

Focus sur une maladie rare : altération rétinienne et albinisme oculo-cutané

RÉSUMÉ : L'albinisme oculo-cutané est une des formes génotypico-phénotypiques du spectre de l'albinisme. Il se caractérise par une hétérogénéité dans les gènes atteints et donc dans les mécanismes moléculaires sous-tendus par ces gènes. Le phénotype implique différents organes concernés par la pigmentation, y compris l'œil et plus précisément la rétine. En effet, l'hypopigmentation de l'épithélium pigmentaire est associée dans la quasi-totalité des cas à une hypoplasie fovéolaire, qui constitue un des principaux enjeux de l'albinisme parce qu'elle provoque une vision souvent inférieure à la population normo-pigmentée et donc une morbidité.

→ R. LEJOYEUX

Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, PARIS.

■ En préambule

1. Définition

L'albinisme est une maladie génétique caractérisée par l'insuffisance de production de mélanine, à l'origine de la pigmentation. Les différents tissus contenant de la mélanine peuvent donc souffrir de cette hypopigmentation, que ce soit la peau, les phanères ou les yeux.

2. Physiopathologie

La mélanine est un pigment naturel présent dans les mélanocytes qui permet d'absorber certains spectres de la lumière visible. Elle dérive de la tyrosine *via* la DOPA qui peut ensuite se convertir en eumélanine (marron) ou en phéomélanine (rouge) en présence de cystéine. Ces différentes étapes aboutissent à la formation de mélanine dans le mélanosome.

Plusieurs enzymes responsables de la formation de la mélanine sont en cause

dans l'albinisme, un variant pathogène dans le gène codant pour la tyrosinase étant l'exemple le plus classique. Cela provoque un défaut de synthèse de la mélanine, expliquant le phénotype hypopigmenté des patients atteints d'albinisme.

3. Génétique

Tous les types d'albinismes oculo-cutanés sont à transmission autosomique récessive, il en existe 7 formes simples et 11 formes syndromiques [1]. Il est important d'identifier ces formes puisque certaines sont potentiellement mortelles à cause des atteintes systémiques.

■ Les atteintes extra-oculaires

1. Hypopigmentation cutanée

La pigmentation cutanée est extrêmement variable selon les individus, allant d'une absence totale de pigmentation cutanée et des phanères à une certaine pigmentation (peau couleur crème, cheveux jaunes, voire châtain clair), jusqu'à une pigmentation normale qui implique souvent un diagnostic fait sur des argu-

ments ophtalmologiques purs et avec un retard diagnostique important.

2. Atteinte d'organes systémique

Le phénotype du syndrome d'Hermansky-Pudlak s'accompagne de saignements, de colite granulomateuse, mais aussi de fibrose pulmonaire pouvant nécessiter une greffe pulmonaire.

Le syndrome de Chediak-Higashi provoque des problèmes d'immunité avec des infections potentiellement mortelles, des troubles de la coagulation, des neuropathies périphériques, une fatigue importante.

■ Les atteintes ophtalmologiques non rétinienne

1. Nystagmus

Le nystagmus atteint jusqu'à 40 % des patients avec albinisme. Il peut s'agir d'un nystagmus alternant périodique. La présence d'un nystagmus important est souvent un frein à la réalisation d'une imagerie rétinienne de précision, notamment l'OCT et surtout l'OCT-A, qui demande une fixation soutenue.

POINTS FORTS

- L'hypoplasie fovéale est le principal facteur de morbidité visuelle dans l'albinisme.
- Elle découle d'une immaturité dans les deux voies de maculogénèse : dépression fovéolaire de la rétine interne et "cône-packing" de la rétine externe.
- L'autre morbidité est la photophobie liée essentiellement à l'hypopigmentation.
- Il est important de génotyper tous les patients atteints d'albinisme à la recherche de formes syndromiques potentiellement mortelles.

2. Hyper-décussation

L'analyse électrophysiologique montre une hyper-décussation, ce qui signifie que le rapport entre les fibres qui restent en ipsilatéral et celles qui décussent au niveau chiasmatique est très perturbé. En effet, là où il existe, chez le patient normopigmenté, une relative équivalence (55 % de décussation) entre ces deux voies visuelles, le patient atteint d'albinisme présente une grande majorité de ses fibres (80 %) qui se projettent sur le cortex controlatéral.

Les altérations rétinienne et de l'épithélium pigmentaire (EPR)

1. Hypopigmentation de l'EPR

>>> Grades

Le fond d'œil peut, en fonction de la pigmentation de l'épithélium pigmentaire,

avoir un aspect plus ou moins pigmenté et laisser plus ou moins voir la vascularisation choroïdienne à travers la rétine. Il est classé de 0 (aspect normal du fond d'œil) à 3 (vaisseaux choroïdiens visibles partout, notamment dans l'aire maculaire, *fig. 1*).

>>> Conséquences

Une des plaintes rapportées par les patients hypopigmentés est la photophobie, dont on peut penser qu'elle est la conséquence de l'hypopigmentation irienne et de l'EPR. Une autre conséquence moins directe mais probable de l'hypopigmentation de l'EPR est le défaut de développement maculaire. Le lien entre ces deux éléments est encore mal compris.

2. Hypoplasie fovéale

>>> Définition

L'hypoplasie fovéale est une configuration anatomique de la rétine cen-

trale qui découle de l'immaturité de la macula par défaut de maculogénèse. Les particularités de cette région dans une situation physiologique (dépression fovéolaire de la rétine interne et augmentation de la densité des cônes dans la rétine externe) sont diminuées ou absentes selon le grade. Le lien de causalité entre l'absence (ou la diminution) de la zone avasculaire centrale (ZAC) et l'hypoplasie fovéale est encore débattu [3].

>>> Classification

L'OCT a permis de préciser le phénotype anatomique de différentes atteintes rétinienne jusqu'à là accessibles uniquement à une description à l'ophtalmoscope. Cette précision a permis des classifications des maladies et l'hypoplasie fovéale en a fait partie. En effet, la fovéola étant une zone de rétine spécialisée, elle correspond à une phase développementale d'aval de l'embryogénèse rétinienne. Néanmoins, selon le degré de développement de cette zone, on peut identifier, grâce à la précision de l'OCT, des atteintes plus ou moins sévères et touchant plus ou moins de couches rétinienne.

La classification comporte 4 stades [4] (*tableau I*):

- le stade 0 correspond à la macula différenciée;
- le stade 1 correspond à la persistance des couches plexiformes au niveau de la macula. En effet, dans la macula différenciée, les couches de la rétine interne, qui sont le lieu des cellules ganglionnaires, bipolaires et horizontales, ne sont pas présentes afin de garantir la pureté optique des rayons incidents au niveau des photorécepteurs;
- le stade 2 correspond au stade 1 additionné à la disparition de la dépression fovéolaire, de sorte que l'entonnoir fovéolaire n'est plus dessiné;
- le stade 3 correspond à un stade 2 auquel s'ajoute l'absence d'allongement des segments externes des photorécepteurs maculaires;



Fig. 1 : Classification de l'hypopigmentation de l'EPR (d'après [2]).

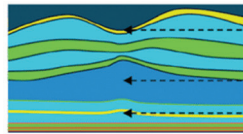
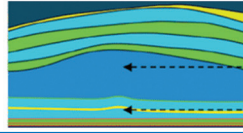
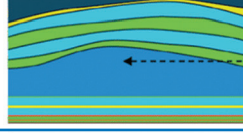
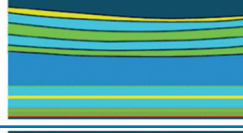
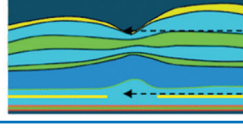
Stade de l'hypoplasie fovéale	Éléments structuraux détectés en OCT	Présent ou absent	Illustration	Acuité visuelle médiane LogMAR
1	A : extrusion des couches plexiformes B : dépression fovéolaire peu profonde C : allongement des segments externes des photorécepteurs maculaires D : épaissement de la nucléaire externe	A : absente B : présente C : présent D : présent		0,20 (0,12)
2	A : extrusion des couches plexiformes B : dépression fovéolaire C : allongement des segments externes des photorécepteurs maculaires D : épaissement de la nucléaire externe	A : absente B : absente C : présent D : présent		0,44 (0,18)
3	A : extrusion des couches plexiformes B : dépression fovéolaire C : allongement des segments externes des photorécepteurs maculaires D : épaissement de la nucléaire externe	A : absente B : absente C : absent D : présent		0,60 (0,0)
4	A : extrusion des couches plexiformes B : dépression fovéolaire C : allongement des segments externes des photorécepteurs maculaires D : épaissement de la nucléaire externe	A : absente B : absente C : absent D : absent		0,78 (0,11)
Atypique	A : extrusion des couches plexiformes B : dépression fovéolaire peu profonde E : disruption des segments externes et internes des photorécepteurs maculaires	A : absente B : présente E : présente		1,0 (0,08)

Tableau 1 : Classification de Thomas *et al.* de l'hypoplasie fovéale (d'après [4]).

– le stade 4 correspond à un stade 3 auquel s'ajoute l'absence d'épaississement de la nucléaire externe. À ce stade, la macula ne présente plus aucun stigmate de différenciation par rapport à la rétine périphérique.

Cette classification met en lumière que la fonction maculaire est directement fonction de son niveau de développement. Ainsi, le stade 1 d'hypoplasie fovéale permet une acuité visuelle subnormale, alors que le stade 4 implique une acuité visuelle largement abaissée, du fait non seulement des angioscotomes de la rétine interne mais aussi de la faible densification des photorécepteurs. En effet, la maculogénèse comporte deux mouvements : un mouvement centrifuge des couches internes afin de dessiner la dépression fovéolaire et un mouvement centripète de la rétine externe afin de constituer le "cône-packing".

>>> Imagerie multimodale

● OCT-A

L'hypoplasie fovéale, comme attendue, correspond à la continuité vasculaire au niveau du centre et donc à l'absence de ZAC. Puisque les couches de la rétine interne sont continues, même au centre, les vaisseaux rétinien ne s'arrêtent pas et croisent le centre de la vision.

Si la classification anatomique de l'hypoplasie fovéale est pour le moment strictement faite *via* l'OCT, de nombreuses études ont analysé les images en OCT-A en aide diagnostique mais également afin de préciser les stades OCT en fonction de l'aspect en OCT-A. Une étude récente montre, sur une série de cas, que le grade 1 en OCT retrouvait des petits capillaires dans le plexus profond et superficiel en OCT-A. Pour un cas avec une hypoplasie fovéale de grade 3, les

vaisseaux de gros calibre ne traversaient pas le centre mais il y avait un réarrangement au hasard des capillaires croisant la fovéa. Chez un patient avec un grade 4 en OCT, l'OCT-A retrouvait des vaisseaux de gros calibre dans la macula et une densité des capillaires augmentée [6].

● Optique adaptative

La densité des cônes fovéolaires est abaissée dans l'albinisme. Ce chiffre est corrélé à l'épaisseur de la couche des fibres de Henlé et à l'épaisseur de la nucléaire externe, qui sont modifiées dans l'albinisme. L'hypothèse physiopathologique est que la densification des cônes fovéolaires entraîne la formation des fibres de Henlé [6].

>>> Retentissement anatomo-clinique

Il est important de différencier la fovéa plana de l'hypoplasie fovéale. L'une

n'est qu'une diminution de la dépression fovéolaire sans avoir forcément de retentissement fonctionnel, alors que l'autre correspond à un état développemental imparfait de la macula avec une baisse visuelle en conséquence. Puisque la fovea plana est retrouvée dans plusieurs autres pathologies (aniridie, FHONDA [*foveal hypoplasia, optic nerve decussation defects and anterior segment dysgenesis*]...) mais aussi chez des patients sans mutation génétique connue et sans retentissement visuel, il s'agit de différencier les deux termes et de n'utiliser le terme d'hypoplasie fovéale que dans les atteintes syndromiques ou quand la vision est abaissée du fait de l'anatomie maculaire [7].

BIBLIOGRAPHIE

1. ARVEILER B, LASSEAUX E, MORICE-PICARD F. [Clinical and genetic aspects of albinism]. *Presse Med*, 2017;46:648-654.
2. KRUIJT CC, DE WIT GC, BERGEN AA *et al*. The phenotypic spectrum of albinism. *Ophthalmology*, 2018;125:1953-1960.
3. MCCAFFERTY BK, WILK MA, MCALLISTER JT *et al*. Clinical insights into foveal morphology in albinism. *JPediatr Ophthalmol Strabismus*, 2015;52:167-172.
4. THOMAS MG, KUMAR A, MOHAMMAD S *et al*. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology*, 2011;118:1653-1660.
5. KADONIS G, SILVA RA, SANISLO SR *et al*. The superficial and deep retinal capillary plexus in cases of fovea plana imaged by spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2017;6:41-44.
6. LEE DJ, WOERTZ EN, VISOTCKY A *et al*. The Henle fiber layer in albinism: comparison to normal and relationship to outer nuclear layer thickness and foveal cone density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:5336-5348.
7. MARMOR MF, CHOI SS, ZAWADZKI RJ *et al*. Visual insignificance of the foveal pit: reassessment of foveal hypoplasia as fovea plana. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:907-913.



R. LEJOYEUX
Fondation Ophtalmologique
A. de Rothschild, PARIS.

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