

Dystrophies maculaires de l'adulte à connaître

RÉSUMÉ: Les dystrophies maculaires héréditaires (DMH) sont un groupe de maculopathies très hétérogènes cliniquement et génétiquement, à l'origine d'une baisse visuelle centrale bilatérale plus ou moins sévère. Elles peuvent se révéler dans l'enfance mais aussi à l'âge adulte, ce qui mène parfois à des diagnostics erronés. L'imagerie multimodale rétinienne, notamment l'OCT maculaire couplé à l'autofluorescence en lumière bleue, est désormais incontournable pour établir un phénotype précis et guider le diagnostic génétique moléculaire de certitude.

À l'ère des nouvelles approches thérapeutiques pour les dystrophies rétinienne héréditaires, une meilleure connaissance des DMH est essentielle, notamment chez l'adulte, afin de les détecter en consultation et de pouvoir offrir au patient un conseil génétique et une prise en charge adaptée aux maladies rares.

→ E. BOULANGER-SCEMAMA

Fondation A. de Rothschild,
Centre médical Argentine, PARIS.

■ Définition

Une maculopathie, quelle qu'en soit la cause, est une dysfonction isolée de la région maculaire confirmée par un test spécifique de la fonction maculaire (ERG multifocal ou ERG pattern), sous condition que la fonction rétinienne globale (ERG global dit "grand champ") soit normale. Cette dysfonction est le plus souvent corrélée à des anomalies structurelles de la région maculaire identifiables en imagerie rétinienne multimodale, à l'origine d'un syndrome maculaire associant une baisse d'acuité visuelle centrale prédominant de près, une dyschromatopsie, des métamorphopsies et un scotome central en péri-métrie. Il n'existe classiquement pas de photophobie ni d'héméralopie (à différencier des troubles d'adaptation aux changements de luminosité) et le champ visuel périphérique est respecté.

■ Quand évoquer une maculopathie d'origine génétique chez l'adulte ?

Une dystrophie maculaire héréditaire (DMH) doit être évoquée devant :

- un âge de début des symptômes avant 50 ans ;
- une atteinte maculaire bilatérale concomitante et symétrique ;
- une histoire familiale évocatrice de dystrophie rétinienne ;
- après exclusion d'une cause toxique (antipaludéens de synthèse, tamoxifène, pentosan sodique...), inflammatoire ou dégénérative.

Le couple OCT maculaire et autofluorescence en lumière bleue (BAF) est indispensable pour établir un phénotype précis et orienter correctement le diagnostic moléculaire génétique. Il n'existe plus d'indication à réaliser une angiographie en première intention, sauf en cas d'hésitation diagnostique avec une pathologie inflammatoire. En cas de suspicion de complication

néovasculaire, l'OCT-angiographie (OCT-A) est désormais l'examen de référence (fig. 1).

■ Maculopathies avec dépôts hyperautofluorescents (fig. 2)

1. Dystrophie maculaire de Stargardt de l'adulte (fig. 2A)

La dystrophie maculaire de Stargardt est la cause la plus fréquente de DMH (prévalence de 1/8 000 à 1/10 000) [1]. L'autofluorescence est caractérisée par une hypoautofluorescence maculaire entourée de taches flavimaculées (*flecks*) hyperautofluorescentes correspondant à des dépôts de lipofuscine au sein et en avant de l'épithélium pigmentaire (EPR). La distribution des dépôts est variable, limitée à la région maculaire, ou plus diffuse dans la forme *fundus flavimaculatus* rapportée par Franceschetti en 1963. L'épargne de l'autofluorescence péripapillaire est très évocatrice de la maladie de Stargardt [2].

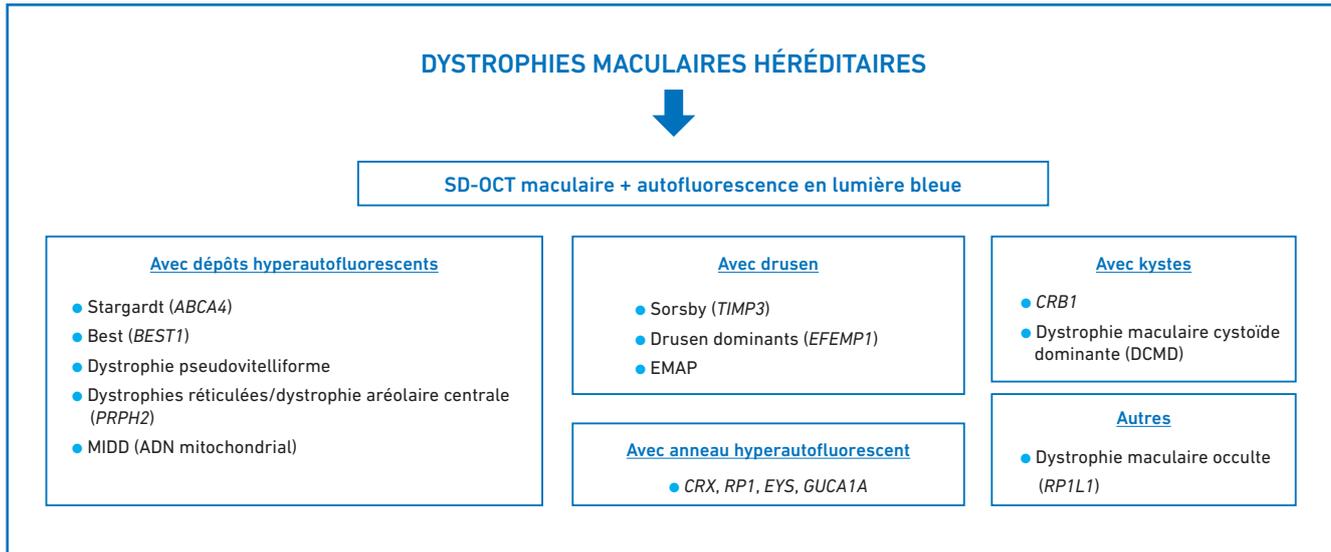


Fig. 1 : Arbre décisionnel diagnostique des dystrophies maculaires héréditaires selon le phénotype observé en OCT maculaire Spectral-Domain et autofluorescence en lumière bleue.

Contrairement à la forme juvénile classique caractérisée par une atteinte fovéale précoce avec baisse d'acuité visuelle centrale sévère et rapide, la dystrophie maculaire de Stargardt se manifeste à l'âge adulte par une périphéropathie épargnant longtemps l'acuité visuelle centrale. Elle associe une maculopathie en "œil de bœuf" à des dépôts hyperautofluorescents et une épargne fovéale des couches externes des photorécepteurs en OCT maculaire.

La transmission est autosomale récessive (AR) secondaire à une mutation homozygote ou hétérozygote composite sur le gène *ABCA4*, qui code pour une protéine transmembranaire impliquée dans le transport des dérivés de la vitamine A, essentielle au cycle visuel. Il existe des phénotypes rares dites "pseudo-Stargardt" de transmission autosomale dominante (AD) liées aux gènes *ELOVL4* et *PROM1* [1].

2. Dystrophie maculaire de Best (fig. 2B)

La dystrophie maculaire de Best est la deuxième cause la plus fréquente de DMH, secondaire à une mutation sur le gène *BEST1* de transmission AD, également impliqué dans la dystrophie

pseudovitelliforme de l'adulte (AFVD), les bestrophinopathies récessives, l'ADVIRC (*autosomal dominant vitreo-retinopathopathy*) et la rétinite pigmentaire (RP).

L'autofluorescence révèle typiquement un dépôt central vitelliforme hyperautofluorescent se fragmentant progressivement au cours du temps et évoluant vers l'atrophie maculaire et la fibrose, à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle. Une autre circonstance de découverte classique est la complication néovasculaire confirmée par l'OCT-A.

Bien que typiquement diagnostiquée chez l'enfant ou l'adolescent, la maladie de Best est caractérisée par une grande variabilité phénotypique pouvant aboutir à des diagnostics plus tardifs à l'âge adulte, avec des atteintes asymétriques voire strictement unilatérales.

Un phénotype vitelliforme similaire à celui de la maladie de Best peut être observé chez des patients porteurs de variants pathogènes sur les gènes *PRPH2*, *IMPG1* et *IMPG2* [1]. Cependant, l'électrooculogramme (EOG) permet de faire la distinction et de confirmer le diagnostic de DMH liée au gène *BEST1* en

révélant un effondrement quasi constant du rapport *light peak/dark trough*, tandis que l'ERG global est conservé.

3. Dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte (fig. 2C)

L'AFVD est caractérisée par une lésion vitelliforme rétrofovéale hyperautofluorescente de petite taille, bilatérale et relativement symétrique, typiquement "en dôme" en OCT maculaire. Celle-ci évolue progressivement vers une atrophie des couches externes des photorécepteurs et de l'EPR sous-jacent à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle.

Contrairement à la maladie de Best, le diagnostic d'AFVD est plus tardif, après l'âge de 40 ans, et l'EOG est classiquement normal. Il s'agit dans la grande majorité des cas de formes sporadiques. Une minorité de patients révèlent des mutations sur les gènes *PRPH2*, *BEST1*, *IMPG1* ou *IMPG2* [3].

4. Dystrophies réticulées (fig. 2D)

Il s'agit d'un groupe hétérogène de DMH secondaires à des mutations sur le gène *PRPH2* de transmission AD,

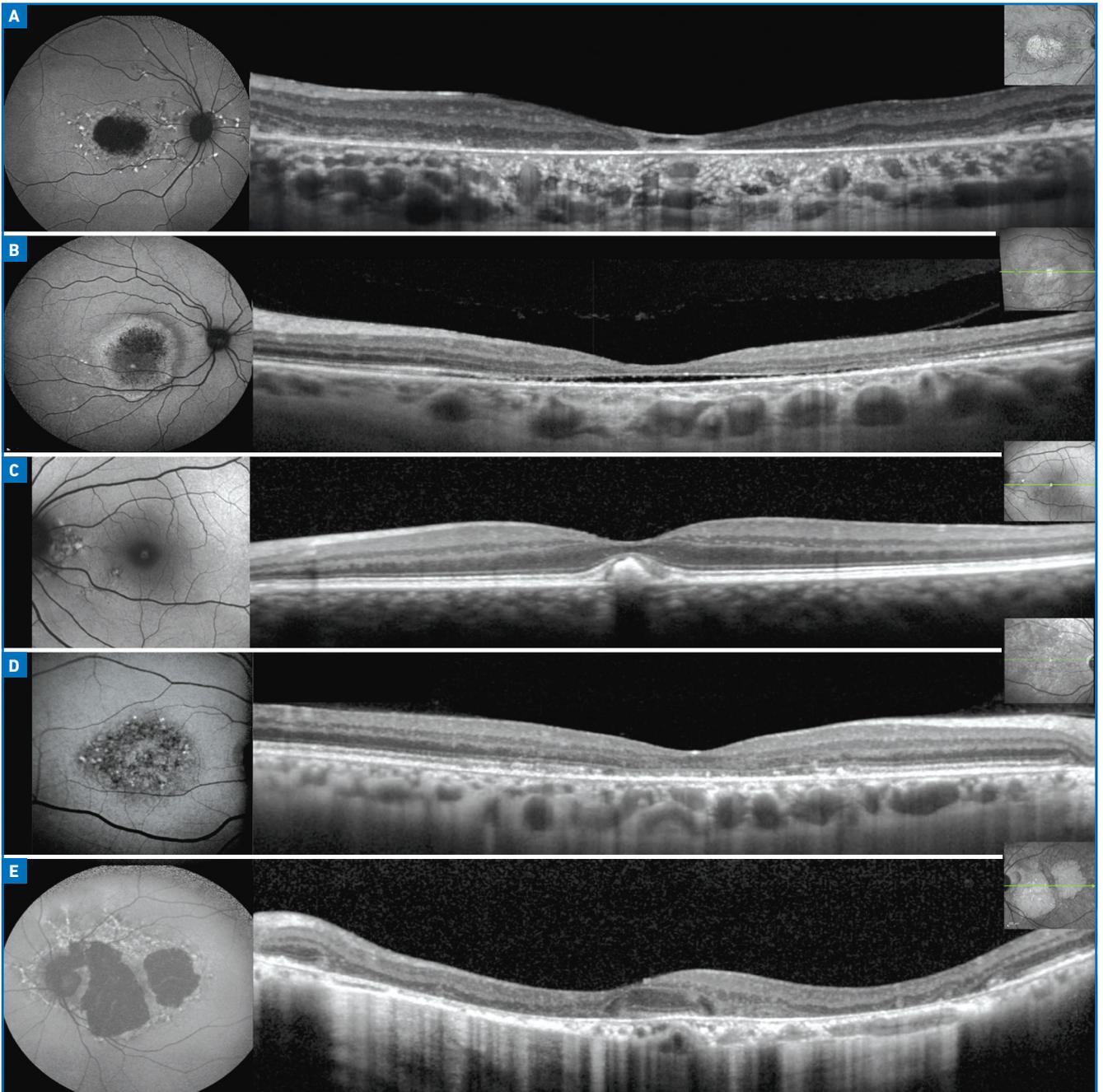


Fig. 2 : Maculopathies héréditaires avec dépôts hyperautofluorescents. **A :** dystrophie maculaire de Stargardt (*ABCA4*). Hypoautofluorescence maculaire entourée de taches flavimaculées hyperautofluorescentes visibles en avant de l'épithélium pigmentaire en SD-OCT et épargnant la région péripapillaire. Il persiste une minime épargne rétrofovéolaire des couches externes des photorécepteurs caractéristique du Stargardt de l'adulte (périfovéopathie). **B :** dystrophie maculaire de Best (*BEST1*). Chez l'adulte, le dépôt vitelliforme s'est classiquement fragmenté et a laissé place à une plage plus ou moins hyperautofluorescente selon le degré d'atrophie de l'épithélium pigmentaire sous-jacent. Le SD-OCT maculaire révèle un aspect de "pseudo-DSR" hyporéfléctif témoignant d'une disparition de la zone d'interdigitation et de la ligne ellipsoïde, tandis que la membrane limitante externe est respectée. **C :** dystrophie pseudovitelliforme. Lésion vitelliforme rétrofovéale hyperautofluorescente de petite taille typiquement "en dôme" en SD-OCT maculaire. On peut noter la présence de dépôts hyperautofluorescents péripapillaires fréquemment observés dans les dystrophies réticulées. **D :** dystrophie aréolaire centrale (*PRPH2*). Aspect granulaire de l'autofluorescence associant taches hypo- et hyperautofluorescentes très évocateur d'une atteinte liée au gène *PRPH2*. Le SD-OCT maculaire montre une fragmentation des couches hyperréfléctives externes pouvant progressivement évoluer vers une vaste plage atrophique de l'épithélium pigmentaire maculaire. **E :** *Maternally Inherited Diabetes and Deafness (MIDD)*. Hypoautofluorescence maculaire en patches confluents cernée par des dépôts hyperautofluorescents d'aspect réticulé. L'atrophie maculaire est similaire à celle de la DMLA avec une épargne fovéale initiale et des pseudo-tubulations visibles en SD-OCT maculaire.

typiquement découvertes au fond d'œil vers l'âge de 40-50 ans. L'aspect de l'auto-fluorescence est variable selon la distribution des dépôts visibles en avant de l'EPR en OCT maculaire : réticulé, "en aile de papillon", granulaire ou *speckled autofluorescence*. Dans les phénotypes les plus sévères de "dystrophie aréolaire centrale", les dépôts laissent progressivement place à une atrophie de la région maculaire.

5. MIDD (fig. 2E)

Devant toute maculopathie atrophique associée à des dépôts d'aspect réticulé, il convient de rechercher un diabète et une surdité associés, en faveur du diagnostic de MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*). La transmission familiale est maternelle *via* l'ADN mitochondrial.

L'intérêt diagnostique est pronostique en permettant le dépistage, la prévention et le traitement des comorbidités associées : myopathie et cardiomyopathie, atteinte rénale, manifestations neurologiques et psychiatriques [4].

Maculopathies avec drusen

(fig. 3)

1. Dystrophie maculaire de Sorsby (fig. 3A)

La maladie de Sorsby est caractérisée par des dépôts drusénoïdes prédominant le long des arcades temporales chez l'adulte de moins de 50 ans, associés à un épaississement de la membrane de Bruch en OCT maculaire. Au stade précoce, le patient peut présenter des difficultés isolées

d'adaptation aux changements de luminosité. Après 50 ans, l'évolution atrophique et/ou néovasculaire est à l'origine d'une baisse visuelle sévère et rapide.

La transmission est AD et associée au gène *TIMP3*, qui code pour une protéine régulatrice essentielle au renouvellement de la matrice extracellulaire (MEC) [5].

2. Drusen dominants ou *Malattia Leventinese* (fig. 3B)

Contrairement à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), les drusen dominants sont hyperautofluorescents, englobent la tête du nerf optique et leur disposition radiaire "peignée" dans la région temporo-maculaire est très caractéristique. L'OCT maculaire révèle un

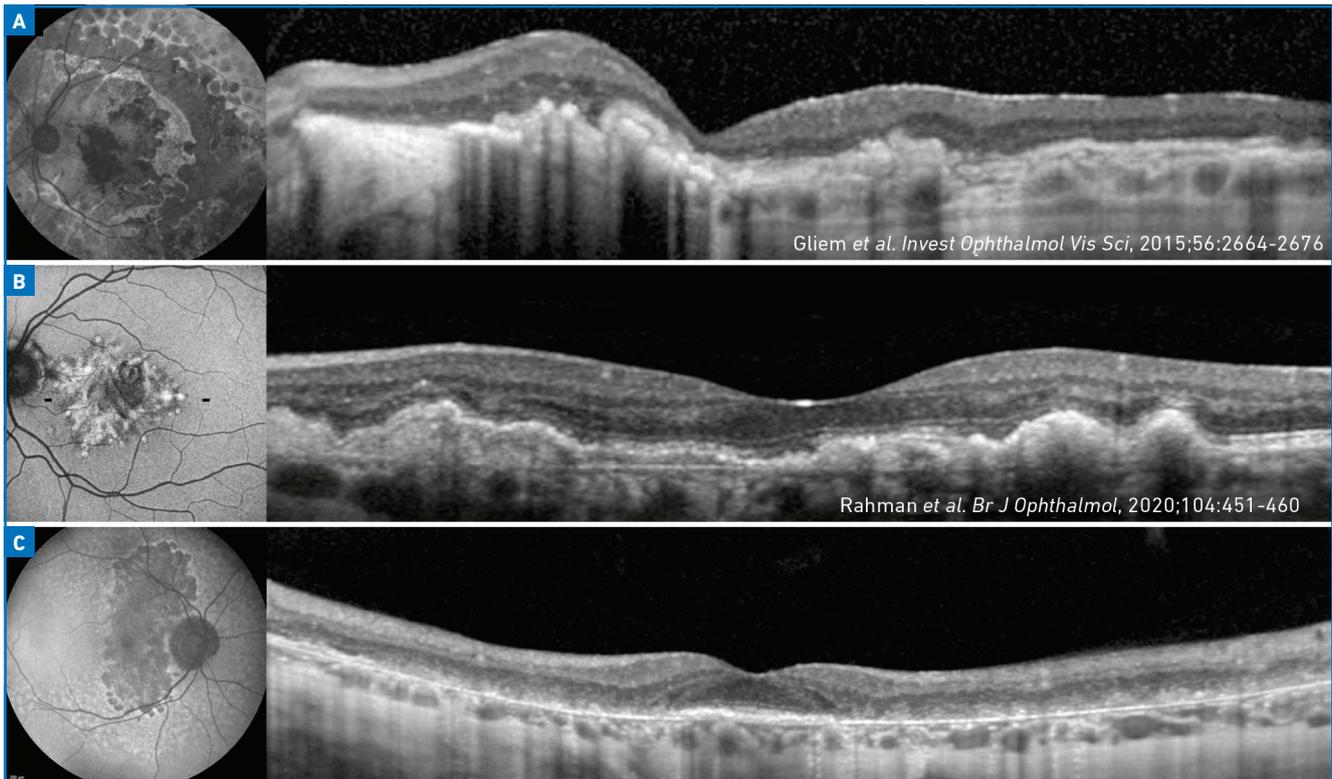


Fig. 3 : Maculopathies héréditaires avec drusen. **A :** dystrophie maculaire de Sorsby (*TIMP3*). Atteinte sévère avec atrophie choriorétinienne extensive maculaire et périphérique visible en hypoauto-fluorescence. En SD-OCT, lésion maculaire hyper-réfléctive pré-épithéliale correspondant à l'évolution fibrotique d'une cicatrice néovasculaire. **B :** drusen dominants (*EFEMP1*). Drusen maculaires typiquement hyperautofluorescents par opposition aux drusen de la DMLA. L'OCT maculaire montre un épaississement majeur hyper-réfléctif du complexe épithélium pigmentaire-membrane de Bruch, caractéristique de la maladie. **C :** *Extensive Macular Atrophy with Pseudo-drusen (EMAP)*. Hypoauto-fluorescence du grand axe vertical pathognomonique de l'EMAP avec aspect "cérébroïde" le long des arcades temporales révélateur de pseudo-drusen réticulés. L'épargne fovéale visible en SD-OCT chez ce patient est fugace du fait d'une évolution atrophique rapidement progressive, conduisant à un pronostic visuel plus sévère que dans la DMLA classique.

POINTS FORTS

- Une maculopathie est caractérisée, quelle que soit sa cause, par des anomalies structurelles de la région maculaire corrélées à une dysfonction maculaire objectivée par un test de la fonction maculaire, tandis que la fonction rétinienne globale est normale.
- La présence de drusen ne doit pas systématiquement conduire au diagnostic de DMLA, notamment si l'âge est inférieur à 50 ans et qu'il existe une "histoire familiale" de DMLA.
- Les dépôts maculaires hyperautofluorescents en autofluorescence en lumière bleue sont très évocateurs de DMH, par opposition aux drusen de la DMLA qui sont peu autofluorescents. Les kystes maculaires des DMH sont rares et silencieux en angiographie à la fluorescéine, contrairement aux logettes d'œdème cystoïde observées dans la DMLA exsudative ou l'œdème maculaire diabétique.
- La maculopathie occulte est un diagnostic d'élimination caractérisé par une dysfonction maculaire bilatérale isolée et des altérations discrètes centrales des couches externes des photorécepteurs, tandis que le fond d'œil et l'autofluorescence sont d'aspect normal.
- La génétique des DMH est très hétérogène et peut être explorée par des panels de séquençage nouvelle génération ciblant les gènes connus de maculopathies. La grande majorité des cas révèle une transmission autosomale dominante avec un risque de transmission à la descendance de 50 %.

épaississement majeur hyperréfléctif du complexe EPR-membrane de Bruch. La baisse visuelle est secondaire à l'évolution atrophique ou, plus rarement, néovasculaire avec une grande variabilité phénotypique intra- et interfamiliale.

La transmission AD est associée au gène *EFEMP1* qui code pour une protéine de la MEC de la famille des fibulines [6].

3. EMAP (fig. 3C)

L'EMAP (*Extensive Macular Atrophy with Pseudo-drusen*) est une forme frontière de DMLA caractérisée par une atrophie maculaire de grand axe vertical, des pseudodrusen réticulés et une dégénérescence périphérique pavimenteuse chez des patients d'origine française nés autour de l'année 1948. Contrairement à la DMLA, les patients présentent des troubles d'adaptation

à l'obscurité confirmés par l'altération mixte modérée de l'ERG global, réversible après 120 minutes d'adaptation à l'obscurité pour la fonction des bâtonnets. L'évolution atrophique maculaire est très rapide et n'épargne pas la fovéa, à l'origine d'une baisse visuelle sévère dès l'âge de 50 ans. Un facteur toxique environnemental est suspecté mais non identifié sur un probable terrain de susceptibilité génétique [7].

Maculopathies avec anneau hyperautofluorescent (fig. 4)

Un anneau hyperautofluorescent maculaire bilatéral et symétrique en BAF doit faire réaliser un ERG global à la recherche d'une dystrophie mixte rétinienne généralisée (bâtonnets-cônes ou cônes-bâtonnets) ou d'une dystrophie des cônes pure. Si l'ERG global s'avère normal et après avoir éliminé toute cause toxique (notamment toxicité des anti-paludéens de synthèse), il est possible de réaliser un test génétique à la recherche de mutations sur les gènes *EYS*, *RP1*, *CRX* ou *GUCA1A* [8-11]. Ces derniers

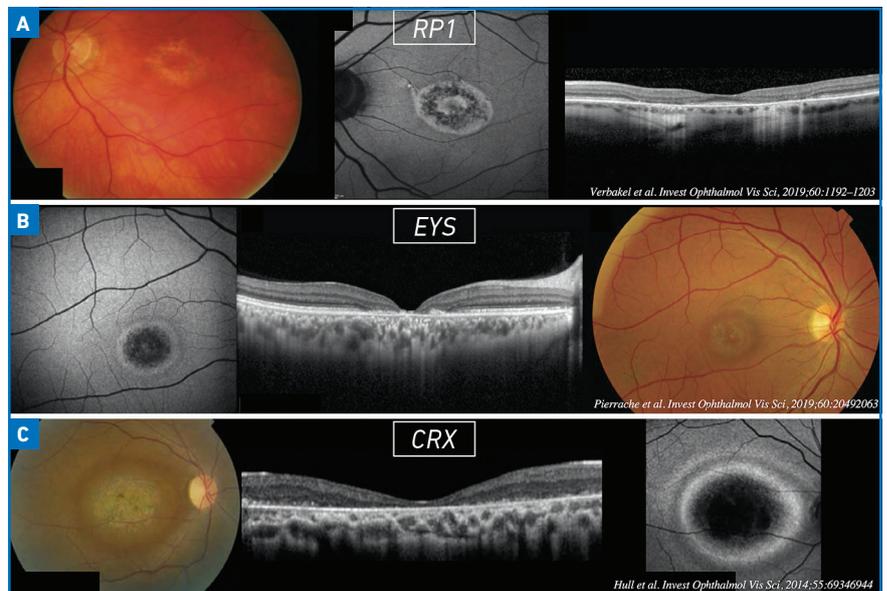


Fig. 4 : Maculopathies héréditaires avec anneau hyperautofluorescent. L'aspect d'anneau autofluorescent bilatéral et symétrique n'est pas spécifique d'une pathologie et doit faire évoquer une atteinte toxique (antipaludéens de synthèse) ou héréditaire. Si l'ERG global est conservé et en l'absence de prise de rétino toxique, il faut rechercher une maculopathie d'origine génétique, notamment liée aux gènes *RP1* (A), *EYS* (B) ou *CRX* (C).

sont classiquement impliqués dans les dystrophies mixtes bâtonnets-cônes ou cônes-bâtonnets de transmission AR ou AD, mais les données récentes de la littérature rapportent des cas de maculopathies dégénératives atrophiques bilatérales et symétriques cernées par un liseré hyperautofluorescent.

■ Maculopathies avec kystes

À l'exception de la très rare dystrophie maculaire cystoïde dominante (DMCD), les kystes des dystrophies rétiniennes n'ont pas de traduction angiographique contrairement aux logettes d'œdème maculaire cystoïde observées dans les occlusions veineuses ou le diabète, qui sont associées à une rupture de la barrière hémato-rétinienne. Ces kystes sont dans la grande majorité des cas observés dans les dystrophies rétiniennes généralisées (ERG global altéré) et sont caractéristiques de certains phénotypes cliniques : rétinosischisis lié à l'X ([XL] ERG électronégatif), bestrophinopathie récessive, syndrome d'augmentation des cônes bleus, syndrome MFRP, etc.

Les kystes des DMH sont plus rares et doivent faire évoquer une maculopathie liée au gène *CRB1*, classiquement impliqué dans les dystrophies bâtonnets-cônes ou l'amaurose congénitale de Leber de transmission AR. Les kystes maculaires de la maculopathie *CRB1* sont présents dans les couches nucléaires interne et externe et disparaissent progressivement au cours du temps pour laisser place à une atrophie rétinienne externe [12] (fig. 5).

■ Et quand on ne voit rien ? (fig. 6)

La maculopathie occulte est une entité de transmission AD décrite en 1989 par Miyake *et al.*, associée à des mutations sur le gène *RP1L1* impliqué dans la morphogénèse des photorécepteurs. Elle est caractérisée par une dysfonction maculaire bilatérale et symétrique



Fig. 5 : Maculopathie *CRB1*. **A :** au stade kystique. Hyperautofluorescence hétérogène de la région maculaire avec perte relative de l'hyoautofluorescence fovéale physiologique (**bas**). Kystes maculaires des couches nucléaires internes et externes (**haut**), d'aspect parfois microkystiques (**bas**), avec épargne des couches externes rétrofovéales des photorécepteurs. **B :** au stade atrophique. Les kystes disparaissent progressivement pour laisser place à une hypoautofluorescence maculaire reliée à la région papillaire et corrélée à une disparition diffuse des couches externes des photorécepteurs maculaires en SD-OCT.

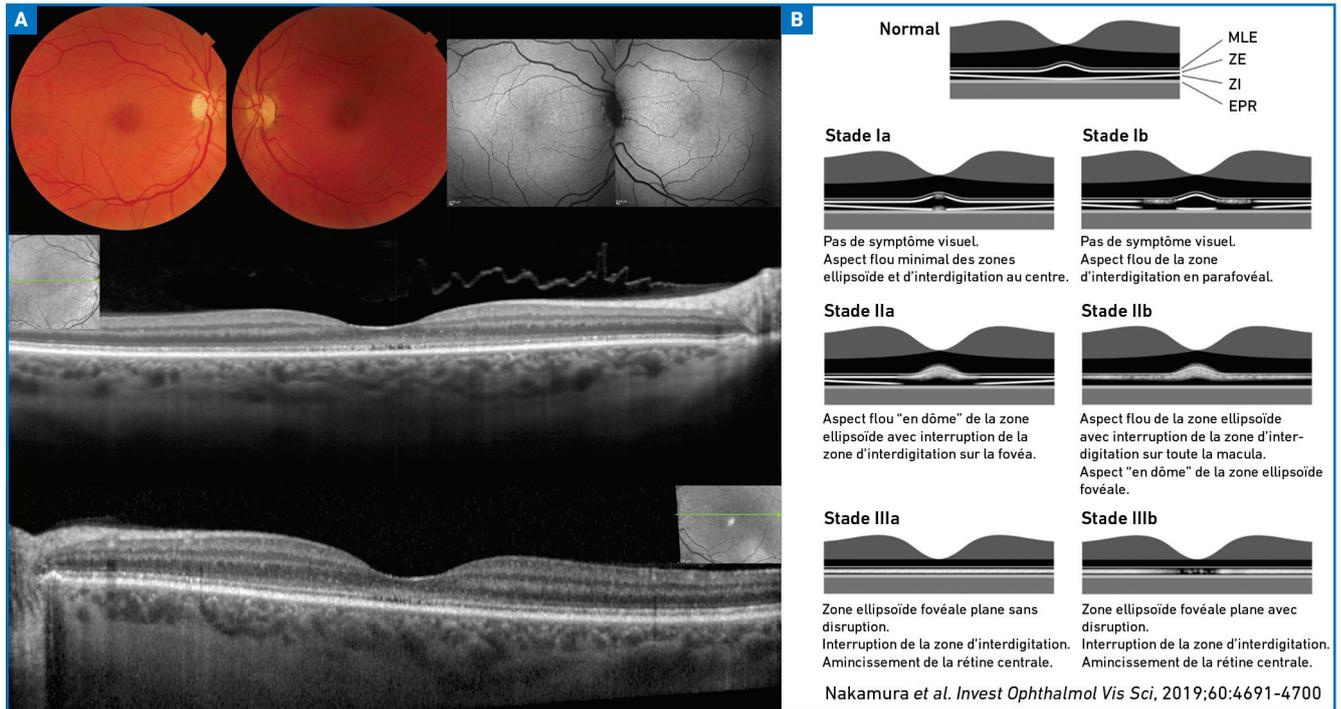


Fig. 6 : Maculopathie occulte (RP1L1). **A :** patiente de 49 ans présentant une dyschromatopsie et une baisse d'acuité visuelle bilatérale à 20/80 aux deux yeux avec une histoire familiale autosomale dominante de maculopathie non étiquetée. Le fond d'œil et l'autofluorescence (haut) ainsi que l'angiographie à la fluorescéine ne montrent pas d'anomalies. L'OCT maculaire révèle un aspect flou (*blurred EZ*) "en dôme" de la ligne ellipsoïde rétrofovéale avec une interruption sous-jacente de la zone d'interdigitation. L'atteinte anatomique en OCT est bilatérale et symétrique (*milieu et bas*), corrélée à une dysfonction maculaire sévère en ERG multifocal, tandis que l'ERG grand-champ est normal. **B :** classification OCT des maculopathies occultes proposée par l'équipe de Miyake [14]. La patiente en **A** présente une maculopathie occulte stade IIa selon la classification de Miyake.

(ERG multifocal ou pattern altéré avec ERG global conservé) tandis que le fond d'œil, l'angiographie à la fluorescéine et l'autofluorescence sont d'aspect normal. L'âge médian d'apparition des symptômes est de 30 à 40 ans, avec une baisse d'acuité visuelle progressive sur 10 à 15 ans puis une stabilisation. L'OCT maculaire révèle de discrètes altérations centrales structurelles à type d'irrégularité, voire la disparition des couches hyperréfléctives externes prédominant sur la zone d'interdigitation et la ligne ellipsoïde [13, 14].

Conclusion

Le phénotypage et le génotypage des DMH a considérablement évolué ces dernières décennies grâce à l'imagerie multimodale rétinienne et les outils de séquençage génétique ciblé nouvelle génération. Certains phénotypes sont

découverts à l'âge adulte et ne doivent pas être confondus avec des diagnostics plus fréquents, notamment la DMLA. Le recours au test moléculaire génétique est l'examen clé de certitude diagnostique et doit être correctement orienté par la clinique. Il permet de prédire au patient le risque théorique de transmission à la descendance de la maladie (1/2 dans les formes AD et 1/4 dans les formes AR).

Tandis que de nombreux essais de thérapie par remplacement de gènes ont été développés pour les dystrophies rétinienne héréditaires de transmission AR/XL (maladie de Stargardt, rétinopathie XL...), les avancées sont nettement moins évidentes pour les pathologies de transmission AD, qui représentent la grande majorité des DMH. Cela tient au défi plus important associé à la mise au point de thérapies géniques pour les pathologies héréditaires AD, dont la limite est l'effet "dominant négatif"

de la protéine mutée sur la fonction de l'allèle sain. Celle-ci devrait être dépassée au cours de la prochaine décennie avec le développement récent des outils moléculaires de suppression/édition de gènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAHMAN N, GEORGIU M, KHAN KN *et al.* Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:451-460.
2. BURKE TR, RHEE DW, SMITH RT *et al.* Quantification of peripapillary sparing and macular involvement in Stargardt disease (*STGD1*). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:8006-8015.
3. CHOWERS I, TIOSANO L, AUDO I *et al.* Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective. *Prog Retin Eye Res*, 2015;47:64-85.
4. MASSIN P, GUILLAUSSEAU PJ, VIALETES B *et al.* Macular pattern dystrophy associ-

- ated with a mutation of mitochondrial DNA. *Am J Ophthalmol*, 1995;120: 247-248.
5. STÖHR H, ANAND-APTE B. A review and update on the molecular basis of pathogenesis of Sorsby fundus dystrophy. *Adv Exp Med Biol*, 2012;723:261-267.
 6. MICHAELIDES M, JENKINS SA, BRANTLEY MA *et al*. Maculopathy due to the R345W substitution in fibulin-3: distinct clinical features, disease variability, and extent of retinal dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:3085-3097.
 7. DOUILLARD A, PICOT M-C, DELCOURT C *et al*. Clinical characteristics and risk factors of extensive macular atrophy with pseudodrusen: The EMAP Case-Control National Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2016;123:1865-1873.
 8. PIERRACHE LHM, MESSCHAERT M, THIADENS AAHJ *et al*. Extending the spectrum of EYS-associated retinal disease to macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:2049-2063.
 9. RIERA M, ABAD-MORALES V, NAVARRO R *et al*. Expanding the retinal phenotype of RP1: from retinitis pigmentosa to a novel and singular macular dystrophy. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:173-181.
 10. HULL S, ARNO G, PLAGNOL V *et al*. The phenotypic variability of retinal dystrophies associated with mutations in CRX, with report of a novel macular dystrophy phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:6934-6944.
 11. MANES G, MAMOUNI S, HÉRALD E *et al*. Cone dystrophy or macular dystrophy associated with novel autosomal dominant GUCA1A mutations. *Mol Vis*, 2017;23:198-209.
 12. KHAN KN, ROBSON A, MAHROO OAR *et al*. A clinical and molecular characterisation of CRB1-associated maculopathy. *Eur J Hum Genet*, 2018;26:687-694.
 13. AKAHORI M, TSUNODA K, MIYAKE Y *et al*. Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet*, 2010;87:424-429.
 14. NAKAMURA N, TSUNODA K, MIZUNO Y *et al*. Clinical stages of occult macular dystrophy based on optical coherence tomographic findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:4691-4700.



E. BOULANGER-SCEMAMA

Fondation A. de Rothschild,
Centre médical Argentine,
PARIS.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.