

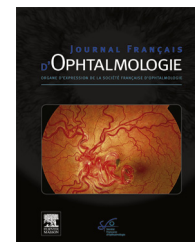


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Contribution du SD-OCT de la macula dans le diagnostic de l'achromatopsie congénitale : à propos de 6 patients



SD-OCT contribution in congenital achromatopsia diagnosis (6 patients)

L. Largueche*, A. Chebil, M. Bouladi, R. Bouraoui, F. Kort, H. Charfi, L. El Matri

Unité de recherche en oculo-génétique UR17/04, service d'ophtalmologie B, institut Hédi-Rais, boulevard 9-Avril, 1006 Tunis, Tunisie

Reçu le 22 juin 2013 ; accepté le 12 décembre 2013
Disponible sur Internet le 18 mars 2014

MOTS CLÉS

Tomographie en cohérence optique ;
Achromatopsie ;
Maculopathie héréditaire

Résumé

But. — Décrire un aspect particulier de la macula en SD-OCT au cours de l'achromatopsie congénitale complète.

Matériels et méthodes. — Six patients appartenant à trois familles tunisiennes consanguines présentant un nystagmus congénital et une amblyopie bilatérale avec photophobie ont bénéficié d'un examen ophtalmologique avec fond d'œil, associé à une auto-fluorescence, un examen de vision des couleurs 100-Hue, un ERG, et un OCT-SD.

Résultats. — Tous présentaient une achromatopsie congénitale complète. L'examen SD-OCT a montré chez tous les patients un aspect très particulier de la macula caractérisé par une disparition brutale et totale, en « bloc », de la ligne de jonction entre articles internes et articles externes des photorécepteurs dans toute l'aire maculaire avec création d'un espace optiquement vide en rétine externe.

Conclusion. — Ce travail montre que l'absence totale de la ligne de jonction entre articles internes et articles externes des photorécepteurs au niveau de la macula en OCT est caractéristique de l'achromatopsie congénitale complète. Cet examen pourra être d'un apport dans le diagnostic positif de la maladie lorsqu'il est corrélé à la clinique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : larguechel@yahoo.fr (L. Largueche).

KEYWORDS

Optical coherence tomography;
Achromatopsia;
Hereditary maculopathy

Summary

Purpose. — Achromatopsia (ACH) is a congenital autosomal recessive cone disorder. The purpose is to describe particular SD-OCT macular images in ACH.

Methods. — The study included 6 patients from 3 consanguineous Tunisian families with congenital nystagmus and amblyopia with ACH. All patients had clinical examination with fundus photography, autofluorescence, 100-Hue Color vision and the appearance and thickness of all retinal layers were evaluated by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Results. — All patients had ACH. The feature was loss of inner- and outer-segments (IS/OS) with disruption of the ciliary layer on OCT and an appearance of partial-thickness hole in the outer macular retina.

Conclusion. — This feature seems to be characteristic of ACH. SD-OCT correlated to clinic signs help the diagnosis.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'achromatopsie a été décrite pour la première fois par Tuberville en 1684. C'est un type très rare de déficience de la vision des couleurs. Son incidence dans la population varie de 1/300 000 à 1/100 000 [1,2]. Ce syndrome de dysfonction des cônes comprend plusieurs formes. La forme la plus classique et la plus fréquente est l'achromatopsie congénitale complète avec amblyopie. On l'appelle aussi monochromatisme des bâtonnets. Son évolution a longtemps été considérée comme stationnaire et stable. L'achromatopsie est souvent compatible avec une scolarisation normale et des études supérieures même si un grand nombre de patients sont considérés comme légalement aveugles [3]. Les autres formes sont l'achromatopsie congénitale incomplète au cours de laquelle un seul type de cônes est fonctionnel et où les symptômes cliniques sont moins importants et l'achromatopsie d'origine cérébrale qui n'est pas associée à une amblyopie et au cours de laquelle l'électrorétinogramme (ERG) standard est normal [3,4]. Le tableau clinique associe une amblyopie bilatérale sévère à un nystagmus congénital, une photophobie intense et une absence complète de discrimination des couleurs et un fond d'œil quasi normal. L'ERG standard montre une atteinte sévère de la fonction des cônes avec une absence de composante photopique et une composante scotopique normale [3–5].

Sur le plan physiopathologique, l'achromatopsie congénitale complète est due à une dysfonction des voies de transduction rétinienne avec une inaptitude des cônes récepteurs à répondre à la stimulation par l'hyperpolarisation appropriée. Sur le plan génétique, c'est une maladie à transmission récessive. Quatre gènes responsables ont été identifiés : *CNGA3* impliqué dans 25 % des cas, *CNGB3* impliqué dans 50 % des cas, *GNAT2* et *PDE6C* tous deux impliqués dans 2 % des cas [6,7]. L'achromatopsie est une des causes de malvoyance congénitale héréditaire. Il importe donc de la dépister précocement. Chez le petit enfant, elle est évoquée devant un nystagmus, un comportement de cécité ou une photophobie surtout s'il existe des antécédents familiaux de cette affection [8]. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de cette atteinte mais la thérapie génique est au stade

d'expérimentation animale avec des résultats encourageants [9].

Le SD-OCT est un examen non invasif, facilement reproductible qui permet une exploration en haute définition de la rétine et de la tête du nerf optique [10]. Jusqu'à maintenant, seul l'ERG standard associé à la clinique pouvait permettre de faire le diagnostic de cette pathologie [4]. Le but de notre étude est de décrire l'aspect de la macula en SD-OCT au cours de l'achromatopsie congénitale complète et ce à partir de la description de 6 patients appartenant à trois familles tunisiennes consanguines.

Patients et méthodes

Six patients appartenant à trois familles consanguines différentes ont été adressés pour bilan étiologique d'un nystagmus congénital et d'une malvoyance sans cause évidente. L'interrogatoire a permis de préciser les signes cliniques à savoir le nystagmus, l'amblyopie, la photophobie et les troubles de la vision des couleurs, l'âge de leur début, leur évolution dans le temps et leur retentissement, de rechercher des antécédents familiaux de nystagmus ou de mauvaise vision et de réaliser un arbre généalogique. L'acuité visuelle a été mesurée avec le test des E de Snellen. Les caractères du nystagmus ont été notés. Les patients ont eu une étude de la réfraction et une kératométrie automatique. Ils ont bénéficié d'un examen en lampe à fente, d'un examen du fond d'œil et d'un examen en auto-fluorescence.

La vision des couleurs a été étudiée chez les six patients. Cet examen comprenait dans tous les cas une lecture des planches pseudo isochromatiques d'Ishihara et un test Farnsworth-100 HUE qui a été réalisé œil par œil. Il n'a été retenu que le résultat du second œil pour limiter les erreurs pouvant être dues à l'apprentissage.

Concernant les ERG, nous avons utilisé le protocole défini par l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) avec un appareillage Metrovision. Les images de la macula en Spectral Domain OCT ont été réalisées grâce à l'appareil Topcon 2000. C'est un appareil d'OCT en mode spectral domain ayant une longueur d'onde de 840 nm permettant la réalisation de 27 000 A scans/s et une résolution longitudinale de 5–6 µm. Un balayage en trois dimensions

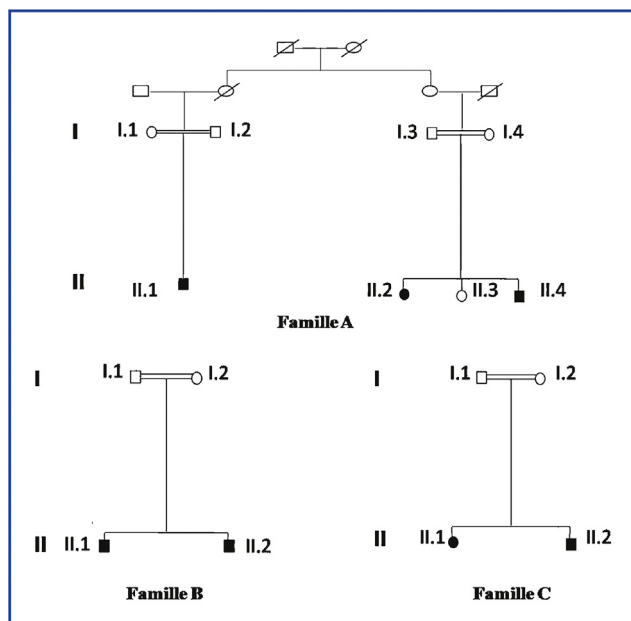


Figure 1. Arbres généalogiques des trois familles.

de la macula a été réalisé. Après consentement éclairé, tous les patients ont bénéficié d'un prélèvement sanguin avec extraction de l'ADN pour une étude génétique qui sera réalisée ultérieurement.

Résultats

L'âge des patients variait de 12 à 20 ans avec une moyenne d'âge de 16 ans. Tous les six répondaient aux critères de l'achromatopsie complète et présentaient un tableau clinique similaire (Tableau 1).

Le principal motif de consultation était l'amblyopie bilatérale avec nystagmus congénital. Ces patients appartenaient à trois familles tunisiennes consanguines et récessives.

La première famille A comportait trois patients atteints ; un frère et une sœur respectivement âgés de 12 et de 17 ans ainsi qu'un nourrisson apparenté âgé de 18 mois. Ce dernier présentait également un nystagmus congénital et un ERG altéré mais il a été exclu de cette étude devant la difficulté de réaliser une OCT à cet âge.

La deuxième famille B présentait deux patients atteints appartenant à la même fratrie et respectivement âgés de 13 et de 20 ans et enfin la troisième famille C présentait également un frère et une sœur atteints et respectivement âgés de 15 ans et de 20 ans (Fig. 1).

Le nystagmus a été retrouvé chez tous les patients. C'était un nystagmus congénital rapide, pendulaire et horizontal. La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) moyenne était de 2/10 de loin. L'acuité de près était en moyenne de Parinaud 5 à 30 cm. Une photophobie intense existait chez tous les patients. Une amétropie était retrouvée chez 2 patients sur 7. Il s'agissait d'une hypermétropie (Tableau 1). L'examen du fond d'œil était normal chez tous les patients. L'examen en auto-fluorescence, réalisé chez 6 patients, a retrouvé un aspect hétérogène de la macula (Fig. 2).

Le test d'Ishihara a montré chez six patients une altération importante de la vision des couleurs avec des patients qui n'ont pu lire que la première planche. Le test 100-HUE, également réalisé chez ces mêmes 6 patients a montré une absence complète du sens chromatique (Fig. 3).

Chez tous ces patients y compris le nourrisson de la famille A, l'ERG était caractéristique de l'achromatopsie complète avec des tracés plats en composante photopique et normaux en composante scotopique signifiant ainsi une atteinte sévère de la fonction des cônes (Fig. 4).

Le tableau clinique ainsi que l'ERG et la vision des couleurs ont permis de retenir le diagnostic d'achromatopsie congénitale complète. L'examen ophtalmologique était normal chez les autres membres examinés.

L'examen SD-OCT a montré chez tous les patients un aspect très particulier de la macula (Fig. 5) caractérisé par :

- une disparition brutale et totale, en « bloc » de la ligne de jonction entre articles internes et articles externes des photorécepteurs (SI/SE) dans toute l'aire maculaire avec création d'un espace optiquement vide en rétine externe ;
- un amincissement de la macula au dépend de la couche des photorécepteurs avec une épaisseur moyenne de la rétine foveolaire et parafovéolaire de 208 μm ;
- une hyper-réflexivité de la membrane limitante externe ;
- une préservation de la couche de l'épithélium pigmentaire rétinien qui présentait une hyper-réflexivité continue et homogène ;
- qu'au fort grossissement, il existait parfois des points hyper-réflexifs dans l'espace optiquement vide.

Chez tous les patients atteints, cet aspect était bilatéral et symétrique aux deux yeux. Il n'était pas retrouvé chez les autres membres de la famille cliniquement sains.

Discussion

Dans l'achromatopsie congénitale, le nystagmus est le premier signe d'appel chez le bébé [11]. Il apparaît, comme les autres nystagmus sensoriels congénitaux, entre l'âge de 2 et 4 mois. Il s'agit typiquement d'un nystagmus pendulaire, rapide, horizontal ou horizonto-rotatoire [12]. Ce nystagmus a tendance à diminuer avec l'âge et même souvent à disparaître. Ceci peut être une cause de diagnostic tardif devant une amblyopie bilatérale à l'âge scolaire [7]. Dans notre série, le diagnostic d'achromatopsie a été fait dans le cadre du bilan étiologique d'un nystagmus congénital associé à une amblyopie sévère bilatérale ; celui-ci a été donc retrouvé chez tous les patients.

L'acuité visuelle est réduite dans l'achromatopsie d'origine rétinienne. Dans l'achromatopsie complète avec amblyopie, elle est de l'ordre de 1/10. Dans les formes incomplètes, elle est souvent meilleure aux environs de 3/10. Elle est améliorée quand le niveau d'illumination diminue. Les valeurs d'acuité visuelle obtenues chez nos patients étaient de 2/10. La photophobie est un symptôme fréquent, toutefois c'est un motif rare de consultation pourtant elle est retrouvée à l'interrogatoire chez tous les patients. Du fait de la saturation des bâtonnets et de la malformation des cônes, les patients présentent une aversion pour la lumière aux intensités lumineuses moyennes ou élevées. La photophobie est très évocatrice de l'achromatopsie

Tableau 1 Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints étudiés.

Patients/sexe	Âge au premier examen	Âge de début	Nystagmus congénital	Photophobie	Acuité visuelle corrigée	Vision des couleurs 100 HUE	FO	Auto-fluorescence
<i>Famille A</i>								
II.2/F	17 ans	Naissance	+	+	2/10 ODG	Absence totale du sens chromatique	Normal	Hétérogénéité de l'auto-fluorescence maculaire
II.4/M	12 ans	Naissance	+	+	2/10 ODG	Absence totale du sens chromatique	Normal	Hétérogénéité de l'auto-fluorescence maculaire
<i>Famille B</i>								
II.1/M	20 ans	Naissance	+	+	2/10 ODG	Absence totale du sens chromatique	Normal	Hétérogénéité de l'auto-fluorescence maculaire
II.2/M	15 ans	Naissance	+	+	2/10 ODG	Absence totale du sens chromatique	Normal	Hétérogénéité de l'auto-fluorescence maculaire
<i>Famille C</i>								
II.1/F	20 ans	Naissance	+	+	2/10 ODG	Absence totale du sens chromatique	Normal	Hétérogénéité de l'auto-fluorescence maculaire
II.2/M	13 ans	Naissance	+	+	2/10 ODG	Absence totale du sens chromatique	Normal	Hétérogénéité de l'auto-fluorescence maculaire

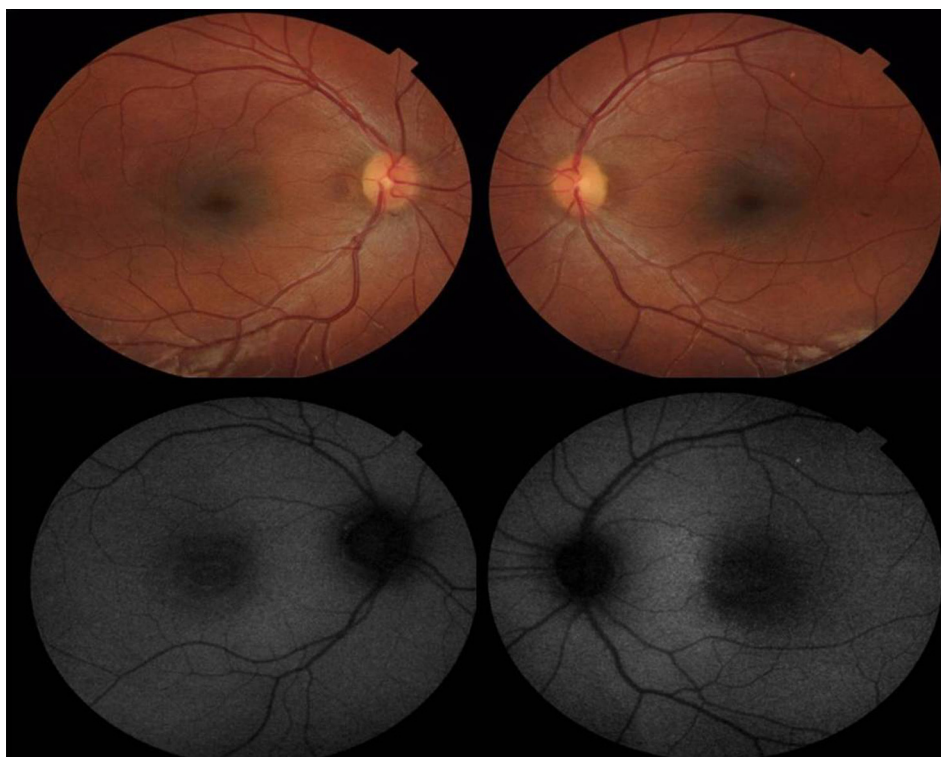


Figure 2. FO normal et hétérogénéité de l'auto-fluorescence maculaire aux deux yeux.

chez un enfant nystagmique, Elle n'est pas pathognomonique et a aussi été décrite dans l'amaurose congénitale de Leber [13]. Le déficit en vision colorée est un symptôme fondamental qui paradoxalement n'est pas un motif de consultation. Les tests de vision des couleurs actuellement utilisés en clinique permettent de différencier les différentes formes de dyschromatopsies. Ils ont l'inconvénient de ne pas être réalisables chez le jeune enfant. Le premier test qui apporte des renseignements chez l'enfant est l'album pseudo isochromatique pour enfant, puis le New Color Test, et dès l'âge de 6 à 8 ans, l'équation de Rayleigh et de Moreland [14,15]. Dans notre étude, l'examen de la vision des

couleurs a été fait pour diagnostiquer et pour confirmer l'achromatopsie grâce à la réalisation du test pseudo isochromatique d'Ishihara puis du test Farnsworth-100 HUE qui a montré une disparition totale du sens chromatique avec un classement impossible des pions.

Le fond d'œil au cours de l'achromatopsie congénitale complète est normal [5] comme c'est le cas pour tous nos patients.

L'ERG est actuellement le seul examen qui permet un diagnostic précoce d'achromatopsie en clinique. Classiquement chez l'achromate, les composantes scotopiques (onde b2) de l'ERG sont normales alors que les

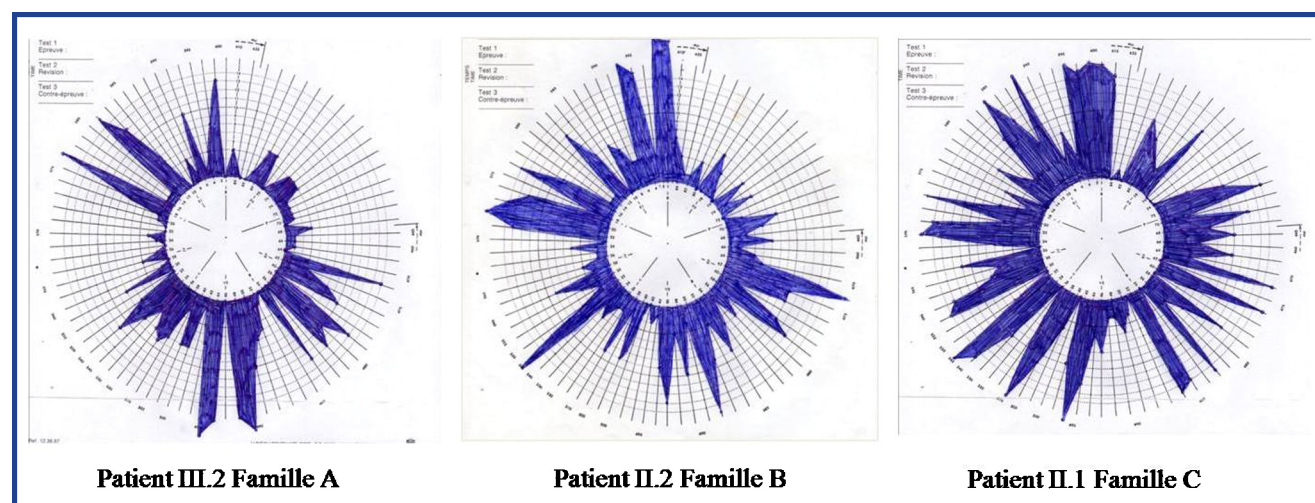


Figure 3. Test Farnsworth-100 Hue : absence totale du sens chromatique.

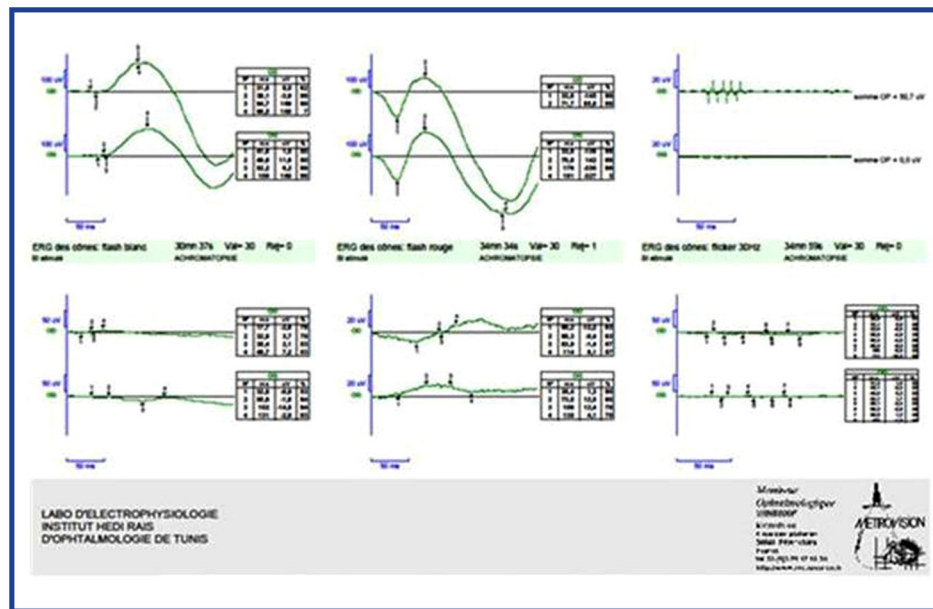


Figure 4. ERG plat en photopique et normal en scotopique.

composantes photopiques (onde a photopique, onde b1) ne sont pas détectables. Lorsqu'une composante photopique est détectable, le diagnostic d'achromatopsie incomplète est plus probable [4]. Tous les patients de notre série répondaient aux critères de l'achromatopsie complète. L'auto-fluorescence au cours de l'achromatopsie a trouvé chez nos patients une hétérogénéité de l'auto-fluorescence maculaire. Dans la littérature, l'aspect de la macula en *time domain* ne montrait pas de signes particuliers mis à part un amincissement de la macula dans quelques cas [16].

Thiadens et al. en 2011 ont étudié les images en SD-OCT de 40 patients présentant une achromatopsie congénitale et dont la tranche d'âge variait de 4 à 70 ans et dont les mutations causales ont été mises en évidence au niveau des gènes *CNGB3*, *CNGA3* et *PDE6C*. Ils ont conclu à un amincissement fovéolaire chez tous les patients avec une atrophie de la couche des photorécepteurs chez les patients âgés de moins de 8 ans. Un aspect similaire à celui décrit dans ce travail avec une cavité optiquement vide en rétine externe à été décrit chez 24 patients (64% des cas) âgés tous de plus de 10 ans. Des interruptions de la couche de l'épithélium pigmentaire rétinien et parfois une atrophie de toutes les couches rétinienne maculaires ont été retrouvées chez des patients âgés de plus de 40 ans. Les auteurs concluent que l'achromatopsie congénitale, contrairement à ce qu'il a été

classique de considérer, n'est pas une atteinte maculaire stationnaire. Il s'agit d'une maladie évolutive dans le temps avec aspect âge-dépendant et non gène-dépendant [17].

En 2011, lors d'une étude faite à l'OCT en haute résolution de la macula sur 26 yeux de 13 patients atteints d'achromatopsie, Thomas M.-G. et al. ont décrit une zone hypo réfléchive en rétine externe associée à une interruption de la ligne de jonction entre articles internes et articles externes des photorécepteurs (SI/SE) chez 7 patients et un aspect d'hypoplasie fovéolaire chez 9 patients [18].

Genead M.-A. et al., la même année, ont rapporté une série de 12 patients présentant une achromatopsie et qui ont bénéficié d'un examen OCT, d'un ERG standard, d'une vision des couleurs et d'une micropérimétrie. L'aspect que nous décrivons dans ce travail n'a été retrouvé que chez 7 patients. Chez les autres patients, les auteurs ont décrit des atrophies maculaires et des interruptions de la ligne de jonction entre articles internes et externes des photorécepteurs. Ces aspects ont été corrélés à la micropérimétrie. Les auteurs concluent à l'importance de la réalisation de cette corrélation structure/fonction dans la sélection des candidats à une éventuelle thérapie génique [19].

L'aspect typique que nous avons retrouvé chez nos 6 patients appartenant à 3 familles différentes n'est pas pathognomonique de l'achromatopsie congénitale totale. En

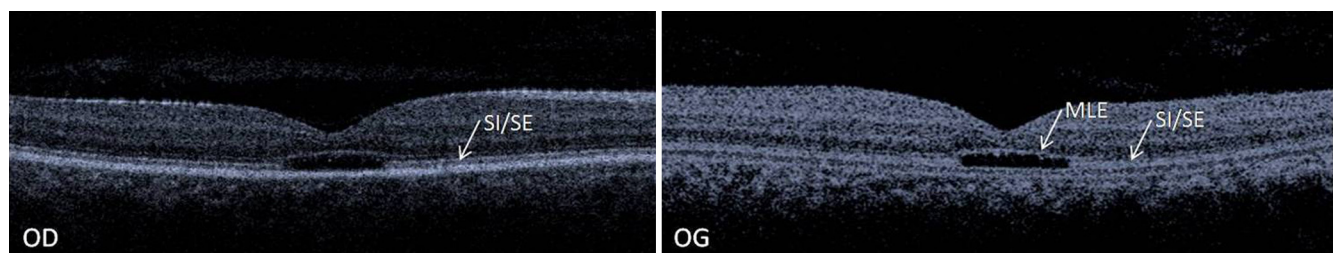


Figure 5. Coupes horizontales en SD-OCT passant par la fovéola de la patiente II.2 de la famille A avec disparition totale de la ligne de jonction SI/SE aux deux yeux et espace optiquement vide en rétine externe.

effet, un aspect similaire a été aussi décrit dans d'autres atteintes et en particulier au cours de la maculopathie solaire où l'atteinte ne touchait pas toute la macula mais la région fovéolaire réalisant ainsi un aspect de pseudo-trou en rétine externe. De même, il est décrit chez ces patients après grossissement des images des points hyper-réfléctifs dans l'espace optiquement vide [18,20,21].

Conclusion

Le tableau clinique typique associé à l'atteinte complète de la vision des couleurs et l'ERG permet de faire le diagnostic d'achromatopsie complète. Le diagnostic précoce est indispensable pour proposer à l'enfant une certaine éducation (ne pas utiliser de codages colorés : encres, craies), un appareillage spécial (système microscopique, bas niveau d'éclairage), une scolarité adaptée, et pour signaler le plus tôt possible aux parents le risque de récurrence dans la fratrie. Ce travail montre que l'absence de la ligne de jonction entre articles internes et articles externes des photorécepteurs au niveau de la macula en OCT est caractéristique de l'achromatopsie congénitale complète. Cet examen pourra être d'un apport dans le diagnostic positif de la maladie lorsqu'il est corrélé à la clinique. La réalisation d'une corrélation aspect/fonction pourrait permettre dans l'avenir la sélection des éventuels candidats à la thérapie génique actuellement en cours d'expérimentation. Il serait donc intéressant de pouvoir suivre nos patients dans le temps afin de pouvoir confirmer ces théories.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

- [1] Krill AE. The electroretinogram in congenital colour vision defects. The clinical value of electroretinography. Et Ghent; 1966. p. 205–14.
- [2] Sharpe LT, Nordby K. The photoreceptors in the achromat. In: Hess RF, Sharpe LT, Nordby K, editors. Night vision. London: Cambridge University Press; 1990. p. 303–16.
- [3] François J, Verriest G, de Rouck A. L'achromatopsie congénitale. Doc Ophthalmol 1995;9:338–424.
- [4] Defoort-Dhellemmes AS, Lebrun T, Arndt CF, Bouvet-Drumare I, Guilbert F, Puech B, et al. Achromatopsie congénitale : intérêt de l'électrorétinogramme pour le diagnostic précoce. J Fr Ophtalmol 2004;27:143–8.
- [5] Blackwell HR, Blackwell OM. Rod and Cone receptor mechanisms in typical and atypical congenital achromatopsia. Vision Res 1961;1:62–107.
- [6] Ouechtati F, Merdassi A, Bouyacoub Y, LARGUECHE L, Derouiche K, Ouragini H, et al. Clinical and genetic investigation of a large Tunisian family with complete achromatopsia: identification of a new nonsense mutation in GNAT2 gene. J Hum Genet 2011;56:22–8.
- [7] Dolfus H, Dufier JL. Œil et génétique : vision des couleurs et pathologie génétique. Rapport de la Société française d'ophtalmologie; 2005. p. 240–1.
- [8] Lanthony PH. Contribution au diagnostic clinique de l'achromatopsie congénitale. Bull Soc Ophtamol Fr 1973;73:409–13.
- [9] Carvalho LS, Xu J, Pearson RA, Smith AJ, Bainbridge JW, Morris LM, et al. Long-term and age-dependent restoration of visual function in a mouse model of CNGB3-associated achromatopsia following gene therapy. Hum Mol Genet 2011;20:3161–75.
- [10] Lumbroso B, Rispoli M. Guide to interpreting spectral domain optical coherence tomography. JP Medical Ltd; 2011.
- [11] Hansen E. Clinical aspects of achromatopsia. In: Hess RF, Sharpe LT, Nordby K, editors. Night vision. London: Cambridge University Press; 1990. p. 316–34.
- [12] Gottlob I, Reinecke RD. Eye and head movements in patients with achromatopsia. Graefes Arch Clin Exp ophthalmol 1994;232:392–401.
- [13] Traboulsi EI, Maumenee IH. Photoaversion in Leber's congenital amaurosis. Ophthalmic Genet 1995;16:27–30.
- [14] Lanthony PH. Le new color test. Bull Soc Ophthalmol Fr 1975;75:51–6.
- [15] Roth A. La vision des F couleurs. In: Exploration de la fonction visuelle. Paris: Risse JF; 1999. p. 368–94.
- [16] Barthelmes D, Sutter FK, Kurz-Levin MM, Bosch MM, Helbig H, Niemeyer G, et al. Quantitative analysis of OCT characteristics in patients with achromatopsia and blue-cone monochromatism. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:1161–6.
- [17] Thiadens AA, Somervuo V, van den Born LI, Roosing S, van Schooneveld MJ, Kuijpers RW, et al. Progressive loss of cones in achromatopsia: an imaging study using spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:5952–7.
- [18] Thomas MG, Kumar A, Kohl S, Proudlock FA, Gottlob I. High-resolution in vivo imaging in achromatopsia. Ophthalmology 2011;118:882–7.
- [19] Genead MA, Fishman GA, Rha J, Dubis AM, Bonci DM, Dubra A, et al. Photoreceptor structure and function in patients with congenital achromatopsia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:7298–308.
- [20] Comander J, Gardiner M, Loewenstein J. High-resolution optical coherence tomography findings in solar maculopathy and the differential diagnosis of outer retinal holes. Am J Ophthalmol 2011;152:413–9.
- [21] Symons RCA, Mainster MA, Goldberg MF. Solar maculopathy in a young child. Br J Ophthalmol 2010;94:1258–9, 1269.