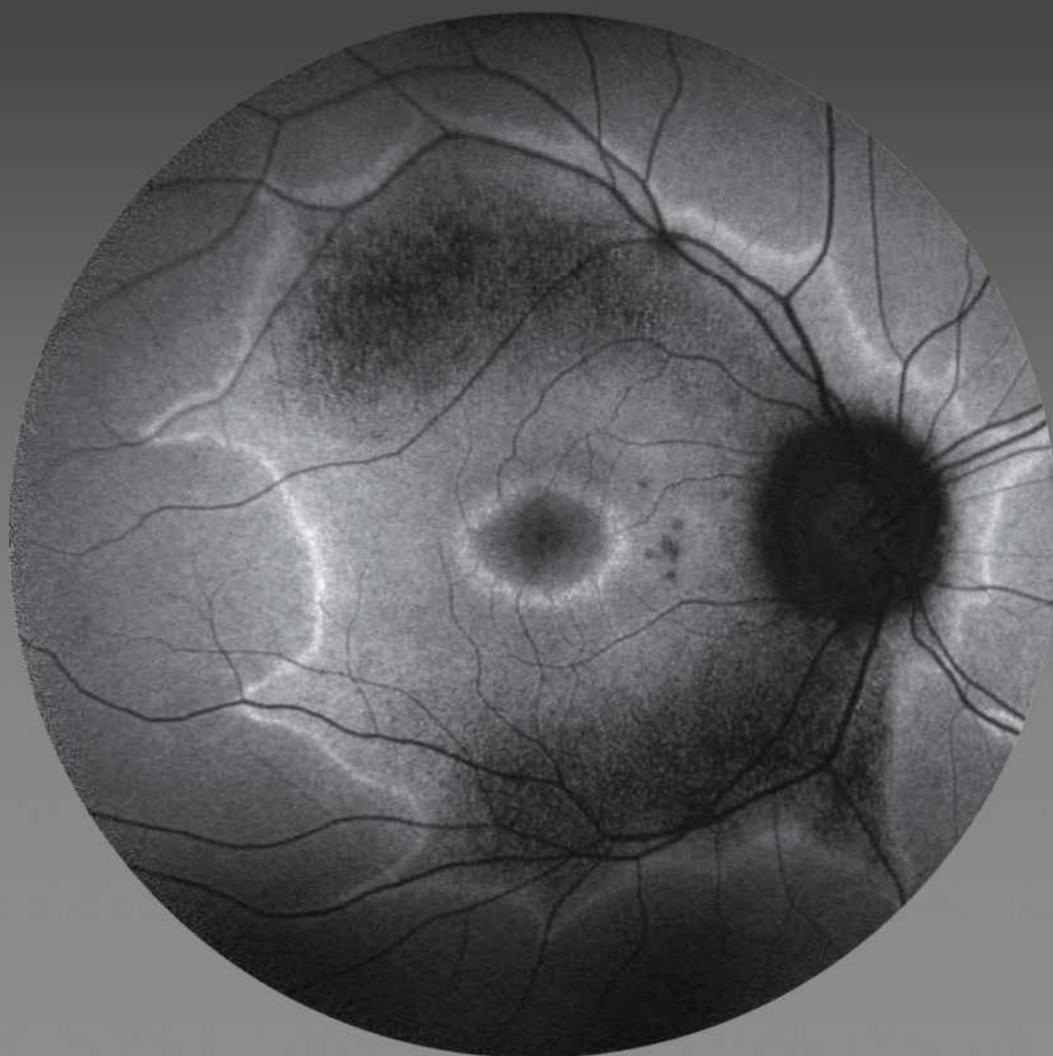


Autofluorescence du fond d'œil

Marie-Laure Le Lez - Jérémie Halfon



4

Hérédodégénérescences rétiniennes

Les dystrophies rétiniennes – rétinopathies pigmentaires, dystrophies des cônes, dystrophies mixtes – et les atrophies choriorétiniennes pigmentées para-veineuses, pathologies hétérogènes, tant sur le plan clinique que génétique, ont en commun la présence d'anomalies en AF, notamment des lignes hyperAF, non apparentes au fond d'œil.

Ces lignes délimitent précisément la rétine fonctionnelle. Malgré l'orientation variable de ces lignes dans ces différentes entités – disposition le long des veines dans l'atrophie choriorétinienne pigmentée para-veineuse, ou en anneau dans les rétinopathies pigmentaires et dystrophies des cônes – leur aspect similaire en AF et leur corrélation avec les examens fonctionnels indiquent que ces lignes partagent un mécanisme physiopathologique commun sous-jacent.

L'AF permet d'appréhender certains de ces mécanismes physiopathologiques, d'approfondir les corrélations génotype/phénotype, et d'identifier des marqueurs pronostiques d'évolution de la maladie.

Dystrophies rétiniennes bâtonnets-cônes ou rétinopathies pigmentaires

Généralités

Les rétinopathies pigmentaires (RP) se caractérisent par la dégénérescence progressive des pho-

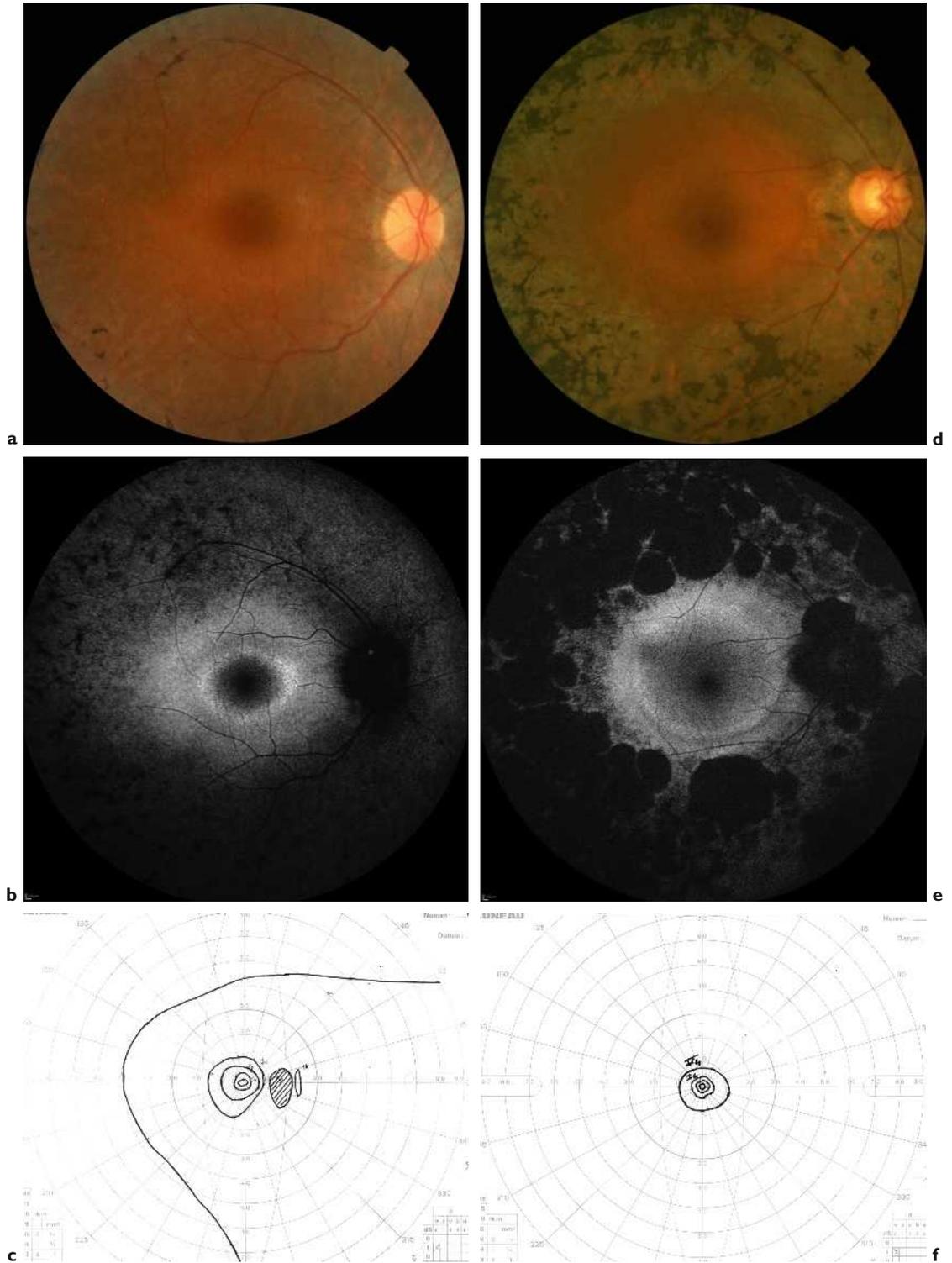
torécepteurs, bâtonnets puis cônes. Le diagnostic clinique se fonde sur l'histoire familiale, la présence d'une héméralopie, la constriction du champ visuel, et les anomalies rétiniennes pigmentaires caractéristiques, les ostéoblastes en périphérie.

Autofluorescence

Pertes d'AF

La dégénérescence des bâtonnets se manifeste par une perte d'AF qui prédomine en périphérie, en dehors des arcades vasculaires. Elle a d'abord une répartition en patchs arrondis qui vont ensuite confluer pour donner de larges plages d'hypoAF. Ces altérations sont corrélées avec le champ visuel périphérique (Figure 4-1). Plus rarement, la rétinopathie pigmentaire est sectorielle : l'AF localise parfaitement ces lésions (Figure 4-2).

Figure 4-1. Rétinopathies pigmentaires. Première patiente (a, b, c), de 35 ans. Ostéoblastes en moyenne périphérie, peu nombreux, artères grêles (a). AF (b) : lésions hypoAF en moyenne périphérie, en patch, anneau hyperAF maculaire ; champ visuel périphérique préservé (c). Deuxième patiente de 55 ans, lésions pigmentées plus marquées (d), avec larges zones hypoAF, et anneau hyperAF maculaire (e), champ visuel tubulaire (f). ▶



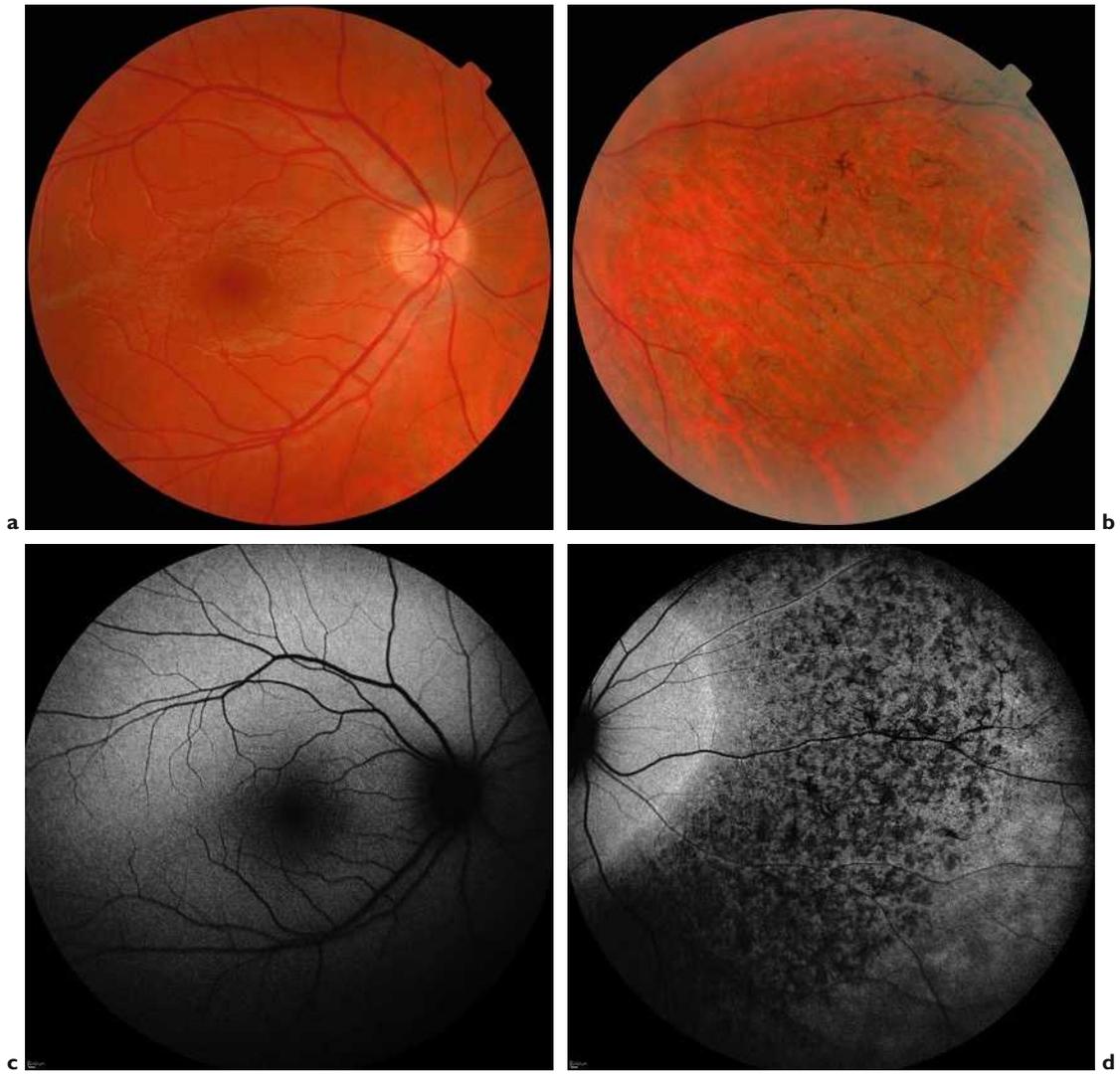


Figure 4-2. Rétinopathie pigmentaire sectorielle, nasale (a, b). En AF (c, d) : lésions hypoAF limitées au secteur nasal, avec ligne franche de démarcation, hyperAF.



Figure 4-3. Patient présentant une rétinopathie pigmentaire avec un large anneau hyperAF (c, d) non visualisé au fond d'œil (a, b). Aspect symétrique entre l'œil droit et gauche (c, d).

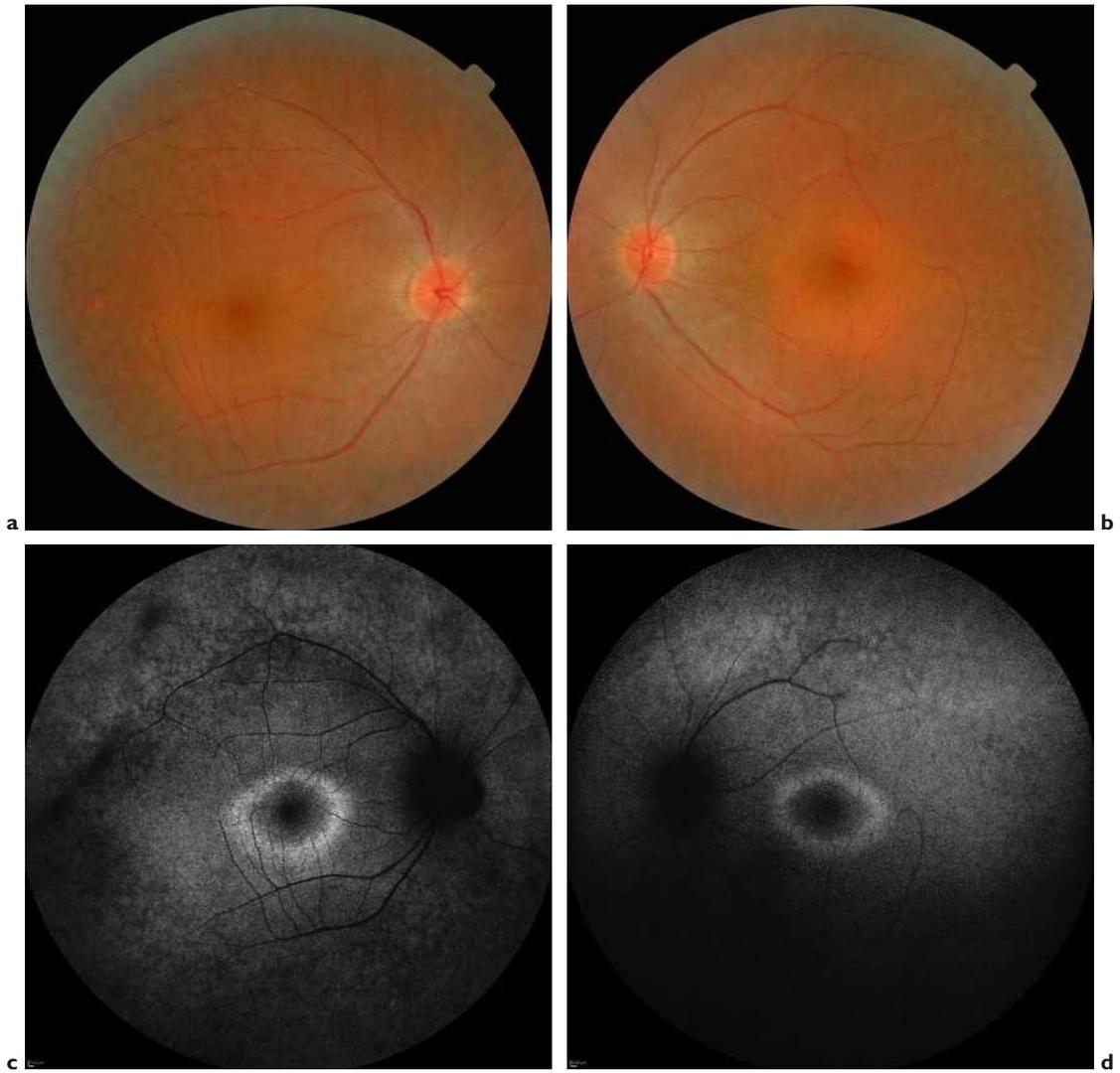


Figure 4-4. Rétinopathie pigmentaire (a, b), anneau hyperAF de plus petite taille (c, d).

Anneau hyperAF

La présence d'un anneau, ou arc, hyperAF, non détectable au fond d'œil, est constatée chez 59 % à 94 % des patients atteints de RP, et serait l'apanage des formes avec une acuité visuelle conservée [1]. Sa taille et sa forme sont variables, relativement symétriques entre l'œil droit et gauche (Figures 4-3 et 4-4). Des études familiales montrent une relation entre âge et taille de l'anneau [2]. Des aspects particuliers en AF (double anneau) sont apparentés à des profils génétiques particuliers [3].

L'hypothèse initiale physiopathologique s'appuie sur l'accumulation de LF dans la cellule de l'épithélium pigmentaire (EP). Cette accumulation serait la résultante d'un taux anormalement élevé de phagocytose des segments externes des photorécepteurs par la cellule de l'EP ; augmentation de la phagocytose secondaire à l'apoptose de ces photorécepteurs. Quand l'accumulation de LF atteint un seuil critique, entraînant une hyperAF, la cellule de l'EP meurt. Cette perte de l'EP conduit à la mort du photorécepteur. L'atrophie de l'EP et la dégénérescence des photorécepteurs expliquent l'hypoAF secondaire en périphérie [2, 4].

Cependant, des études récentes révèlent que cette hyperAF ne reflète pas seulement la distribution de la LF dans la cellule de l'EP. Elle provient aussi d'autres fluorophores présents dans la couche des photorécepteurs. La dysfonction du photorécepteur, comme dans la RP, peut entraîner une altération du traitement de la vitamine A aldéhyde, dont la résultante est une production excessive de fluorophores bisretinoid dans le photorécepteur, ce qui serait finalement la principale source de l'hyperAF [5, 6].

Cet anneau représente donc le siège de la dégénérescence de photorécepteurs actifs ; il symbolise la frontière entre la rétine fonctionnelle (à l'intérieur de l'anneau) et la rétine non fonctionnelle (à l'extérieur de l'anneau) (Figures 4-5, 4-6 et 4-7).

Avec l'évolution de la pathologie, la taille de l'anneau diminue, s'accompagnant d'une diminution de la sensibilité rétinienne, et d'une aggravation de la fonction visuelle. L'anneau hyperAF est remplacé par des aires d'atrophie de l'EP (Figure 4-8).

Ainsi, la constriction de l'anneau hyperAF peut permettre de différencier les RP à progression rapide des RP à progression lente, et établir un meilleur pronostic pour le patient. Cet anneau constitue un marqueur d'évolution de la pathologie au niveau maculaire, avec une bonne corrélation structure-fonction, ce qui représente

un marqueur de choix dans les futurs essais thérapeutiques [4, 6, 7]. Cependant, il faut garder à l'esprit que la présence d'un anneau (ou d'un arc) hyperAF et que son taux de constriction sont probablement dépendants du profil génétique. Il est possible que les liens entre AF, structure rétinienne et évaluations fonctionnelles, varient selon ce profil génétique [7].

L'isoAF entre l'anneau et les aires hypoAF

Ce qui apparaît troublant est la présence d'une zone d'AF apparemment normale à l'extérieur de cet anneau, zone où la sensibilité rétinienne est altérée avec une absence de ligne ellipsoïde en OCT (Figures 4-3 et 4-7).

Ceci suggère que l'apparente normalité de l'intensité du signal AF ne signifie pas nécessairement une intégrité fonctionnelle ou anatomique du complexe EP-photorécepteur. L'EP peut être présent malgré l'absence de photorécepteurs intacts. L'hypothèse avancée est la suivante : des cellules survivantes de l'EP contenant des granules de LP seraient formées avant l'atrophie de la rétine externe. Or, ces cellules de l'EP n'auraient pas les moyens d'éliminer par exocytose ces granules de LP ; cela expliquerait qu'un EP viable puissent continuer à émettre un signal AF. Cela signifierait aussi qu'une phagocytose constante des segments externes des photorécepteurs n'est pas requise pour avoir un signal AF normal [8]. D'ailleurs l'AF utilisant une autre longueur d'onde (proche de l'infrarouge) montre bien que le signal en dedans de l'anneau n'est pas le même qu'en dehors de celui-ci (voir Figures 12-15 et 12-16).

Œdème maculaire cystoïde

L'œdème maculaire cystoïde, présent chez environ 30 % des patients, se manifeste en AF par une augmentation irrégulière, en pétale, de l'AF fovéolaire [9] (Figure 4-9).

Lésions atrophiques péri-fovéolaires

Des lésions atrophiques péri-fovéolaires, hypoAF, peuvent également survenir dans le cadre d'une RP. Ces lésions maculaires atrophiques augmentent de taille avec le temps, conduisant de façon ultime à la perte de la fonction maculaire (Figure 4-8).

Autres examens

L'OCT spectral domain est l'examen de référence pour diagnostiquer un œdème maculaire cystoïde.

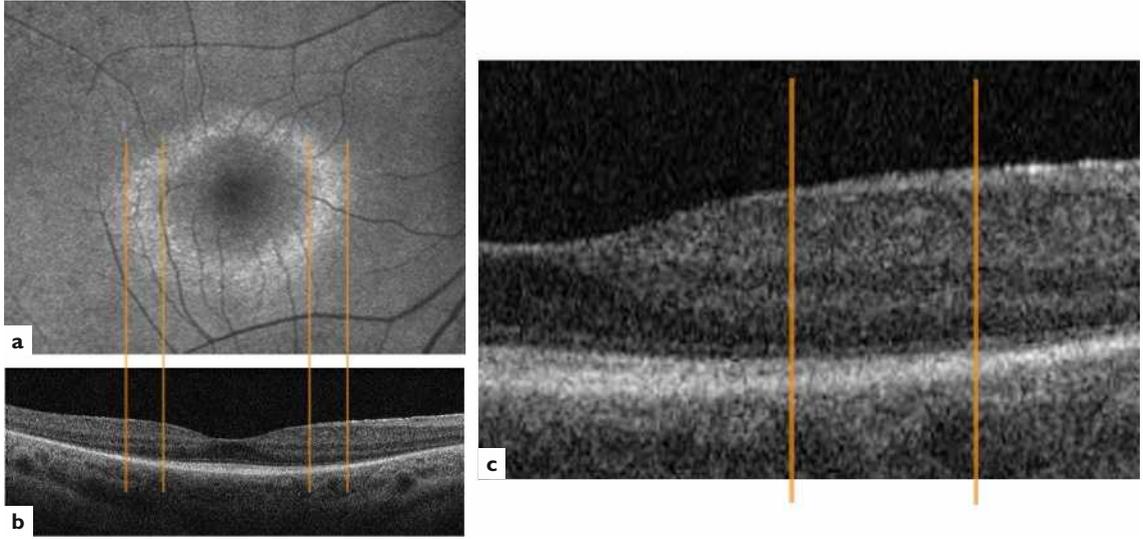


Figure 4-5. Anomalies OCT au niveau de l'anneau hyperAF (a) : ligne ellipsoïde et limitante externe interrompues, intégrité de la lamination rétinienne à l'intérieur de l'anneau ; à l'extérieur de l'anneau absence de ligne ellipsoïde et de limitante externe (b, c)

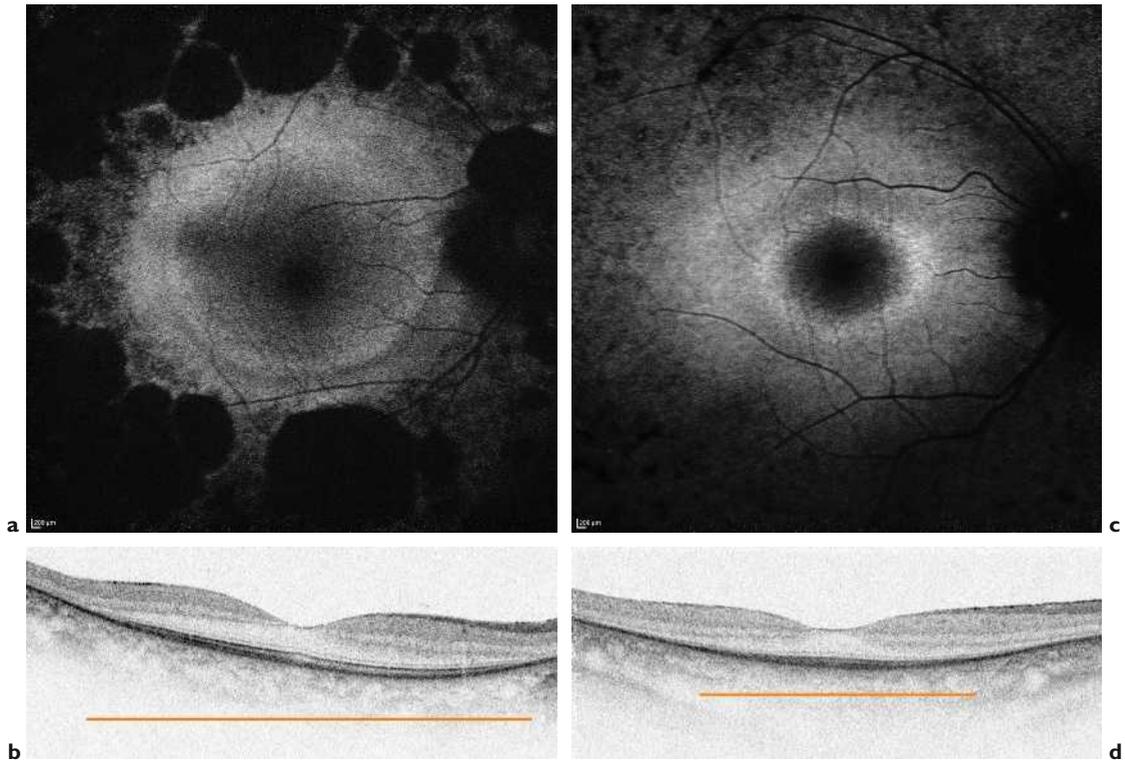
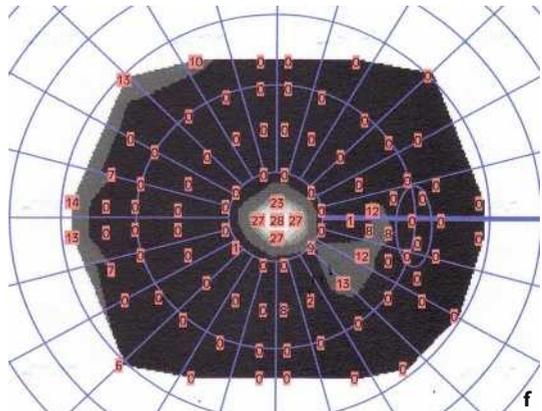
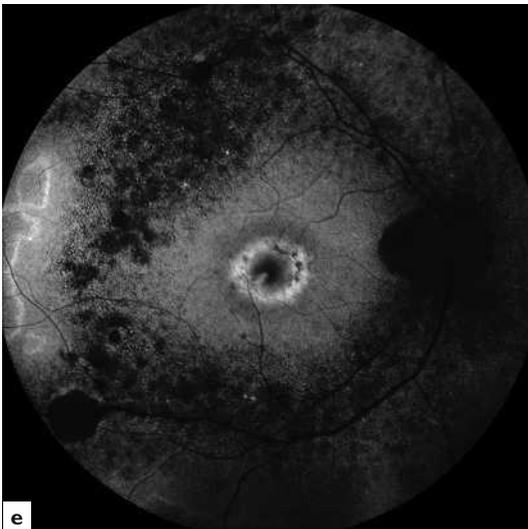
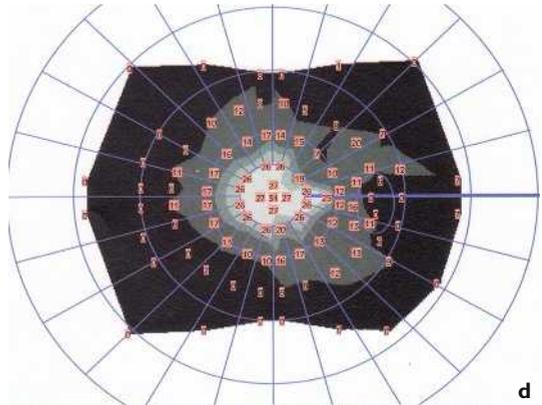
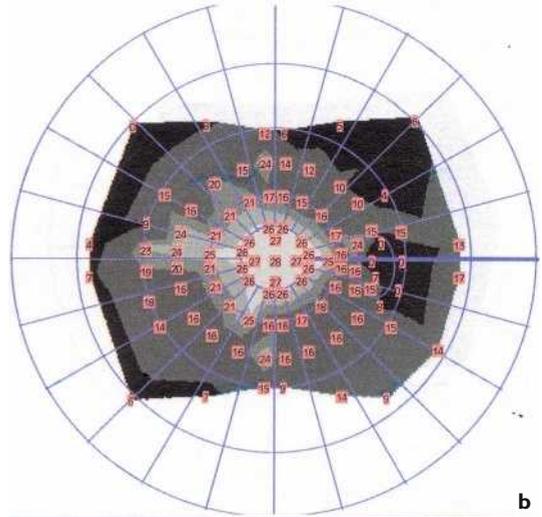
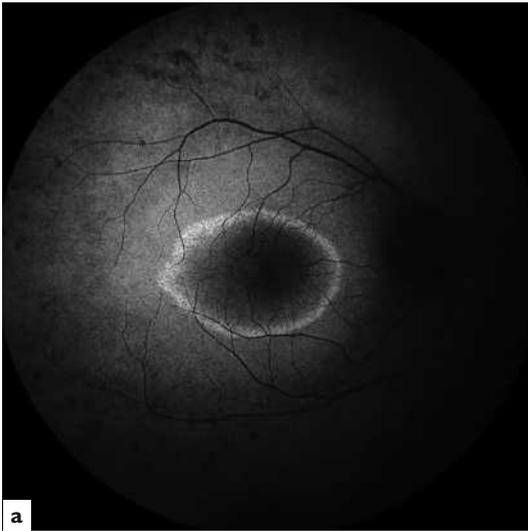


Figure 4-6. Corrélation entre le diamètre de l'anneau en AF (a, c) et la longueur de la ligne ellipsoïde (trait orange) en OCT (b, d).

Figure 4-7. Corrélation entre la taille de l'anneau hyperAF et le champ visuel (30° central). Premier cas (a, b) : patiente de 29 ans, 10/10 P2. Large anneau hyperAF (a) : déficits du champ visuel circonscrivant les 10° centraux (b). Deuxième cas : patient de 22 ans (c, d), 5/10 P3. Anneau hyperAF de plus petite taille (c), avec altération plus marquée du champ visuel (d). Troisième cas (e, f) : patiente de 57 ans, anneau hyperAF encore plus petit (c), champ visuel limité aux 10° centraux (f).



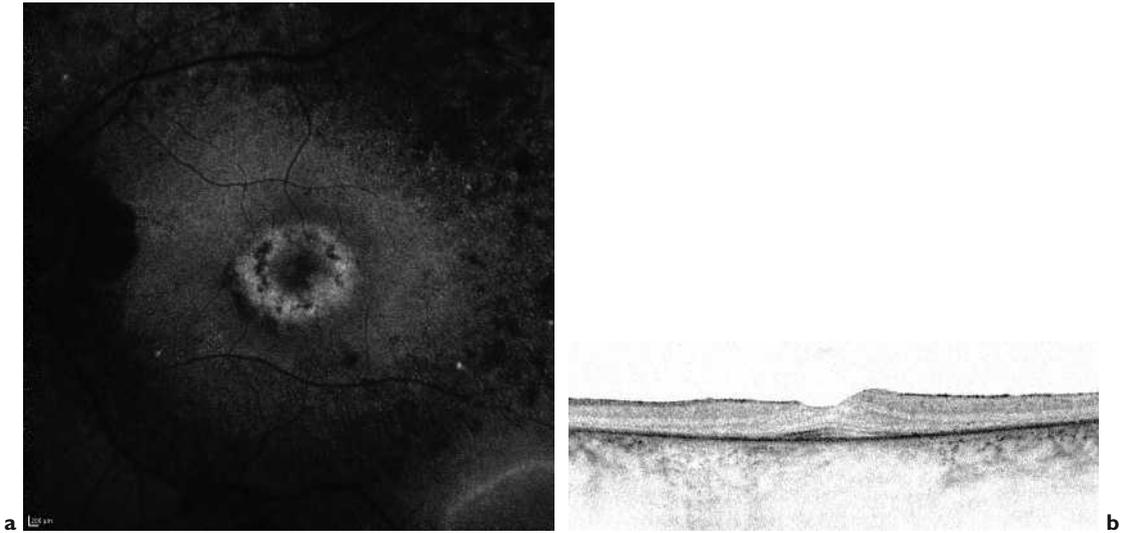


Figure 4-8. Présence de lésions hypoAF dans l'anneau (a), traduisant des zones d'atrophie, confirmées à l'OCT (b).

Elle apporte également des éléments concernant la signification de l'anneau hyperAF. L'architecture rétinienne apparaît déstructurée en dehors de cet anneau, avec perte des photorécepteurs : absence de la ligne ellipsoïde, de la membrane limitante externe et de la couche nucléaire externe, malgré un aspect normal de l'AF. Aux bords de l'anneau, les anomalies précèdent la perte des photorécepteurs : rupture ou désorganisation de la ligne ellipsoïde, diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe, et diminution de la visualisation de la membrane limitante externe. À l'intérieur de l'anneau, l'absence d'anomalie de la ligne ellipsoïde, de la membrane limitante externe, témoigne de l'intégrité des photorécepteurs (Figure 4-5).

Ainsi, l'OCT révèle une architecture rétinienne normale à l'intérieur de l'anneau, et pathologique à partir de l'anneau hyperAF. Le diamètre de l'anneau est corrélé avec la longueur de la ligne ellipsoïde [4] (Figure 4-6). Avec l'évolution de la pathologie, la taille de l'anneau diminue, s'accompagnant d'un raccourcissement de la ligne ellipsoïde.

Les bords de l'anneau correspondent avec les marges du **champ visuel** [4] (Figure 4-7). Une corrélation directe entre la fonction maculaire et le diamètre de cet anneau a été établie en péri-métrie statique, à l'ERG damier et multifocal ; ces examens confirment la préservation de la fonction maculaire à l'intérieur de l'anneau, et son altération à l'extérieur [1, 6, 10].

L'**électrorétinogramme** (ERG) est incontournable, et confirme le diagnostic : diminution des

réponses scotopiques, puis photopiques, et extinction de ces réponses selon le stade évolutif [11].

Dystrophie des cônes

Généralités

Elle concerne le plus souvent les adultes jeunes entre 20 et 30 ans, qui consultent pour une baisse visuelle centrale bilatérale, souvent asymétrique, fréquemment associée à une photophobie intense et une dyschromatopsie. L'affection évolue rapidement vers une acuité visuelle comprise entre 20/63 et 20/400, puis vers un scotome central. Les anomalies du fond d'œil peuvent être très discrètes, en particulier aux stades précoces, puis l'aspect est caractéristique avec aspect de dépigmentation péri-fovéolaire en cocarde [12].

Autofluorescence

En AF, la dégénérescence des cônes se traduit par une diminution hétérogène de l'AF maculaire. Une hyperAF fovéolaire est parfois présente, possiblement liée à l'intégrité du pigment lutéal (Figure 4-10). Cette zone centrale peut être encerclée par un anneau hyperAF, qui, comme dans la rétinopathie pigmentaire, représente la zone de transition entre la rétine saine et la rétine non fonctionnelle (Figure 4-10). Cet anneau peut augmenter dans le temps.

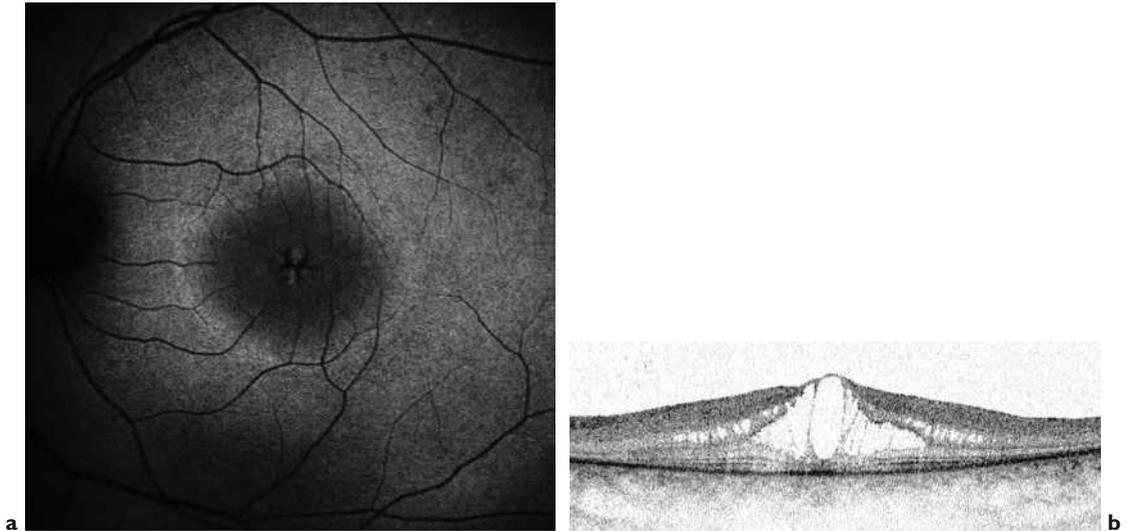


Figure 4-9. Œdème maculaire cystoïde. En OCT (b) : discret anneau hyperAF ; petites lésions hyperAF en pétale, fovéolaires (a).

Autres examens

L'anneau hyperAF maculaire est une manifestation non spécifique de la dystrophie des cônes qui peut survenir dans d'autres formes héréditaires de dégénérescences rétiniennes : la rétinopathie pigmentaire, comme nous l'avons vue dans le chapitre précédent, mais également les cone-rod dystrophies, ainsi que dans des formes acquises comme la maculopathie en œil-de-bœuf aux antipaludéens de synthèse. Ainsi, les **examens électrophysiologiques** sont indispensables pour s'assurer du diagnostic de dystrophie des cônes [13].

L'ERG révèle une atteinte photopique dès les stades précoces, et une conservation des réponses scotopiques [11]. Le suivi en ERG permet de dépister une atteinte éventuelle secondaire des bâtonnets, survenant dans les 5 ans après le diagnostic initial, redressant le diagnostic en cone-rod dystrophie. Une réponse normale des bâtonnets 5 ans après le diagnostic conforte le diagnostic de dystrophie des cônes [14].

L'OCT **spectral domain** confirme la perte des photorécepteurs, traduite par une fragmentation ou une absence de ligne ellipsoïde, limitée aux zones de fortes densités des cônes fovéolaires ou péri-fovéolaires. La couche nucléaire externe s'amincit progressivement. Aux stades évolués, la macula est atrophique [11, 13].

Dystrophies mixtes avec atteinte prédominante des cônes

Généralités

Les dystrophies des cônes et les cone-rod dystrophies (CRD) sont les plus communes des anomalies héréditaires des cônes, avec une fréquence de 1 sur 30 000 à 40 000 dans le monde [14].

Les CRD ou dystrophies de type cônes-bâtonnets se caractérisent par une atteinte progressive des photorécepteurs qui débute et prédomine sur les cônes.

Les CRD ne sont habituellement symptomatiques que tardivement dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. L'âge de début de la perte visuelle et la progression sont variables, mais l'acuité visuelle est le plus souvent inférieure à 20/200. L'atteinte maculaire se manifeste dès les stades précoces par une photophobie importante, et le fond d'œil peut montrer un aspect typique de maculopathie en œil-de-bœuf ou, dans certains cas, des altérations minimes de l'EP.

L'atteinte des bâtonnets survient précocement, entraînant une héméralopie. À des stades évolués de la maladie, le fond d'œil peut montrer les signes de rétinopathie pigmentaire : atrophie de



Figure 4-10. Patient de 44 ans, présentant une dystrophie des cônes. Acuité visuelle : œil droit 1,6/10 P10 ; œil gauche 2/10 P4. Clichés couleurs (a, b) : atrophie maculaire. En AF (c, d) : hypoAF maculaire, entourée d'un anneau hyperAF. Notez le spot hyperAF fovéolaire. En OCT (e, f) : atrophie maculaire.

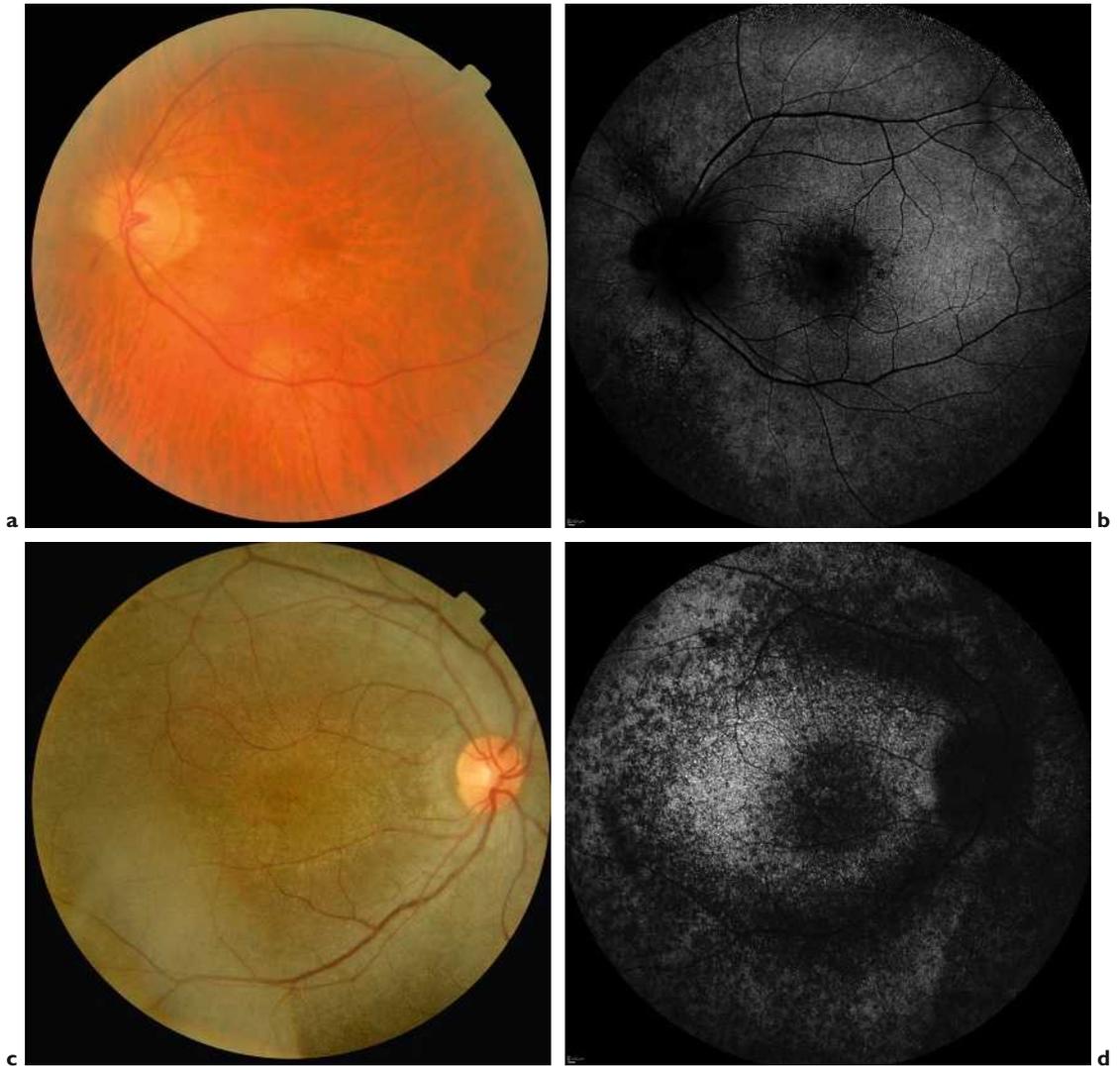


Figure 4-11. Dystrophies mixtes, avec atteinte prédominante des cônes chez 2 patients (a, c). En AF : atteinte de la périphérie rétinienne, avec lésions hypoAF éparses, atteinte de la macula avec hypoAF hétérogène. Absence d'anneau hyperAF maculaire (b, d).

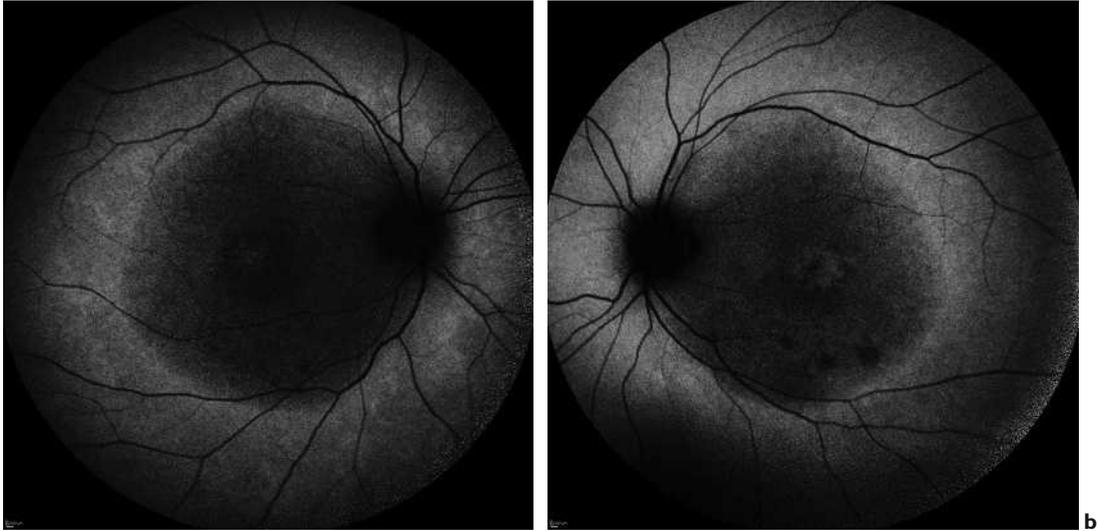


Figure 4-12. Patient de 17 ans atteint d'une dystrophie mixte, présentant une AV 3/10 P5 à droite et 8/10 P3 à gauche, avec une héméralopie. Les clichés en AF (a, b) montrent de larges plages hypoAF avec un aspect d'épargne fovéolaire à gauche expliquant l'acuité visuelle conservée.

l'EP, pigmentations rétiniennes, pâleur papillaire, atténuation artériolaire [14, 15].

Autofluorescence

L'AF révèle les lésions atrophiques maculaires par une hypoAF maculaire, inhomogène, habituellement sans anneau hyperAF. L'atteinte de la périphérie se manifeste par des lésions hypoAF, en patch [16] (Figure 4-11). L'AF est plus sensible que le fond d'œil pour visualiser ces lésions.

D'autres aspects très différents en AF peuvent se voir (Figures 4-12 et 4-13), avec présence d'anneau hyperAF ; ceux-ci pourraient être liés à la grande hétérogénéité génétique des CRD. Certaines caractéristiques en AF orientent vers des entités génétiques particulières ; ainsi, on retrouve un aspect en AF très proche dans une même fratrie (Figure 4-13).

Autres examens

L'ERG est le gold standard pour le diagnostic qui se caractérise par une atteinte des réponses des cônes et des bâtonnets, l'atteinte des cônes étant la plus importante [14]. L'OCT révèle l'atteinte maculaire très précocement, avec altération de la ligne des photorécepteurs, évoluant progressivement vers l'atrophie.

Atrophie chorio-rétinienne pigmentée paraveineuse

Généralités

L'atrophie chorio-rétinienne pigmentée paraveineuse est une maladie rare, bilatérale, symétrique, caractérisée par une atrophie paraveineuse de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde, associée à des ostéoblastes déposés le long des veines et une atrophie péri-papillaire [16] (Figure 4-14). Elle contraste avec la rétinopathie pigmentaire, où les ostéoblastes siègent en moyenne périphérie. La macula est habituellement épargnée, le diagnostic peut être fortuit.

Pour certains auteurs, elle serait secondaire à une maladie inflammatoire ou infectieuse [17]. Pour d'autres, il s'agit d'une forme incomplète de rétinopathie pigmentaire [18]. Cette dernière hypothèse est confortée par le cas clinique de la figure 4-15, où la mère présente un tableau de rétinopathie pigmentaire, et le fils une atrophie chorio-rétinienne pigmentée paraveineuse. Ce cas illustre la variabilité de l'expressivité des gènes (Figure 4-15).

Autofluorescence

L'AF révèle deux aspects. D'une part, l'hypoAF au niveau des lésions atrophiques, le long des veines.

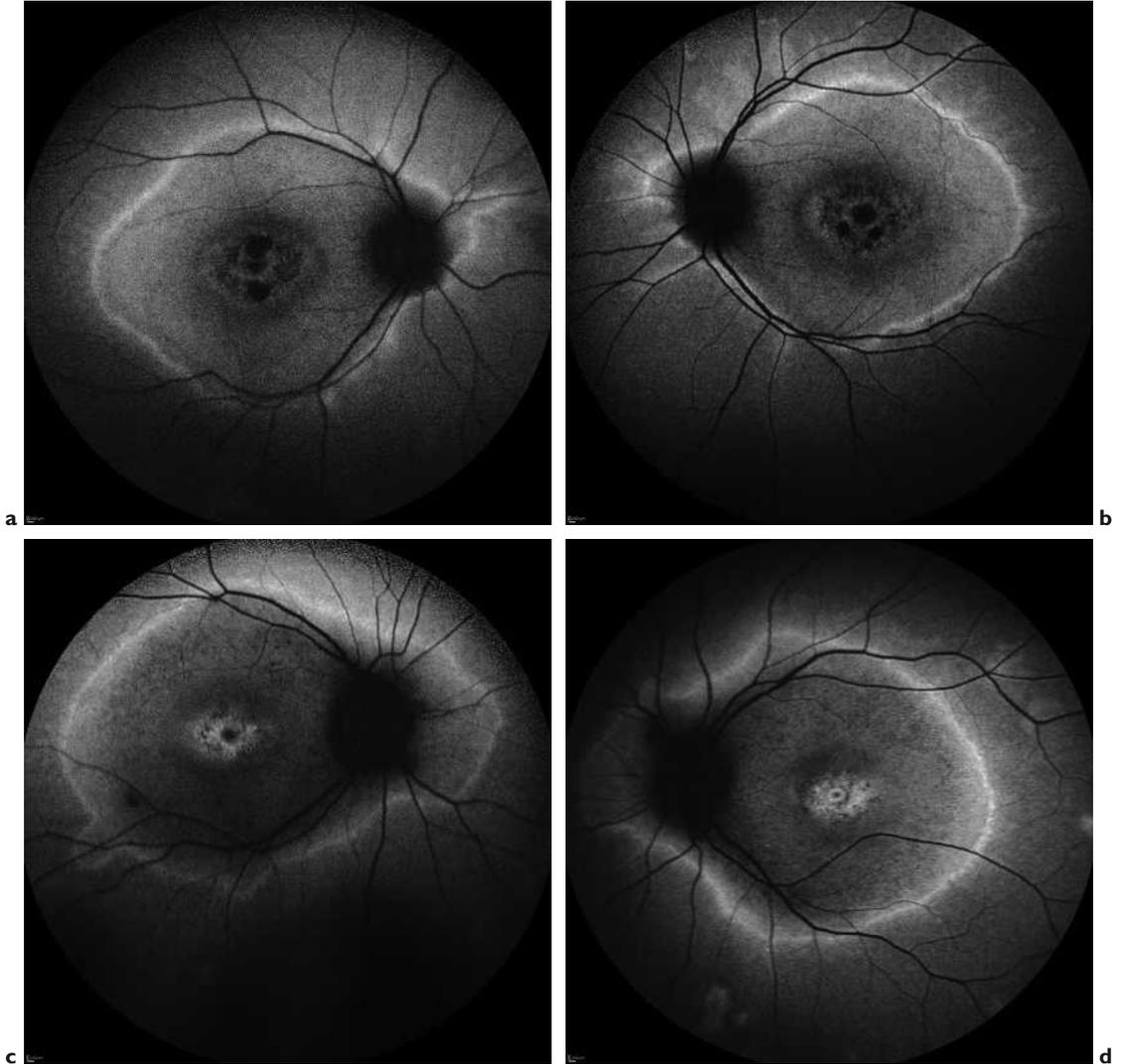
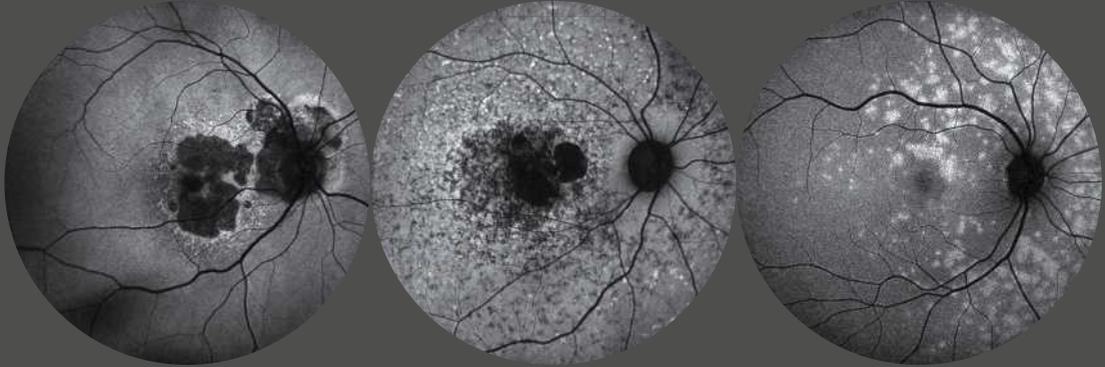


Figure 4-13. Dystrophie mixte avec atteinte prédominante des cônes. Présence d'un double anneau, l'un encerclant la macula, l'autre s'étendant d'une arcade à l'autre et englobant la papille. Premier cas (a et b) : patient de 58 ans, avec lésions hypoAF maculaires. 2^e cas (c et d) : sœur du patient précédent, âgée de 52 ans, présentant une hyperAF maculaire.

Autofluorescence du fond d'œil



L'examen en autofluorescence, imagerie récente, connaît un intérêt grandissant grâce à l'arrivée de nouvelles technologies, notamment l'ophtalmoscope à balayage laser (SLO). Examen non invasif mais souvent méconnu, il peut permettre d'emblée d'évoquer un diagnostic, guider la thérapeutique, là où des examens plus invasifs comme l'angiographie peuvent échouer.

Autofluorescence du fond d'œil est un atlas qui a pour but d'illustrer les principales pathologies rétinienne et choroïdiennes en autofluorescence. Il propose une collection raisonnée d'images, positionnant l'autofluorescence par rapport aux autres examens et, par une approche logique et didactique, guide le lecteur dans l'analyse, la compréhension et l'interprétation des images.

Les pathologies bénéficiant de cet examen sont ainsi abordées au travers d'une iconographie de grande qualité :

- DMLA
- lipofuscinopathies
- hérédodégénérescences rétiniennes
- inflammations
- chorioretinite séreuse centrale
- épithéliopathie rétinienne diffuse
- pathologies vasculaires
- pathologies néoplasiques
- maculopathie aux antipaludéens
- drusen du nerf optique

Cet atlas, travail de deux ophtalmologistes spécialisés en rétine médicale, permet au lecteur de se familiariser avec un nouvel examen qui doit faire partie de tout bilan de pathologies rétiniennes ou de baisse visuelle inexplicquée à fond d'œil dit normal.

Public : ophtalmologistes, internes en ophtalmologie, enseignants.

Marie-Laure Le Lez, Praticien hospitalier,
Service d'ophtalmologie, CHU Bretonneau de
Tours.

Jérémie Halfon, Ophtalmologiste en cabinet,
Tours.