Dépôts autofluorescents sous-rétiniens d'origine systémique

RÉSUMÉ : Les dépôts de matériel sous-rétinien autofluorescents (SADs) sont des débris localisés entre l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs, et sont typiquement autofluorescents en lumière bleue. Il en existe de nombreux types, caractérisés par leur forme et leur localisation. Les étiologies sont nombreuses et le plus souvent ophtalmologiques, telles que la maladie de Best, la maladie de Stargardt, les dystrophies réticulées, les tumeurs oculaires, l'épithéliopathie liée à la pachychoroïde et bien d'autres encore [1]**…**
Cependant, les SADs peuvent parfois être les premières manifestations de pathologies systémiques. Connaître et diagnostiquer ces pathologies est important, car certaines peuvent menacer le pronostic vital des patients. Enfin, devant certains de ces dépôts, il faut savoir aussi rechercher une toxicité médicamenteuse.

➞ **S. NGHIÊM-BUFFET[1, 2], S. Y. COHEN[1, 3]**
[1] Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS ;
[2] Hôpital Avicenne, BOBIGNY ;
[3] Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL.

Les dépôts de matériel sous-rétinien autofluorescents (SADs) sont pour la plupart associés à des pathologies purement ophtalmologiques. Cependant, ces dépôts peuvent parfois représenter la première manifestation de pathologies systémiques dont le pronostic peut s'avérer très sévère, comme les lymphomes ou les immunoglobulinopathies malignes. Ils peuvent aussi s'associer à des maladies inflammatoires ou infectieuses, à des syndromes paranéoplasiques ou être secondaires à une toxicité médicamenteuse. Nous en présentons ici les principales étiologies.

Les maladies héréditaires

Certaines maladies génétiques sont associées à des SADs avec des aspects parfois caractéristiques.

1. Le diabète avec surdité de transmission maternelle

Le diabète avec surdité de transmission maternelle (*maternally inherited diabetes and deafness* [MIDD]) est dû à des mutations de l'ADN mitochondrial. Une dystrophie réticulée (*pattern dystrophy*) est présente dans près de 86 % des cas. L'atteinte peut être très variable, allant de simples remaniements pigmentés à de larges zones d'atrophie paracentrales de l'épithélium pigmentaire [2]. L'image typique du fond d'œil associe de nombreux SADs ponctiformes à des plages d'atrophie paracentrales, situées

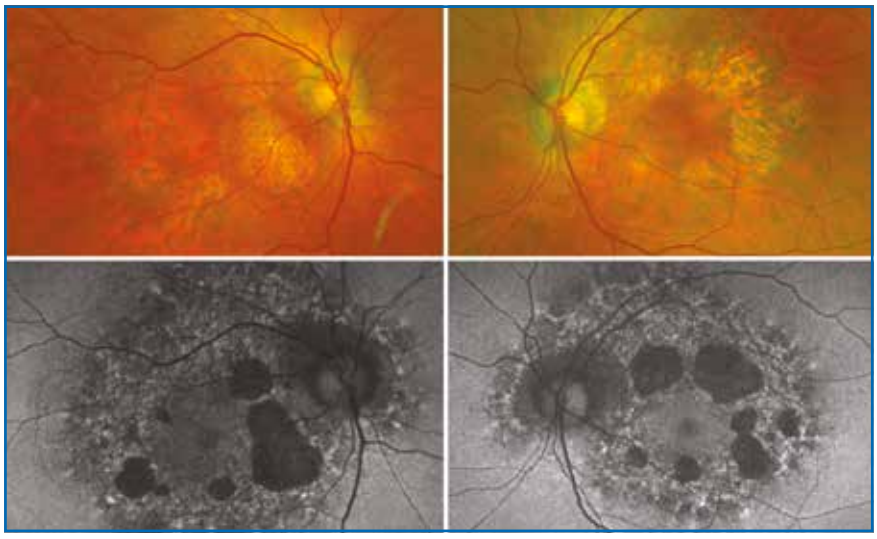

Fig. 1 : *Maternally inherited diabetes and deafness* (MIDD), clichés couleur et en autofluorescence. SADs ponctiformes et plages d'atrophie paracentrales situées à distance du point de fixation.

à distance du point de fixation (***fig. 1***). La région péripapillaire n'est pas épargnée dans cette maladie.

2. Le pseudoxanthome élastique

Il s'agit d'une affection héréditaire rare du tissu conjonctif, caractérisée par une calcification ectopique progressive et une fragmentation des tissus élastiques, touchant essentiellement la peau, l'œil et les vaisseaux. La transmission est autosomale récessive, due à des mutations du gène ABCC6. Les lésions typiques du fond d'œil sont les stries angioïdes, l'aspect en peau d'orange temporo-maculaire, les taches saumon, les dépôts de cristaux et les druses papillaires. Les stries angioïdes sont hypo-autofluorescentes et peuvent s'associer à des dépôts hyper-autofluorescents péripapillaires [3] (***fig. 2***).

Les maladies dégénératives avec dépôts extracellulaires

1. L'amylose

Les amyloses sont des maladies métaboliques de surcharge, caractérisées par des dépôts amyloïdes extracellulaires formés par l'accumulation d'agrégats fibrillaires insolubles. Les opacités vitréennes en sont les manifestations oculaires les plus fréquentes. Cependant, de petits dépôts sous-rétiniens hyper-autofluorescents ont été décrits dans ces maladies, qui régressent habituellement après chimiothérapie.

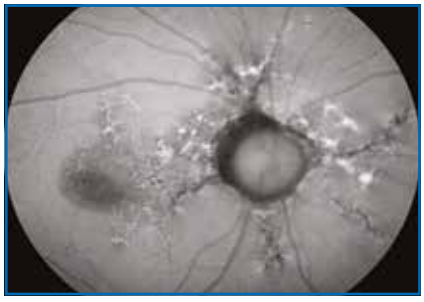

Fig. 2 : Stries angioïdes hypo-autofluorescentes et dépôts réticulés hyper-autofluorescents dans un pseudoxanthome élastique.

2. Les glomérulonéphrites membrano-prolifératives

Il s'agit de maladies rénales progressives classées en trois types basés sur la localisation de dépôts denses glomérulaires : dépôts denses sous-endothéliaux pour le type I, dépôts denses diffus intramembraneux pour le type II et dépôts denses sous-endothéliaux et sous-épithéliaux pour le type III. On retrouve également des dépôts denses au niveau de la membrane de Bruch.

Des drusen cuticulaires *(basal laminar drusen*) sont souvent présents dans les glomérulonéphrites de type II, mais aussi parfois dans les autres types. Ils peuvent survenir dès la deuxième décennie. Des lésions hyper-autofluorescentes sont souvent présentes, donnant un aspect marbré diffus de l'épithélium pigmentaire, et pourraient correspondre à l'accumulation de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire épaissi.

Le lymphome vitréorétinien

Le lymphome primitif diffus à grandes cellules B vitréorétinien est un lymphome de haut grade de malignité. On observe des opacités vitréennes et des lésions sous-rétiniennes blanc-jaunâtre, avec parfois un aspect assez caractéristique en taches de léopard en autofluorescence du fond d'œil [4]. En OCT-SD, on peut observer des infiltrations hyper-réflectives de l'épithélium pigmentaire, de petites zones de séparation entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire, des interruptions de la jonction IS/OS des photorécepteurs et de multiples signaux hyper-réflectifs dans la rétine interne.

Selon la localisation du lymphome vitréorétinien, les SADs peuvent correspondre à des élévations irrégulières de l'épithélium pigmentaire ou à des lésions localisées dans l'espace sous-rétinien.

Les immunoglobulinopathies ou immunogammapathies malignes et bénignes

Les immunogammapathies monoclonales sont des maladies liées à la prolifération d'un clone de plasmocytes, producteurs d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale, et sont caractérisées par le dépôt de fragments d'Ig à chaînes lourdes ou légères dans les tissus.

Il en existe de nombreuses, comme le myélome multiple, la maladie de Waldenström, les gammapathies monoclonales bénignes et les maladies à dépôts de chaînes légères. Toutes ces pathologies peuvent s'associer à un syndrome d'hyperviscosité. D'autres anomalies du fond d'œil ont aussi été décrites avec des infiltrations choriorétiniennes et des dépôts jaunâtres profonds simulant une choriorétinopathie de Birdshot, des zones de décollements séreux rétiniens ou des dépôts pseudovitelliformes centraux hyper-autofluorescents [5] (***fig. 3***).

Les décollements séreux rétiniens seraient dus à l'accumulation d'Ig dans l'espace sous-rétinien, augmentant

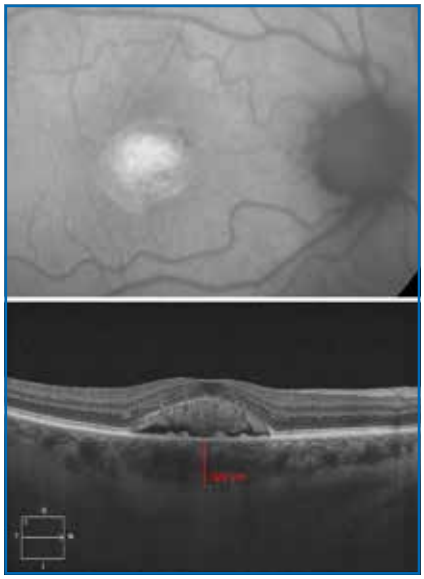

Fig. 3 : Dépôt pseudo-vitelliforme maculaire en cliché en autofluorescence et en OCT chez un patient atteint de myélome multiple.

POINTS **FORTS**

- Les dépôts de matériel autofluorescents sont souvent associés à des pathologies ophtalmologiques, mais peuvent survenir dans des pathologies systémiques ou lors de toxicités médicamenteuses.
- L'élimination d'une cause systémique ou médicamenteuse associée à ces dépôts est primordiale, car certaines pathologies peuvent engager le pronostic vital, et certaines toxicités rétiniennes peuvent être définitives et évoluer malgré l'arrêt du traitement.
- Les clichés en autofluorescence associés à l'OCT-SD permettent d'identifier les dépôts autofluorescents et d'orienter le clinicien selon leur type et leur localisation, avant d'envisager des examens plus invasifs.

la pression osmotique et inversant le gradient pressionnel à travers l'épithélium pigmentaire. Les gammapathies monoclonales bénignes peuvent aussi s'accompagner de zones multiples de soulèvement de la rétine neurosensorielle hyper-autofluorescentes, par accumulation d'Ig à fort pouvoir osmotique dans l'espace sous-rétinien.

Les maladies auto-immunes, inflammatoires et infectieuses

1. L'inflammation

Certaines maladies inflammatoires peuvent s'accompagner d'une maculopathie exsudative vitelliforme, le plus souvent aiguë.

>>> L'*acute exsudative polymorphous vitellifom maculopathy* (AEPVM) est un syndrome associant de multiples dépôts jaunâtres symétriques et confluents au niveau de la macula et des arcades vasculaires [6]. Ils correspondent à de multiples lésions profondes vitelliformes hyper-autofluorescentes (***fig. 4***). Ce syndrome survient en général après un épisode viral et régresse spontanément, mais il faut éliminer un syndrome paranéoplasique possible.

>>> La sarcoïdose est une maladie granulomateuse inflammatoire caractérisée histologiquement par la présence de granulomes épithélioides et gigantocellulaires d'aspect tuberculoïde, mais sans nécrose caséeuse. Elle peut toucher tous les organes, avec une prédilection pour le poumon. Au niveau oculaire, l'atteinte la plus typique est une uvéite antérieure granulomateuse bilatérale. Des uvéites intermédiaires et postérieures avec choriorétinite multifocale sont également fréquentes. Les lésions postérieures sont habituellement hypo-autofluorescentes. Cependant, des lésions jaunâtres multiples similaires à celles observées dans l'AEPVM ont été décrites chez un patient avec une sarcoïdose histologiquement prouvée, à la différence qu'elles n'étaient pas autofluorescentes.

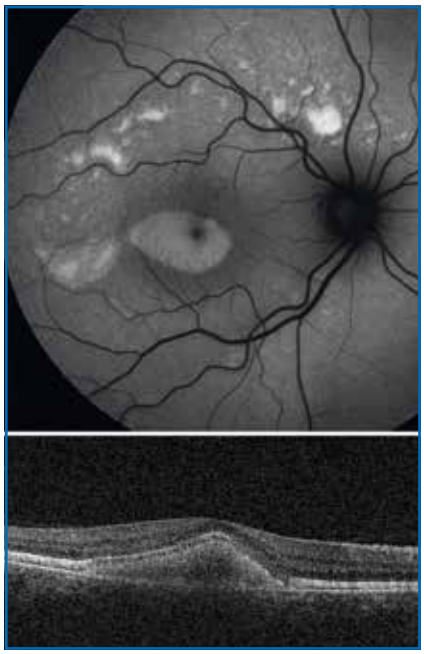

Fig. 4 : *Acute exsudative polymorphous vitellifom maculopathy* (AEPMV). Cliché en autofluorescence et OCT montrant les SADs au niveau des arcades et de la macula (avec l'aimable autorisation du Dr Benouaich).

2. Les syndromes paranéoplasiques

Certains de ces syndromes peuvent aussi s'associer à de telles lésions ou à des atteintes plus diffuses de l'épithélium pigmentaire.

>>> La maculopathie vitelliforme paranéoplasique (PVM) est caractérisée par la présence de lésions vitelliformes multifocales jaune orangé sous-rétiniennes, dont le matériel a tendance à sédimenter en inférieur. Les tumeurs primitives associées sont le plus souvent des mélanomes cutanés ou choroïdiens, mais on trouve aussi des cancers du sein ou du poumon. L'aspect des lésions multiples peut être semblable à celles de l'AEPVM. La PVM peut précéder la survenue du cancer de plusieurs mois, voire plusieurs années.

>>> Le *bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation* (BDUMP) peut associer différents signes : des patchs sous-rétiniens rouge orangé multiples, une hyper-autofluorescence précoce multifocale de ces patchs, des tumeurs focales uvéales mélanocytaires pigmentées ou non avec épaississement choroïdien diffus, des décollements de rétine exsudatifs et la survenue rapide d'une cataracte. Le BDUMP aboutit à une perte rapide de la vision bilatérale. Ce syndrome peut précéder le diagnostic du cancer de plusieurs mois à plusieurs années. Les cancers les plus souvent associés sont ceux de l'ovaire et de l'utérus chez la femme, et les cancers du

poumon, du pancréas et du colon chez l'homme.

Typiquement, les lésions du BDUMP sont hyperfluorescentes en angiographie à la fluorescéine aux temps précoces et hypo-autofluorescentes [7]. En OCT, on observe des zones avec perte complète de l'épithélium pigmentaire et de la jonction IS/OS jouxtant des zones d'épithélium pigmentaire très épaissi. Ces zones sont visibles sous forme de points hyper-autofluorescents adjacents à des zones très sombres. L'hyper-autofluorescence serait liée à des dépôts étendus de lipofuscine au sein de l'épithélium pigmentaire.

3. Les infections

Toutes les infections de l'épithélium pigmentaire peuvent entraîner une libération de lipofuscine. Dans la choriorétinite placoïde postérieure aiguë syphilitique, on observe des lésions jaunâtres au pôle postérieur avec deux composantes : une plaque diffuse légèrement autofluorescente et des taches focales fortement hyper-autofluorescentes [8]. L'épithélium pigmentaire est épaissi, montrant une hyper-réflectivité irrégulière granulaire et une perte de la membrane limitante externe.

Les rétinopathies toxiques et iatrogéniques

Les médicaments qui peuvent donner des SADs sont nombreux. Nous citerons quelques exemples comme la déféroxamine, les inhibiteurs du *checkpoint*, le mannitol, le polysulfate de pentosan.

1. La toxicité rétinienne de la déféroxamine

Agent chélateur du fer, la déféroxamine est utilisée dans le traitement de l'hémochromatose et chez les patients transfusés de façon régulière. On peut observer des modifications de l'épithélium pigmentaire, des dystrophies réticulées, des lésions vitelliformes ou des maculopathies en œil de bœuf en cas de toxicité rétinienne. Des zones bien circonscrites hyper-autofluorescentes correspondant à des zones pigmentées en photographie couleur ont été décrites [9]. L'aspect des dépôts peut consister en une lésion vitelliforme ronde, mais l'autofluorescence est le plus souvent d'aspect réticulé, semblable aux dystrophies réticulées (***fig. 5***).

2. La maculopathie au mannitol

La maculopathie pigmentée au mannitol a été décrite chez des patients atteints de lymphome du système nerveux central avec rupture de la barrière hématocérébrale, dont le traitement repose sur la perfusion de mannitol par voie intraveineuse suivie de chimiothérapies. La maculopathie survient dans environ la moitié des cas des patients traités et peut prendre des aspects variables, mais touchant généralement la fovéa ou les régions parafovéolaires [10]. On observe des remaniements centraux de l'épithélium pigmentaire associés à de petits SADs, des aspects en œil de bœuf parafovéolaires ou des atrophies géographiques.

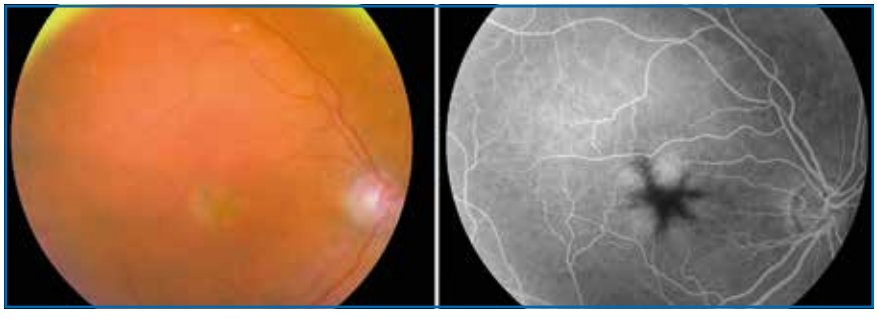

Fig. 5 : Toxicité à la déféroxamine. Dépôts sous-rétiniens maculaires autofluorescents d'aspect réticulé.

3. La toxicité aux immunothérapies anti-*checkpoints*

Les inhibiteurs du *checkpoint* (ICI) sont des thérapies relativement récentes utilisées dans certains cancers métastasés comme celui du rein ou du poumon, dans les mélanomes cutanés ou encore dans le lymphome de Hodgkin. Les ICI sont des anticorps immunomodulateurs qui agissent en activant la réponse immunitaire antitumorale. Les ICI les plus fréquemment associés à une toxicité oculaire sont l'ipilimumab, suivi du nivolumab et du pembrolizumab. Leur toxicité rétinienne peut se traduire par la présence d'un décollement séreux maculaire ou de décollements séreux multiples, associés fréquemment à des dépôts jaunâtres hyperautofluorescents [11]. L'arrêt des ICI n'est plus requis devant ces anomalies, qui régressent le plus souvent spontanément.

4. La maculopathie au polysulfate de pentosan

Le polysulfate de pentosan est utilisé dans le traitement des cystites interstitielles. Sa toxicité rétinienne se traduit par une hyperpigmentation paracentrale de l'épithélium pigmentaire, entourée de dépôts pseudovitelliformes autofluorescents. On peut aussi trouver des points hyperpigmentés maculaires, associés à de petits dépôts jaune pâle et à des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire [12]. La maculopathie est fréquente après 5 ans de traitement et peut progresser rapidement dans certains cas, avec une extension des anomalies vers les arcades vasculaires. Elle peut continuer à progresser malgré l'arrêt du traitement.

Conclusion

Les SADs sont fréquents et peuvent être associés à de nombreuses étiologies différentes. Si le diagnostic peut être aisé à l'examen du fond d'œil dans certaines pathologies purement ophtalmologiques, il peut parfois nécessiter des

investigations très complètes pour identifier une maladie causale générale pouvant menacer le pronostic vital. Enfin, certains SADs peuvent être la conséquence d'une toxicité médicamenteuse à rechercher systématiquement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen SY, Chowers I, Nghiem-Buffet S *et al.* Subretinal Autofluorescent Deposits: A review and proposal for clinical classification. *Surv Ophthalmol*, 2023 [ePub ahead of print].
2. Daruich A, Matet A, Borruat FX. Macular dystrophy associated with the mitochondrial DNA 887 A3243G mutation: pericentral pigment deposits or atrophy? Report of two cases and review of the literature. *BMC Ophthalmol*, 2014;14:77.
3. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig M *et al.* Fundus autofluorescence in Pseudoxanthoma elasticum. *Retina*, 2009;29:1496-1505.
4. Carbonell D, Mahajan S, Chee SP *et al.* Consensus recommendations for the diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021; 29:507-520.
5. Rusu IM, Mrejen S, Engelbert M *et al.* Immunogammopathies and acquired vitelliform detachments: a report of four cases. *Am J Ophthalmol*, 2014;157: 648-657.e1.
6. Gass JD, Chuang EL, Granek H. Acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1988;86:354-366.
7. Naysan J, Pang CE, Klein RW *et al.* Multimodal imaging of bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with an iris mass lesion. *Int J Retina Vitreous*, 2016;2:13.
8. Matsumoto Y, Spaide RF. Autofluorescence imaging of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Retin Cases Brief Rep*, 2007;1:123-127.
9. Gonzales CR, Lin AP, Engstrom RE *et al.* Bilateral vitelliform maculopathy an deferoxamine toxicity. *Retina*, 2004;24:464-467.
10. Simonett JM, Skalet AH, Lujan BJ *et al.* Risk factors and disease course for blood-brain barrier disruption-associated maculopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2021;139:143-149.
11. Zhou YW, Xu Q, Wang Y *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated ophthalmic adverse events: current understanding of its mechanisms, diagnosis, and management. *Int J Ophthalmol*, 2022;15:646-656.
12. Pearce WA, Chen R, Jain N. pigmentary maculopathy associated with chronic exposure to pentosan polysulfate sodium. *Ophthalmology*, 2018;125:1793-1802.

S. NGHIÊM-BUFFET[1, 2], **S. Y. COHEN**[1, 3]
[1] Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS ;
[2] Hôpital Avicenne, BOBIGNY ;
[3] Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.