

La dystrophie maculaire de Stargardt

M. Boutkhal, O. Lezrek, Z. El Moize, S. Jouahri, A. Jait, C. Hajji, O. Cherkaoui.
Service d'ophtalmologie A, hôpital des spécialités de Rabat
Université Mohammed V - Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,

Résumé

Introduction : La maladie de Stargardt est une dystrophie maculaire rare, caractérisée par une baisse d'acuité visuelle progressive et irréversible. En effet, c'est une maladie à transmission autosomique récessive, due aux altérations d'un seul gène ABCA4, ce même gène est responsable d'autres maladies rétinienne (rétinites pigmentaires, dystrophie des cônes et des bâtonnets (cone rod dystrophy), Stargardt de l'adulte). Le diagnostic se base sur l'électrorétinogramme, la tomographie par cohérence optique, l'angiographie rétinienne et le test d'autofluorescence qui permet d'évaluer l'intégrité rétinienne, en particulier, celle de l'épithélium pigmentaire. Nous rapportons l'observation clinique d'une jeune fille, admise pour baisse d'acuité visuelle rapidement progressive, chez qui les données cliniques ainsi que les résultats des bilans réalisés concordaient avec la maladie.

Mots-clés : stargardt, ABCA4, dégénérescence rétinienne, FAF, OCT maculaire

Les dégénérescences rétiniennes héréditaires, englobent un large spectre hétérogène de pathologies qui se différencient cliniquement et génétiquement. L'atteinte est estimée à 1 sur 30 000 (2 Millions de personnes dans le monde entier). L'hérédité peut être mendélienne, ou mitochondriale.

La dégénérescence rétinienne peut concerner toute la rétine (les rétinites pigmentaires non syndromiques : Rod Cone syndrome, le Cone Rod syndrome, ou rétinite pigmentaire syndromique : Usher syndrome, Bardet-Bidel syndrome), ou concerner l'atteinte maculaire stricte (maladie de Stargardt, la maladie de Best). Ces affections représentent une cause majeure de malvoyance profonde et affectent tous les âges.

La maladie de Stargardt est l'une des plus communes des dégénérescences maculaires héréditaires. Elle atteint typiquement les sujets jeunes, avec une grande variabilité du degré de sévérité de la maladie. Les bases moléculaires de cette affection élucidées ont permis l'identification du gène responsable. Cependant, la découverte du gène responsable a ajouté un élément de complexité à la compréhension de la maladie.

L'objectif de cet article est de faire le point sur la maladie de Stargardt et ses critères de diagnostic, passer en revue sur les connaissances actuelles concernant la physiopathologie de cette affection, et d'analyser la morphologie rétinienne au cours de cette atteinte.

Observation médicale

Il s'agit de W.S âgée de 11ans, deuxième d'une fratrie de quatre, admise pour baisse d'acuité visuelle rapidement progressive sur trois mois.

Dans ses antécédents familiaux, les parents sont des cousins de 2^{ème} degré, la tante et l'oncle maternel sont malvoyants et la sœur aînée est diagnostiquée de dégénérescence rétinienne héréditaire 3 ans auparavant. Son frère et sœur cadets sont asymptomatiques.

L'examen ophtalmologique a retrouvé une acuité visuelle corrigée à mouvements de doigts en (ODG), le tonus oculaire mesurait 13 mmHg (ODG), l'examen au biomicroscope trouvait une cornée claire, un bon réflexe pupillaire direct et

consensuel, un iris de trame et de coloration normale, une chambre antérieure vide et de bonne profondeur, le segment postérieur était siège d'un vitré dégénératif ; par ailleurs, on notait une atrophie maculaire centrale avec des dépôts jaunâtres dans la région péri-maculaire. Cet aspect du fond d'œil était bilatéral et symétrique.

L'angiographie à la fluorescéine réalisée, a montré une hyperfluorescence maculaire et un silence choroïdien, qui correspondait à un retard de diffusion de la fluorescéine au niveau de la choroïde.

L'autofluorescence a montré la présence d'une plage d'hypo fluorescence maculaire plus ou moins ovale aux bords assez nets.

L'examen tomographique par cohérence optique a objectivé une atrophie maculaire bilatérale, et l'électrorétinogramme, une dysfonction des cônes et des bâtonnets a été mise en évidence.

Discussion

La maladie de Stargardt a été décrite la première fois par Karl Stargardt en 1909. La maladie est héréditaire à transmission autosomique récessive associée à la mutation du gène ABCA4 (ATP-binding cassette transporter gène). Ce dernier code pour une protéine localisée sur le disque des segments externes des cônes et des bâtonnets et permet le passage des rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) à travers les membranes cellulaires après photoexcitation de la rhodopsine.

La perte de fonction de la protéine entraîne une accumulation de ces dérivés et ainsi la destruction des photorécepteurs [1].

Ce gène est actif uniquement dans la rétine. Plusieurs mutations de ce gène peuvent être à l'origine de la maladie. Ces mutations entraînent une diminution de l'activité de la protéine qui n'est toutefois pas nulle. Le même gène ABCA4 peut être à l'origine d'autres maladies rétiniennes (rétinites pigmentaires, Dystrophie des cônes et des bâtonnets (cone rod dystrophy), Stargardt de l'adulte) ; de ce fait, la fréquence de toutes les maladies liées à des anomalies du gène ABCA4 augmente à 1 sur 10 000.

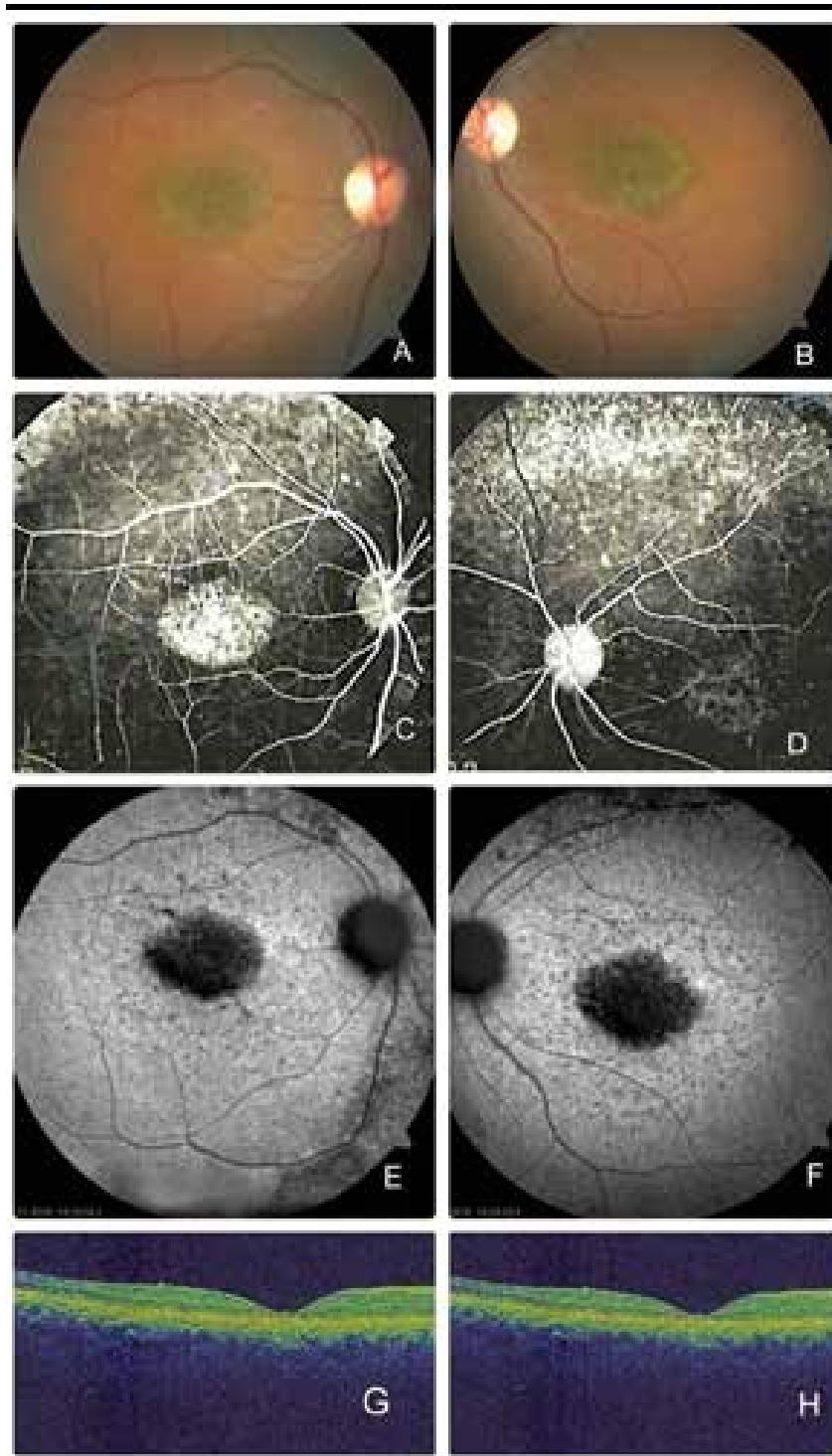


Figure 1 :
fond d'œil (A
œil droit, B
œil gauche) ;
angiographie à
la fluorescéine
(C œil droit, D
œil gauche) ; test
d'autofluorescence
(E œil droit, F œil
gauche) ; OCT
maculaire (G
œil droit, H œil
gauche).

Beaucoup plus rarement, la maladie de Stargardt peut être due à des mutations d'autres gènes que le gène ABCA4 notamment le gène ELOVL4 et le gène PROM1. Récemment découverts, ils sont responsables d'un nouveau phénotype "Stargardt like macular dystrophy" à transmission autosomique dominante [2]. La maladie se traduit par une baisse d'acuité visuelle dans la première ou la deuxième décennie et précède, en général, l'apparition de remaniements subtils de l'épithélium pigmentaire avec l'apparition plus tardive d'une atrophie de la région maculaire. L'électrophysiologie est nor-

male ou subnormale. Toutefois, et contrairement à la maladie de Stargardt, les taches flavimaculées au fond de d'œil et l'existence d'un silence choroïdien sont inconstants [4]. La maladie de Stargardt ou fundus flavimaculatus, est la maladie dégénérative de la macula la plus commune chez les patients de moins de 50 ans. Le début est juvénile, bilatéral et progressif, caractérisée par un dépôt du matériel de lipofuscine sur l'épithélium rétinien entraînant sa dégénérescence, et secondairement la mort des cellules photo réceptrices et l'atrophie choriocapillaire [5]. La fréquence de la mutation



génétique est élevée expliquant ainsi la fréquence des formes pseudo dominantes.

La maladie de Stargardt typique commence avant l'âge de 20 ans, la survenue est brutale, [4], caractérisée par une baisse progressive d'acuité visuelle, de vision de couleur et de la vision centrale affectant surtout le rouge et le vert. Le diagnostic se base sur la réalisation du fond d'œil et l'imagerie (angiographie, l'autofluorescence, et l'OCT).

FAF (fundus autofluorescence) utilise une source lumineuse de courte longueur d'ondes qui excite le matériel fluorescent de la rétine et révèle la distribution de la lipofuscine au niveau de l'épithélium pigmentaire. L'accumulation anormale de la lipofuscine est due à la destruction des photorécepteurs avec augmentation du taux de cette dernière. La FAF montre typiquement la perte de l'autofluorescence au niveau fovéolaire et la présence d'une alternance de spots hyper-et hypofluorescents périmaculaires appelés taches flavimaculées.

Durant la réalisation de l'angiographie rétinienne, la choroïde reste assombrie «dark choroid», signe pathognomonique de la maladie de Stargardt. L'angiographie n'est plus indiquée pour le diagnostic sauf en de rares cas où le diagnostic peut être incertain, on recherchera alors le silence choroïdien et les plages flavimaculées en formation.

L'ERG a une valeur pronostic, en classifiant le malade dans les différents groupes réalisés par l'équipe de Moorfields et qui sont : groupe 1, l'ERG ne montre pas d'anomalie photopique ou scoto-pique ; groupe 2, caractérisé par une dysfonction générale des cônes (sur l'ERG il y'a une atteinte de la réponse photo-pique et une réponse scotopique normale) ; groupe 3 : caractérisée par une dysfonction associée des cônes et des bâtonnets (sur l'ERG on note une atteinte de la réponse photopique et scotopique). Ces trois groupes vont illustrer trois phénotypes totalement différents de la même mutation ABCA4, le groupe 2 et 3 sont les plus graves car ils entraînent en plus de la perte de la vision centrale, une atteinte de la vision périphérique jusqu'à aboutir à une cécité complète. D'ailleurs certaines formes donnent le même aspect que la dystrophie des cônes et bâtonnets.[1].

Une étude rétrospective et comparative américaine à *New England Eye Center, Boston*, menée récemment par des spécialistes de la rétine du même centre entre novembre 2009 et septembre 2012, analysant la morphologie et la vascularisation de la choriocapillaire par Spectral Domain Optical Coherence Tomography SD OCT, dans 56 yeux atteints de la maladie de Stargardt, a montré que, en plus de l'atrophie de la couche de l'épithélium pigmentaire, la présence d'une altération significative de l'épaisseur totale de la choroïde, et de l'épaisseur des vaisseaux choroïdiens en sous fovéal, avec une choroïde irrégulière prenant la forme de 'S' et disparition de l'interface choroidoscléral. Ceci suppose que l'épithélium pigmentaire module la structure choriocapillaire, entraînant ainsi une dégénérescence de la fonction rétinienne. De plus la modification de la morphologie de la vascularisation choroïdienne est en étroite relation avec l'altération de l'acuité visuelle. En effet, l'atténuation de l'épaisseur des vaisseaux cho-

roïdiens est associée significativement à une acuité visuelle altérée, et elle est, cependant, indépendante de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire [5].

Conclusion

Des études très développées, et prometteuses sont actuellement en cours, proposant la transplantation de l'épithélium pigmentaire à partir des cellules souches embryonnaires pluripotentes aux malades souffrant de la maladie de Stargardt. Cependant, la théorie reste encore un énorme challenge avant que la maladie ne soit traitable.[6]

Références

1. José-Alain Sahel, Katia Marazova and Isabelle Audo. Clinical Characteristics and Current Therapies for Inherited Retinal Degenerations. Cold Spring Harb Perspect Med published on October 16, 2014.
2. Neal V. Palejwala, MD, Michael J. Gale, BA, Rebecca F. Clark, MS, CGC, Catie Schlechter, MS, CGC, Richard G. Weleber, MD, Mark E. Pennesi, MD, PHD. Insights Into Autosomal Dominant Stargardt-Like Macular Dystrophy Through Multimodality Diagnostic Imaging. RETINA 36:119-130, 2016.
3. Akio Oishi, Maho Oishi, Ken Ogino, Satoshi Morooka and Nagehisa Yoshimura. Wide-Field Fundus Autofluorescence for Retinitis Pigmentosa and Cone/Cone-Rod Dystrophy. Chapter 41 Retinal Degenerative Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer International Publishing Switzerland 2016
4. J.-M. Rozet (1), S. Gerber (1), D. Ducroq (1), C. Hamel (2), J.-L. Dufier (3), J. Kaplan (1). Les dystrophies maculaires héréditaires. J Fr. Ophtalmol., 2005; 28, 1, 113-124
5. Mehreen Adhi, Sarah P. Read, Daniela Ferrara, Marissa Weber, Jay S. Duker, and Nadia K. Waheed. Morphology and Vascular Layers of the Choroid in Stargardt Disease Analyzed Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. J Am Ophthalmol 2015
6. Mira M. Sachdeva & Dean Elliott (2016) Stem Cell-Based Therapy for Diseases of the Retinal Pigment Epithelium: From Bench to Bedside, Seminars in Ophthalmology, 31:1-2, 25-29, DOI:10.3109/08820538.2015.1115253