Cys). (A) Photo couleur du fond de l'œil montrant une lésion maculaire vitelliforme en « jaune d'œuf »; (B) AFF avec hyper-autofluorescence correspondant à une lésion sous-rétinienne contenant la lipofuscine; (C) TCO de la macula montrant un décollement rétinien neurosensoriel en forme de dôme. (D-F) Bande périphérique hyperpigmentée distinctive, signe caractéristique de la VRCPAD, chez une femme de 23 ans porteuse d'une mutation hétérozygote du gène *BEST1* : c.214T>A (p.Y 72N). (F) TCO montrant une zone fovéale centrale normale. (G-I) Phénotype de bestrophinopathie autosomique récessive (BAR) chez une femme de 45 ans porteuse de deux mutations du gène *BEST1* : c.341T>C (p.V 114A) et c.400C>G (p.L 134V). (G) Photo du fond de l'œil montrant des lésions rétinienne dispersées de couleur blanc-jaune; (H) AFF montrant une présentation sous forme d'effet d'hyper-autofluorescence; (I) TCO montrant un décollement de la rétine neurosensoriel et une irrégularité de la zone ellipsoïde.

Les mutations du gène *RPE65* provoquent généralement l'amaurose congénitale de Leber (ACL) AR (dégénérescence rétinienne à début précoce), mais peuvent également provoquer la RPAR, le fundus albipunctatus et la RP AD. Ce dernier groupe n'est pas admissible à la thérapie de remplacement génique proposée pour l'ACL AR, bien qu'il s'agisse de la même mutation. Les patients présentant des mutations du *RPE65* ne montrent généralement pas d'autofluorescence.

La rétinite pigmentaire (RP) peut présenter ou non des pigments, en particulier au début de la maladie. Certains cas, comme ceux associés aux mutations des gènes *RPE65*- et *GUCY2D*, présentent une dissociation structure-fonction, ce qui signifie que la rétine peut avoir un aspect presque normal, mais que sa fonction est gravement réduite. Ce sont là des cas parfaits pour la thérapie de remplacement génique. Or, la RP causée par d'autres variants génétiques, tels que *TULP1*, *CRB1* ou *CEP290*, peut présenter un remodelage marqué de la rétine avec perte de lamination.

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

Les patients qui présentent une déficience visuelle bénéficient souvent d'une bonne réfraction et d'une évaluation de la déficience visuelle; ils devraient être orientés vers l'Institut national canadien pour les aveugles (INCA). Pour ce qui est des jeunes patients, le personnel de l'école doit être informé de l'invalidité. Les patients qui travaillent ont droit à des accommodements et peuvent être mis en relation avec un travailleur social.

Des rendez-vous de suivi annuels ou semestriels doivent être planifiés pour documenter l'histoire naturelle des variations et pour surveiller l'apparition possible de cataractes et de glaucome. Les patients atteints de DRH tendent à développer des cataractes précoces, notamment des cataractes sous-capsulaires postérieures (CSP) et une sclérose nucléaire. La chirurgie de la cataracte peut être indiquée si l'éblouissement est important, même si la cataracte n'est pas considérée comme grave. La chirurgie de la cataracte est optimale lorsque la zone ellipsoïde est encore présente, que la macula n'est pas trop fine (> 200 µm) et que la fonction rétinienne centrale (champ visuel Humphrey 10-2) peut être documentée^{13,14}. Plus la vision est bonne avant la chirurgie, plus la probabilité d'avoir une meilleure vision par la suite est grande, puisque dans les cas avancés, la rétine centrale est sujette à la phototoxicité¹³. Le segment antérieur doit être examiné attentivement, car certains cas peuvent présenter une instabilité zonulaire¹⁵. Le vitré des patients atteints de RP est souvent cellulaire, bien qu'il ne s'agisse pas d'une hyalite et qu'il ne faille pas le traiter par des stéroïdes. Ceci dit, les cellules de la chambre antérieure doivent être prises en charge selon la norme de soins habituelle.

Les avis des experts varient en ce qui concerne la supplémentation nutritionnelle, bien que la plupart d'entre eux s'accordent à dire que les suppléments d'antioxydants (p. ex., oméga-3, lutéine, zéaxanthine) peuvent être

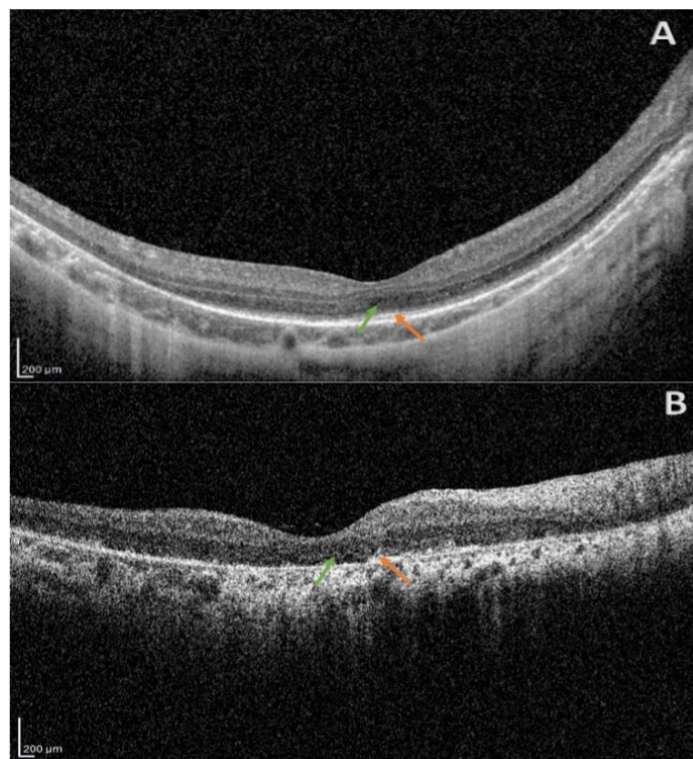


Figure 4 : (A) Exemple de patient admissible à la thérapie génique. TCO de la macula droite, présence de la zone ellipsoïde (flèche orange) et de la couche nucléaire externe (flèche verte) dans la zone sous-fovéale et parafovéale. (B) Exemple de mauvais candidat à la thérapie génique. TCO de la macula droite avec perte diffuse de la zone ellipsoïde à l'exception d'un vestige minime dans la zone parafovéale (flèche orange) et atrophie marquée de la couche nucléaire externe (flèche verte).

bénéfiques pour les patients qui présentent une DRH.

Les patients atteints de la maladie de Stargardt doivent éviter de prendre des suppléments de vitamine A synthétique; toutefois, la vitamine A obtenue dans le cadre d'une alimentation normale n'est associée à aucun effet indésirable. Bien qu'une étude de 1993 suggérait que la prise de 15 000 UI de vitamine A par jour pouvait ralentir la progression de la RP, cette étude présentait des lacunes importantes¹⁶. Nous ne recommandons les suppléments de palmitate de vitamine A que dans les cas de RP causée par une mutation du gène de la rhodopsine ou pour les patients présentant un type rare de dégénérescence rétinienne tardive due à une mutation du gène *C1QTNF5*.

L'exercice régulier, la gestion du stress, la qualité du sommeil, le fait de ne pas fumer et de limiter l'exposition directe des yeux aux rayons UV du soleil sont également importants dans la prise en charge de la maladie¹⁷. De nombreux patients atteints de DRH vivent des épisodes de dépression en raison du défi que représente l'adaptation aux changements de la vue; ils devraient donc être encouragés à consulter un psychologue. Les DRH peuvent faire partie de maladies multisystémiques, certaines aussi potentiellement mortelles que la maladie de Batten¹⁸, tandis que d'autres, comme la maladie de Refsum ou l'abétaipoprotéïnémie, peuvent bénéficier d'une prise en charge précoce^{19,20}.

NOUVEAUX TRAITEMENTS

Il n'existe aucun remède à la DRH. Certains traitements visant des mutations génétiques spécifiques sont en cours de développement (p. ex., la thérapie de remplacement génique, l'édition génomique ou la pharmacothérapie), alors que d'autres traitements ne tiennent pas compte des gènes (p. ex., les greffes de cellules, les cellules souches ou l'optogénétique). De nombreux essais cliniques portant sur des traitements des DRH sont en cours dans le monde entier, y compris au Canada (clinicaltrials.gov).

La toute première thérapie de remplacement génique pour la dégénérescence rétinienne à début précoce causée par deux mutations du gène *RPE65*, Luxturna (voretigène néparvovec-rzyl), a été approuvée par Santé Canada en 2020. Le remboursement par les régimes d'assurance-maladie provinciaux est toujours en attente, puisque le prix courant pour traiter les deux yeux dépasse le million de dollars. Dès que la thérapie sera accessible, les patients présentant des mutations bialléliques confirmées du gène *RPE65* pourront être traités à Edmonton, à Toronto ou à Montréal. Les résultats de l'essai clinique de phase III ont montré une amélioration de la sensibilité rétinienne (qui se traduit par une mobilité à des niveaux de lumière réduits) et une amélioration du champ visuel, mais sans amélioration de l'acuité visuelle²¹. Pour les patients, la capacité de pouvoir s'adapter à des niveaux de lumière plus faibles peut changer leur vie. Les critères d'admissibilité minimaux pour la thérapie de remplacement génique sont l'âge (au moins 4 ans) et la viabilité de la rétine (**figure 4**).

Les essais cliniques en cours portent notamment sur des traitements de la maladie de Stargardt, du gène *USH2A*, du rétinosischisis lié à l'X, de la RP liée à l'X, de l'achromatopsie et de la choroïdémie. L'avenir est très prometteur pour les patients atteints de DRH.

TRAITS RÉTINIENS COMPLEXES :

Bien que la rétinopathie diabétique et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) aient été liées à des prédispositions génétiques, il s'agit d'affections complexes ayant des influences environnementales importantes et qui n'ont pas pu être incluses dans cette revue. Le dépistage génétique de ces affections ne se fait pas de manière systématique, mais il peut être proposé aux patients atteints de DMLA²²⁻²⁴.

RÉSUMÉ

La génétique oculaire fait désormais partie intégrante de l'ophtalmologie, puisque des pathologies autrefois considérées comme incurables deviennent aujourd'hui cliniquement exploitables. À mesure que nous en apprenons davantage sur les DRH, il est important de tirer parti de nos connaissances sur les maladies héréditaires, la dégénérescence rétinienne, le génotypage et le phénotypage pour aider à établir des diagnostics précis. Les cliniciens disposeront de nouvelles options thérapeutiques pour traiter les DRH, ce qui laisse présager une nouvelle ère pour les ophtalmologistes et les patients en termes d'amélioration des résultats et de qualité de vie.

Références

1. Switonski M. Impact of gene therapy for canine monogenic diseases on the progress of preclinical studies. *J Appl Genet.* May 2020;61(2):179-186. doi:10.1007/s13353-020-00554-8
2. Guziewicz KE, McTish E, Dufour VL, et al. Underdeveloped RPE Apical Domain Underlies Lesion Formation in Canine Bestrophinopathies. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1074:309-315. doi:10.1007/978-3-319-75402-4_38
3. Newsome DA. Retinal dystrophies and degenerations. . Lippincott Williams & Wilkins; 1988.
4. Yatsenko AN SN, Lewis RA, Lupski JR. Late-onset Stargardt disease is associated with missense mutations that map outside known functional regions of ABCR (ABCA4). *Hum Genet.* 2001;108(4):346-355. doi:10.1007/s004390100493
5. Al-Khuzaei S, Broadgate S, Foster CR, et al. An Overview of the Genetics of ABCA4 Retinopathies, an Evolving Story. *Genes (Basel).* Aug 13 2021;12(8)doi:10.3390/genes12081241
6. Wuthisiri W, Lingao MD, Capasso JE, Levin AV. Lyonization in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* Sep 2013;24(5):389-97. doi:10.1097/ICU.0b013e3283641f91
7. Strauss RW KX, Ho A, et al. Progression of Stargardt Disease as Determined by Fundus Autofluorescence Over a 12-Month Period: ProgStar Report No. 11. . *JAMA Ophthalmol* 2019;137(10):1134-1145. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.2885
8. Mao J FD, Chen Y, et al. Prediction of Visual Acuity After Cataract Surgery Using Optical Coherence Tomography Findings in Eyes With Retinitis Pigmentosa. . *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018;49(8):587-594. doi:10.3928/23258160-20180803-06
9. Olchawa M, Krzysztynska-Kuleta O, Duda M, et al. In vitro phototoxicity of rhodopsin photobleaching products in the retinal pigment epithelium (RPE). *Free Radic Res. Apr* 2019;53(4):456-471. doi:10.1080/10715762.2019.1603377
10. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, Allikmets R. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations. *Prog Retin Eye Res.* Nov 2020;79:100861. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100861
11. MacDonald IM, Lee T, Lawrence J. Bestrophinopathies. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al, eds. *GeneReviews*(®). 1993.
12. Pfister TA, Zein WM, Cukras CA, et al. Phenotypic and Genetic Spectrum of Autosomal Recessive Bestrophinopathy and Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* May 3 2021;62(6):22. doi:10.1167/iov.62.6.22
13. Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, et al. Factors affecting visual acuity after cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* May 2015;122(5):903-8. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.003
14. Mao J FD, Chen Y, et al. Prediction of Visual Acuity After Cataract Surgery Using Optical Coherence Tomography Findings in Eyes With Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018;49(8):587-594. doi:10.3928/23258160-20180803-06
15. Dikopf MS, Chow CC, Mieler WF, Tu EY. Cataract extraction outcomes and the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* Jul 2013;156(1):82-88 e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.02.002
16. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* Jun 1993;111(6):761-72. doi:10.1001/archoph.1993.01090060049022
17. ed. EIT. *Genetic Diseases of the Eye.* second ed. Oxford University Press 2011.
18. Singh RB, Gupta P, Kartik A, et al. Ocular Manifestations of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Semin Ophthalmol.* Oct 3 2021;36(7):582-595. doi:10.1080/08820538.2021.1936571
19. Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB. Zellweger Spectrum Disorder. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al, eds. *GeneReviews*(®). 1993.
20. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* May 2014;37(3):333-9. doi:10.1007/s10545-013-9665-4
21. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* Aug 26 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
22. Edwards AO. Genetic testing for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* Apr 2006;113(4):509-10. doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.018
23. Stone EM. Genetic testing for age-related macular degeneration: not indicated now. *JAMA Ophthalmol.* May 2015;133(5):598-600. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0369
24. Warwick A, Lotery A. Genetics and genetic testing for age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* May 2018;32(5):849-857. doi:10.1038/eye.2017.245