

Signes de maculopathie liée à l'âge avant 50 ans

RÉSUMÉ: Les drusen apparaissent habituellement après l'âge de 50 ans et représentent les stades précoces de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou maculopathie liée à l'âge. Dans certains cas, les drusen peuvent être présents avant l'âge de 50 ans. Les drusen du sujet jeune incluent principalement les drusen cuticulaires qui sont une forme frontière de la DMLA survenant plus jeune avec une composante génétique plus forte, les drusen dominants qui sont une dystrophie monogénique (mutation *EFEMP1*) et les drusen colloïdes sans mutation génétique spécifique connue. Des drusen peuvent être retrouvés dans certaines dystrophies monogéniques et peuvent être aussi associés à certaines pathologies systémiques. La présence de drusen, dépôts et altérations de l'EPR avant l'âge de 50 ans nécessite donc une caractérisation précise du phénotype grâce à l'imagerie multimodale et un bilan diagnostique systémique et génétique adapté [1, 2].

→ S. MREJEN

CHNO des Quinze-Vingts, CIL Centre ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, PARIS.

Les drusen sont des dépôts extracellulaires principalement lipidiques accumulés entre l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la couche collagène interne de la membrane de Bruch. Ils apparaissent habituellement après l'âge de 50 ans et représentent les stades précoces de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou maculopathie liée à l'âge (MLA). On distingue principalement les drusen séreux sous-épithéliaux et les pseudodrusen réticulés sous-rétiens.

Cependant, dans certains cas, les drusen peuvent être présents avant l'âge de 50 ans et doivent alors faire évoquer d'autres diagnostics. Les drusen du sujet jeune incluent principalement les drusen cuticulaires qui sont une forme frontière de la DMLA survenant plus jeune avec une composante génétique

plus forte, les drusen dominants qui sont une dystrophie monogénique (mutation *EFEMP1*) et les drusen colloïdes sans mutation génétique spécifique connue.

Des drusen peuvent être retrouvés dans certaines dystrophies monogéniques et peuvent être aussi associés à certaines pathologies systémiques. La présence de drusen, dépôts et altérations de l'EPR (AEPs) avant l'âge de 50 ans nécessite donc une caractérisation précise du phénotype grâce à l'imagerie multimodale et un bilan diagnostique systémique et génétique adapté [1, 2].

■ Drusen du sujet jeune

1. Drusen cuticulaires

Gass fut le premier à décrire les drusen cuticulaires comme d'innombrables petites lésions jaunâtres de diamètre uniforme (25-75 µm) concentrées en cluster, surtout au niveau maculaire, et dont la

densité diminue vers la périphérie (*fig. 1 et 2*). Ces dépôts localisés entre la couche collagène interne de la membrane de Bruch et l'EPR ont une composition similaire aux drusen conventionnels. Ils sont hyperfluorescents dès les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine, ce qui leur donne leur aspect pathognomonique en "ciel étoilé" tel qu'il a été décrit par J. D. Gass. Sur l'OCT-SD, leur aspect typique est en "dents de scie". Ils sont considérés comme une forme frontière de la DMLA pouvant survenir chez des sujets plus jeunes avec une composante génétique plus forte.

Les études les plus récentes sur plusieurs centaines de patients concluent qu'il s'agit bien d'une forme particulière de la DMLA car les patients développent également des néovaisseaux choroïdiens et de l'atrophie, mais avec un meilleur pronostic visuel au long cours que les autres phénotypes de drusen [3, 4]. L'association avec du matériel vitelliforme secondaire est typique et fréquente (environ 25 %).

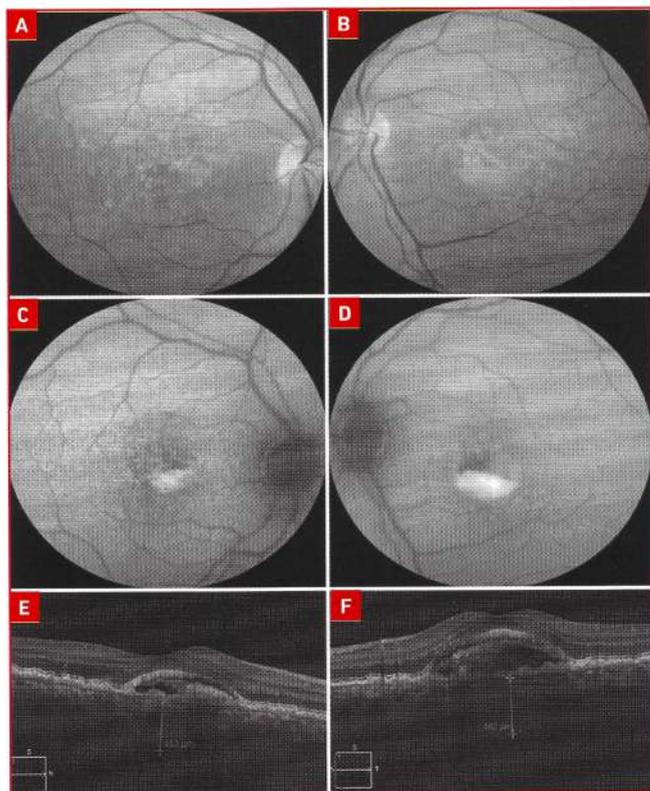


Fig. 1 : Imagerie multimodale d'une patiente de 45 ans présentant des drusen cuticulaires avec dépôts de matériel bilatéraux. L'acuité visuelle est à 9/10 sur l'œil droit et 8/10 sur l'œil gauche et la patiente se plaint de métamorphopsies bilatérales. Les rétinoscopes en filtre vert (A, B) mettent en évidence d'innombrables drusen de petit diamètre organisés en cluster qui apparaissent hypoautofluorescents avec un liseré hyperautofluorescent sur les clichés en autofluorescence (C, D). Sur l'OCT-SD, on note l'aspect typique des drusen cuticulaires en "dents de scie" avec des dépôts de matériel vitelliforme sous-rétiniens centraux.

Balaratnasingam *et al.* ont évalué 240 yeux (120 patients) et retrouvé des AEPs dans 47 % des cas, des dépôts vitelliformes dans 24 % des cas, des néovaisseaux maculaires dans 12,5 % des cas et une évolution vers l'atrophie dans 25 % des cas à 5 ans [4]. Les mêmes auteurs ont ensuite défini trois phénotypes de drusen cuticulaires :

- phénotype 1 : innombrables drusen cuticulaires maculaires, la densité diminue en périphérie ;
- phénotype 2 : drusen cuticulaires éparses maculaires et périphériques ;
- phénotype 3 : phénotype mixte avec drusen cuticulaires et larges drusen (diamètre > 200 µm), parfois colloïdes.

Sakurada *et al.* [3] ont évalué de façon longitudinale 63 yeux de 38 patients

pour évaluer le risque de progression vers l'atrophie ou la néovascularisation maculaire. Ils ont estimé le risque cumulé à 5 ans de développer de l'atrophie et des néovaisseaux à 28,5 et 8,5 % des cas. Le risque cumulé estimé de développer de l'atrophie ou des néovaisseaux à 5 ans était de 12, 50 et 51 % pour les phénotypes 1, 2 et 3 de drusen cuticulaires. Le risque était donc beaucoup plus élevé pour les drusen cuticulaires de phénotype 2 et 3.

Les auteurs concluent que les drusen cuticulaires font partie du spectre élargi de la DMLA (fig. 2).

2. Drusen colloïdes

Les drusen colloïdes sont des drusen du sujet jeune aux caractéristiques d'image-

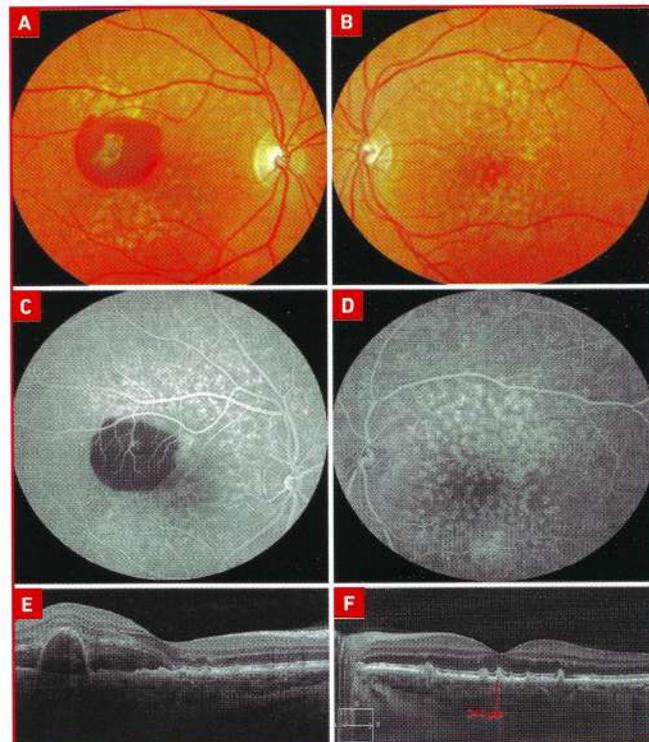


Fig. 2 : Imagerie multimodale d'une patiente de 48 ans présentant des drusen cuticulaires avec néovascularisation secondaire droite. L'acuité visuelle est à 8/10 avec métamorphopsies aiguës sur l'œil droit et 10/10 sur l'œil gauche. Les rétinoscopes en couleur (A, B) mettent en évidence des drusen cuticulaires bilatéraux associés à une hémorragie sous-rétinienne tempore-maculaire droite. Sur l'angiographie à la fluorescéine (C, D), on note des néovaisseaux occultes avec diffusion hétérogène de fluorescence au centre de l'hémorragie droite. L'OCT-SD (E, F) met en évidence un DEP vascularisé surmonté d'un décollement séreux rétinien à l'œil droit et des drusen cuticulaires en "dents de scie" à l'œil gauche.

rie spécifiques, sans mutation génétique spécifique identifiée. Ce sont de larges dépôts jaunâtres (diamètre > 200 µm) de distribution préférentielle tempore-maculaire (fig. 3). Ils peuvent aussi être plus étendus au pôle postérieur voire en périphérie rétinienne et plus ou moins confluent. Ils sont habituellement discrètement hyperautofluorescents avec un halo hypoautofluorescent. Sur l'OCT-SD, ils sont sous-épithéliaux avec un centre plus hyporéfléctif que les autres drusen. Au sommet des drusen colloïdes les plus volumineux, il peut y avoir un amincissement rétinien.

Sur l'angiographie à la fluorescéine, ils sont hypofluorescents aux temps précoces et hyperfluorescents aux temps tardifs. Sur l'angiographie au

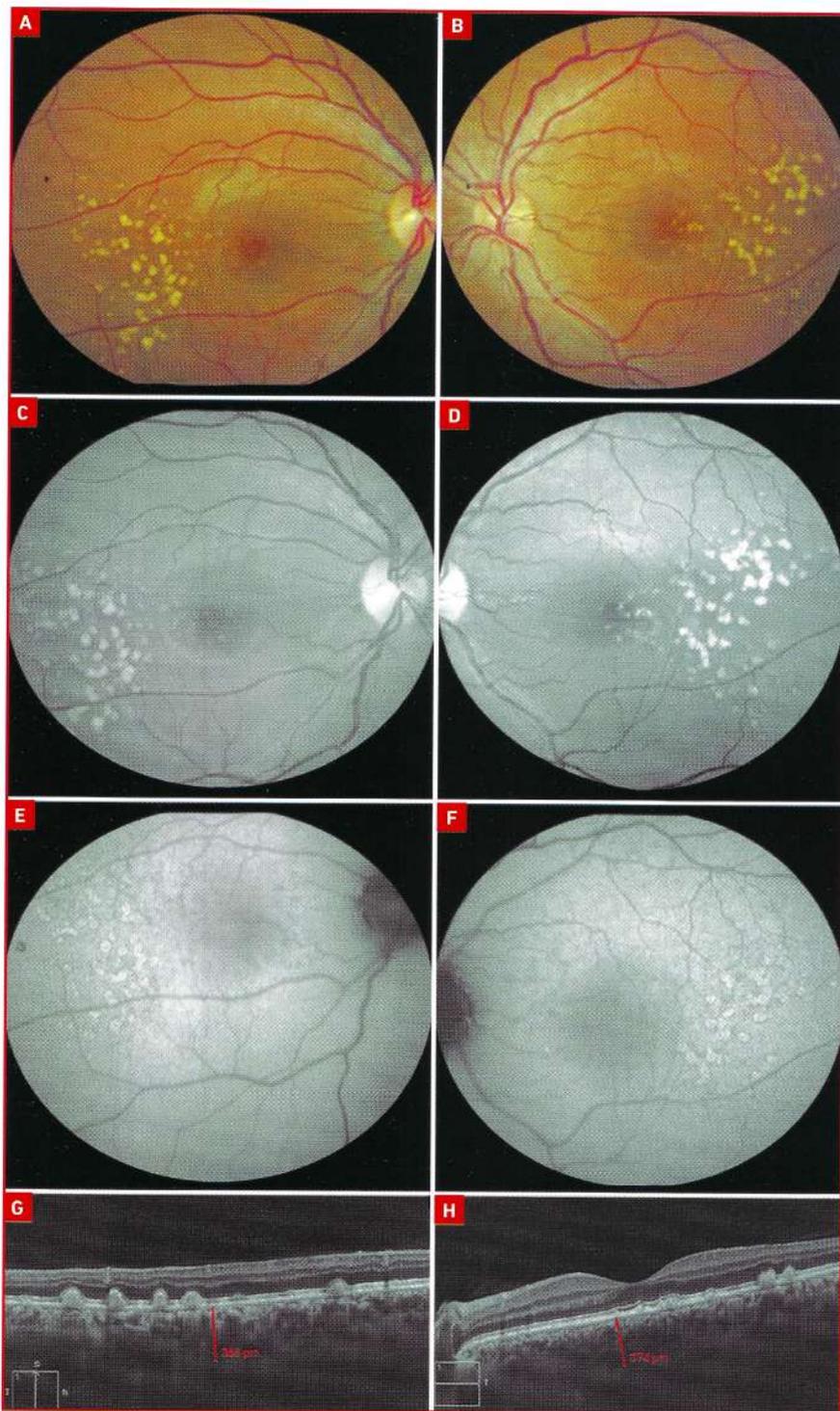


Fig. 3 : Imagerie multimodale d'une patiente de 31 ans asymptomatique présentant des drusen colloïdes. L'acuité visuelle est à 10/10 des deux côtés. Les rétinothots en couleur (A, B) et filtre vert (C, D) mettent en évidence des drusen bilatéraux et symétriques de distribution temporomaculaire. Ils sont discrètement hyperautofluorescents avec un liséré hypoautofluorescent sur le cliché en autofluorescence (E, F). Sur l'OCT-SD en coupe verticale temporomaculaire à droite (G) et horizontale centrale à gauche (H), on visualise de nombreux drusen colloïdes sous-épithéliaux.

vert d'indocyanine (ICG), ils sont hypo-fluorescents avec un anneau hyper-fluorescent aux temps tardifs, ce qui a été appelé le *doughnut effect*. Cet aspect en doughnut est également visualisé sur le cliché en proche infrarouge. Ces drusen colloïdes sont associés à des déficits de la fonction visuelle minimes [5, 6].

L'histoire naturelle des drusen colloïdes est mal connue et ils ont longtemps été considérés comme bénins. Cependant, les premiers cas isolés de complications néovasculaires et d'évolution atrophique [7] ainsi que de vasculopathie polypoïdale [8] ont été rapportés récemment. L'incidence de ces complications n'est pas connue, ce qui incite à la prudence dans l'information que l'on donne aux patients atteints.

3. Drusen dominants

Les drusen dominants, aussi appelés *Malattia Leventinese* ou *Doyme honeycomb*, sont des drusen du sujet jeune de transmission autosomique dominante et liés à une mutation sur le gène *EFEMP1*. La mutation au niveau du gène *EFEMP1* résulte en une protéine fibuline-3 pathologique qui induit un épaississement focal de la membrane de Bruch maculaire. Il existe une grande variabilité phénotypique interoculaire, intrafamiliale et interfamiliale [1].

Les drusen sont présents dès l'enfance mais les premiers symptômes visuels surviennent habituellement autour de 40 ou 50 ans. Les drusen sont de distribution radiaire au niveau temporomaculaire et sont typiquement distribués également en péripapillaire. Querques *et al.* ont analysé 12 yeux de 6 patients atteints afin de déterminer les caractéristiques en imagerie multimodale. Ils ont distingué de larges drusen ronds de distribution péri-maculaire et péri-papillaire, aux caractéristiques proches des drusen conventionnels de la DMLA, et de petits drusen radiaires temporomaculaires, qui s'apparentent davantage aux drusen cuticulaires. Sur le cliché en autofluo-

POINTS FORTS

- La présence de drusen avant l'âge de 50 ans doit faire évoquer 3 étiologies principales: les drusen cuticulaires, les drusen dominants et les drusen colloïdes.
- Les drusen cuticulaires représentent une forme frontière de la DMLA avec une composante génétique plus forte et un meilleur pronostic visuel.
- Les drusen cuticulaires peuvent se compliquer de dépôts de matériel secondaires dans environ 25 % des cas. Ils peuvent aussi se compliquer de néovaisseaux et d'atrophie plus rarement que dans la DMLA classique.
- Les drusen colloïdes sont des drusen du sujet jeune aux caractéristiques d'imagerie particulières sans mutation génétique spécifique identifiée.
- D'authentiques drusen peuvent être associés dans certaines dystrophies monogéniques et dans certaines pathologies systémiques.

rescence, seuls les larges drusen ronds sont hyperautofluorescents. Sur l'angiographie à la fluorescéine et en ICG, les larges drusen ronds deviennent hyperfluorescents aux temps tardifs, alors que les petits drusen radiaires diminuent leur fluorescence aux temps tardifs [9].

Les drusen deviennent confluents au fil du temps et évoluent vers une plaque fibreuse centrale. La baisse d'acuité visuelle est liée à des migrations pigmentaires, l'évolution vers l'atrophie ou des néovaisseaux secondaires.

Drusen et dystrophies monogéniques

Des drusen peuvent être retrouvés dans certaines dystrophies monogéniques telles que: le *fundus albipunctatus*, la rétinite ponctuée albescente, la *late-onset retinal degeneration* (LORD), la dystrophie de Sorsby ou encore la maladie de Stargardt. Le bilan électrophysiologique et la recherche génétique permettront de confirmer le diagnostic [1].

1. *Fundus albipunctatus*

Le *fundus albipunctatus* est une dystrophie rare de transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le gène *RDH5* impliqué dans le cycle de la rhodopsine. Le phénotype est caractérisé par la présence d'innombrables pseudodrusen de distribution rétinienne périphérique ainsi qu'au pôle postérieur, avec habituellement une épargne fovéolaire. Le diagnostic différentiel avec la DMLA ne pose pas de difficultés car les patients ont une histoire de cécité nocturne dès l'enfance. La dystrophie est habituellement non progressive.

2. Rétinite ponctuée albescente

La rétinite ponctuée albescente est une dystrophie rare de transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le gène *RLBP1* impliqué dans le cycle de la rhodopsine. Le phénotype est aussi caractérisé par la présence d'innombrables pseudodrusen de distribution rétinienne périphérique ainsi qu'au pôle postérieur. Le diagnostic différentiel avec la DMLA ne pose pas de diffi-

cultés car les patients ont une histoire de cécité nocturne dès l'enfance. Par comparaison au *fundus albipunctatus*, qui est habituellement une pathologie non progressive, la rétinite ponctuée albescente est évolutive avec dégénérescence progressive des photorécepteurs bâtonnets et cônes périphériques et centraux.

3. *Late-onset retinal degeneration*

La *late-onset retinal degeneration* est une dystrophie de transmission autosomique dominante liée à une mutation sur le gène *C1QTNF5*. Le phénotype est caractérisé par la présence de drusen et d'une nyctalopie à l'âge adulte, suivie d'une dégénérescence progressive des photorécepteurs périphériques et centraux. Les patients présentent également une insertion zonulaire antérieure et des défauts iriens transilluminables. Les drusen peuvent être des pseudodrusen et des drusen conventionnels.

4. Dystrophie de Sorsby

La dystrophie de Sorsby est une dystrophie maculaire de transmission autosomique dominante liée à une mutation sur le gène *TIMP3*. Le phénotype est caractérisé par l'apparition de drusen et de néovaisseaux et une atrophie rétinienne survenant entre la 3^e et 6^e décennie. La pathologie est progressive et cécitante. Les drusen peuvent être des pseudodrusen et des drusen conventionnels.

5. Maladie de Stargardt

La maladie de Stargardt est la dystrophie rétinienne la plus fréquente, de transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le gène *ABCA4*. C'est une dystrophie maculaire habituellement diagnostiquée dès l'enfance à cause d'une baisse d'acuité visuelle rapide sévère bilatérale. La dystrophie est caractérisée par la présence de dépôts hyperautofluorescents sous-rétiens, soit en réseaux appelés *flecks*, soit ponctuels (pseudodrusen). Certaines formes

cliniques de diagnostic tardif moins sévères représentent un diagnostic différentiel de la DMLA.

Drusen et pathologies systémiques

1. GNMPII

La glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) de type II est une maladie rénale idiopathique chronique et progressive, caractérisée par des dépôts denses glomérulaires. Elle est associée à des manifestations extrarénales principalement rétinienne à type de drusen. Bien qu'il ne soit pas possible de distinguer par l'examen clinique les drusen associés à la GNMPII des drusen de la DMLA, ceux-ci apparaissent beaucoup plus tôt, vers la 2^e décennie, et sont associés à un certain degré de dysfonction rénale. Les drusen cuticulaires ont été identifiés comme le phénotype le plus fréquent dans cette association systémique [1].

2. Syndrome d'Alport

Le syndrome d'Alport est une maladie héréditaire définie par l'association d'une néphropathie glomérulaire avec hématurie évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, une surdité de perception et des anomalies oculaires. Les anomalies oculaires associent le lenticône antérieur du cristallin, pathognomonique mais rare, et des anomalies rétinienne à type de dépôts sous-rétiens. Les dépôts sous-rétiens peuvent être ponctués de type pseudodrusen ou en réseau de type *flecks*. Ces dépôts sont localisés au niveau maculaire ainsi qu'en moyenne périphérie rétinienne [1].

3. Pseudoxanthome élastique

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une pathologie génétique rare de transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le gène *ABCC6*. Elle est caractérisée par une calcification et une

fragmentation progressives des fibres élastiques affectant principalement la peau, la rétine et les parois artérielles. Au niveau rétinien, les stries angioïdes sont associées à des dépôts sous-rétiens de type pseudodrusen, une pigmentation et un aspect en "peau d'orange". Les stries angioïdes se compliquent habituellement de néovaisseaux dont l'évolution détermine le pronostic visuel.

Conclusion

Si la présence de drusen est nécessaire au diagnostic de DMLA, les drusen ne sont pas pour autant pathognomoniques de la DMLA et d'authentiques drusen peuvent être associés à d'autres pathologies rétinienne et systémiques, que ce soit avant ou après 50 ans [2]. Ces drusen sont souvent impossibles à distinguer au niveau phénotypique des drusen de la DMLA. Même après l'âge de 50 ans, la présence de drusen ne suffit pas à confirmer le diagnostic de DMLA car certaines maladies héréditaires associées à des drusen, telles la dystrophie LORD ou la maladie de Stargardt, peuvent aussi se révéler après l'âge de 50 ans.

La présence de drusen, dépôts et altérations de l'EPR avant l'âge de 50 ans nécessite une caractérisation précise du phénotype grâce à l'imagerie multimodale et un bilan diagnostique adapté qui associera, selon les résultats de l'examen clinique, un bilan électrophysiologique, une recherche génétique et un bilan systémique afin de déterminer le pronostic et une prise en charge adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. KHAN KN, MAHROO OA, KHAN RS *et al*. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. *Prog Retin Eye Res*, 2016;53:70-106.
2. SAKSENS NT, FLECKENSTEIN M, SCHMITZ-VALCKENBERG S *et al*. Macular dys-

trophy mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2014;39:23-57.

3. SAKURADA Y, PARIKH R, GAL-OR O *et al*. Cuticular drusen: Risk of geographic atrophy and macular neovascularization. *Retina*, 2018 [Epub ahead of print].
4. BALARATNASINGAM C, CHEREPANOFF S, DOLZ-MARCO R *et al*. Cuticular drusen: clinical phenotypes and natural history defined using multimodal imaging. *Ophthalmology*, 2018;125:100-118.
5. GUIGUI B, QUERQUES G, LEVEZIEL N *et al*. Spectral-domain optical coherence tomography of early onset large colloid drusen. *Retina*, 2013;33:1346-1350.
6. GUIGUI B, LEVEZIEL N, MARTINET V *et al*. Angiography features of early onset drusen. *Br J Ophthalmol*, 2011;95: 238-244.
7. CARNEVALI A, QUERQUES G. Choroidal neovascularization and geographic atrophy are potential complications of early onset large colloid drusen. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:586-590.
8. MATHIS T, KODJIKIAN L, MAUGET-FAYSSÉ M *et al*. Polypoidal choroidal vasculopathy occurring in the context of large colloid drusen. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016;47:1154-1156.
9. QUERQUES G, GUIGUI B, LEVEZIEL N *et al*. Multimodal morphological and functional characterization of Malattia Leventinese. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:705-714.



S. MREJEN
CHNO des Quinze-Vingts,
PARIS.

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