

Dystrophies héréditaires de la macula

E Souied
G Coscas
G Soubrane

Résumé. – Les dystrophies maculaires constituent un ensemble d'affections héréditaires qui concernent la macula chez l'enfant ou l'adulte jeune. Les plus fréquentes sont évoquées ici : la maladie de Best, la dystrophie maculaire de Stargardt, la dystrophie des cônes, le rétinischisis maculaire lié à l'X, la dystrophie réticulée et les drusen dominants. Les gènes responsables de ces affections sont maintenant localisés et identifiés. La sémiologie de l'examen du fond d'œil, l'angiographie à la fluorescéine, l'angiographie au vert d'infracyanine, la tomographie à cohérence optique, l'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme permettent de distinguer ces maculopathies. Il existe bien d'autres dystrophies maculaires, moins fréquentes en Europe, qui sont évoquées dans les diagnostics différentiels.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : dystrophie maculaire, maculopathie héréditaire, maladie de Best, dystrophie de Stargardt, dystrophie des cônes, rétinischisis maculaire lié à l'X, dystrophie réticulée, drusen dominants.

Maladie de Best (dystrophie maculaire vitelliforme)

En 1905, Best décrivait tous les stades de la dystrophie maculaire héréditaire à partir de huit patients apparentés dans une grande famille comprenant 59 individus et donnait son nom à la maladie [6]. Zanen compara la lésion à un aspect d'« œuf sur le plat » et introduisit le terme de disque vitelliforme en 1950 [94]. La fréquence exacte de l'affection reste difficile à préciser, différente selon les diverses études. Elle serait responsable de 4 % de l'ensemble des dystrophies rétinienues [16].

ASPECTS GÉNÉTIQUES

La maladie de Best se transmet exclusivement sur le mode autosomique dominant. La pénétrance est incomplète, l'expressivité est variable et nombreux sont les cas sporadiques. En 1992, le gène de la maladie de Best a été localisé sur le bras long du chromosome 11, en 11q12-q13 [77]. Ce gène a ensuite été identifié : le gène VMD2 (*vitelliform macular dystrophy-2*), dit *bestrophin* [54]. Il existe plusieurs mutations de ce gène responsables de la maladie de Best [2]. La protéine *bestrophin* joue un rôle dans les canaux ioniques transmembranaires [78].

HISTOLOGIE

On connaît en fait peu d'études anatomopathologiques de lésions vitelliformes, à l'exception de celle de Weingeseist et al [88]. Ils retrouvaient au stade de remaniement de la lésion vitelliforme une anomalie diffuse de l'épithélium pigmentaire rétinien. La plupart des autres publications portent sur des formes de l'adulte et

observent des cellules pigmentées, des macrophages chargés en lipofuscine et une atrophie de l'épithélium pigmentaire dans l'aire maculaire entourée par un épithélium pigmentaire hypertrophique [14, 53]. Des plaques de collagène fusiforme ont pu être observées entre l'épithélium pigmentaire atrophique et la membrane de Bruch. Les photorécepteurs adjacents à l'épithélium pigmentaire atrophique étaient désorganisés, avec une atrophie de la couche nucléaire interne et des segments internes et externes des photorécepteurs. Les études morphologiques n'ont pas permis de trancher sur la localisation du matériel vitellin. Il a longtemps été débattu d'une localisation entre le neuroépithélium et l'épithélium pigmentaire, ou entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch. L'analyse des coupes en tomographie à cohérence optique (OCT) permet d'observer dans bon nombre de cas un dédoublement du complexe membrane de Bruch-épithélium pigmentaire, évoquant une localisation du matériel pseudovitelliforme à la partie basale de l'épithélium pigmentaire [56]. Il est intéressant de noter que la protéine *bestrophin* est localisée à la membrane basolatérale de l'épithélium pigmentaire [46].

ASPECTS CLINIQUES

L'âge d'apparition est le plus souvent compris entre 7 et 12 ans. Les circonstances de découverte les plus fréquentes sont une baisse de l'acuité visuelle centrale, uni- ou bilatérale, un flou visuel, des métamorphopsies. Toutefois, la découverte d'une lésion vitelliforme à l'examen du fond d'œil peut être fortuite ou s'inscrire dans le cadre d'une enquête familiale [80, 82].

■ Différentes phases évolutives à l'examen du fond d'œil

Avant l'apparition de la lésion typique vitelliforme, il est difficile d'individualiser une lésion maculaire. Tout au plus, on distingue dans certains cas un aspect en relief, bulleux, translucide, dans l'aire maculaire. Il s'agit du stade prévitelliforme.

Éric Souied : Ancien chef de clinique.
Gabriel Coscas : Professeur des Universités.
Cisèle Soubrane : Professeur des Universités, praticien hospitalier. Chef de service.
Service d'ophtalmologie, hôpital intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France.



1 Maladie de Best, aspect de la lésion vitelliforme à l'examen du fond d'œil. La lésion est centromaculaire, jaune, en relief, avec un soulèvement des fins vaisseaux maculaires.

Stade vitelliforme

La durée de ce stade est variable, persistant en général durant l'adolescence. Durant les premiers mois de l'apparition du disque vitelliforme, il peut être asymptomatique, sans baisse d'acuité visuelle. On observe un aspect de lésion jaune, parfois orangée, arrondie (fig 1). Cet aspect caractéristique est encore décrit comme « œuf sur le plat » : c'est le disque vitellin^[21]. Les dimensions du disque vitellin sont variables, de 0,5 à deux diamètres papillaires. La lésion est le plus souvent centrée par la fovea. Un ressaut des vaisseaux rétinien sur les bords du disque donne une impression de relief. Le reste de l'examen de la rétine, au pôle postérieur et en périphérie, est strictement normal. Les couches internes du neuroépithélium sont en général respectées à ce stade. Les lésions sont le plus souvent bilatérales, mais peuvent être asymétriques, avec des différences de stades évolutifs entre les deux yeux. À ce stade, l'acuité visuelle est le plus souvent encore bonne, souvent comprise entre 6/10 et 10/10.

Stade de remaniement

Il correspond à la disparition progressive du matériel vitellin, avec apparition de remaniement atrophique de l'épithélium pigmentaire^[26]. À ce stade, l'acuité visuelle commence à diminuer. Classiquement, on distingue deux types évolutifs du matériel vitellin.

- Aspect de « pseudohypopion »

Cet aspect correspond à la sédimentation du matériel vitellin sous l'effet de la pesanteur (fig 2). Un niveau horizontal est alors visible, avec le matériel vitellin dans la partie inférieure et des remaniements



3 Maladie de Best, évolution atrophique. Le matériel vitellin a complètement disparu. On ne retrouve qu'une zone atrophique pigmentée dans l'aire maculaire. Cette lésion est atypique et le diagnostic est plus difficile à ce stade.

de l'épithélium pigmentaire dans la partie supérieure. En demandant au patient de positionner sa tête sur le côté pendant 1 à 2 heures, on peut parfois voir migrer le matériel vitellin vers la position verticale.

- Aspect d'« œuf brouillé »

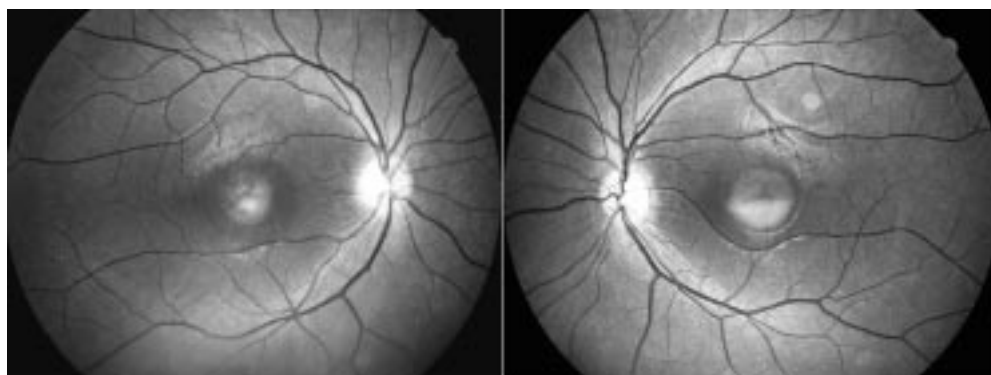
Il correspond à une dispersion inhomogène du matériel vitellin (fig 2). Ce matériel prend alors un aspect fragmenté, toujours dans les limites de l'aire du matériel vitellin. Les bords de la lésion sont surélevés.

Stade atrophique

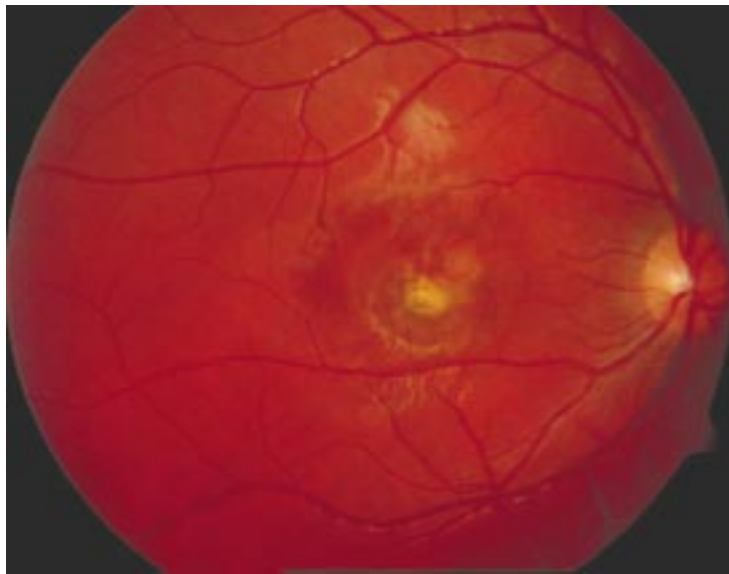
Il correspond au stade ultime de l'évolution de la maladie. En l'absence d'antécédent familial ou d'examen antérieur, il est extrêmement difficile de porter le diagnostic de maladie de Best à ce stade. L'examen du fond d'œil révèle une plage atrophique centromaculaire (fig 3). L'atrophie peut être plus ou moins profonde. Elle peut se limiter aux couches superficielles de la rétine, incluant essentiellement l'épithélium pigmentaire, avec un aspect central « poivre et sel ». L'atrophie peut être plus profonde et concerner également la choriocapillaire, laissant alors voir au travers la vascularisation choroïdienne.

Stade fibrogial

Un aspect particulier, dit « rétractile », peut être observé. Il ne s'agit pas du stade ultime inéluctable de l'évolution de la maladie, mais plutôt d'une forme d'évolution alternative à l'évolution atrophique. L'aspect au biomicroscope est fibreux, de couleur jaunâtre, et peut



2 Maladie de Best, aspect de dispersion du matériel vitelliforme (œil droit) et aspect de pseudohypopion (œil gauche). Ces clichés anérythres ont été réalisés chez le même patient âgé de 11 ans, avec une évolution asymétrique entre les deux yeux.



4 *Maladie de Best, évolution fibrogliale. La lésion centrale prend un aspect rétractile, fibreux.*

être confondu avec le matériel vitellin, bien que plus rigide, plus figé (fig 4). Il correspond à une évolution fibrogliale de la maladie. À ce stade, l'acuité est le plus souvent inférieure ou égale à 3/10.

■ **Angiographie à la fluorescéine**

On retrouve les trois phases évolutives, corrélées à l'aspect du fond d'œil [23].

Stade vitelliforme

Les clichés monochromatiques sont particulièrement importants à ce stade. Sur le cliché en lumière verte, on retrouve le disque vitellin d'aspect semblable à celui du fond d'œil, aux contours bien

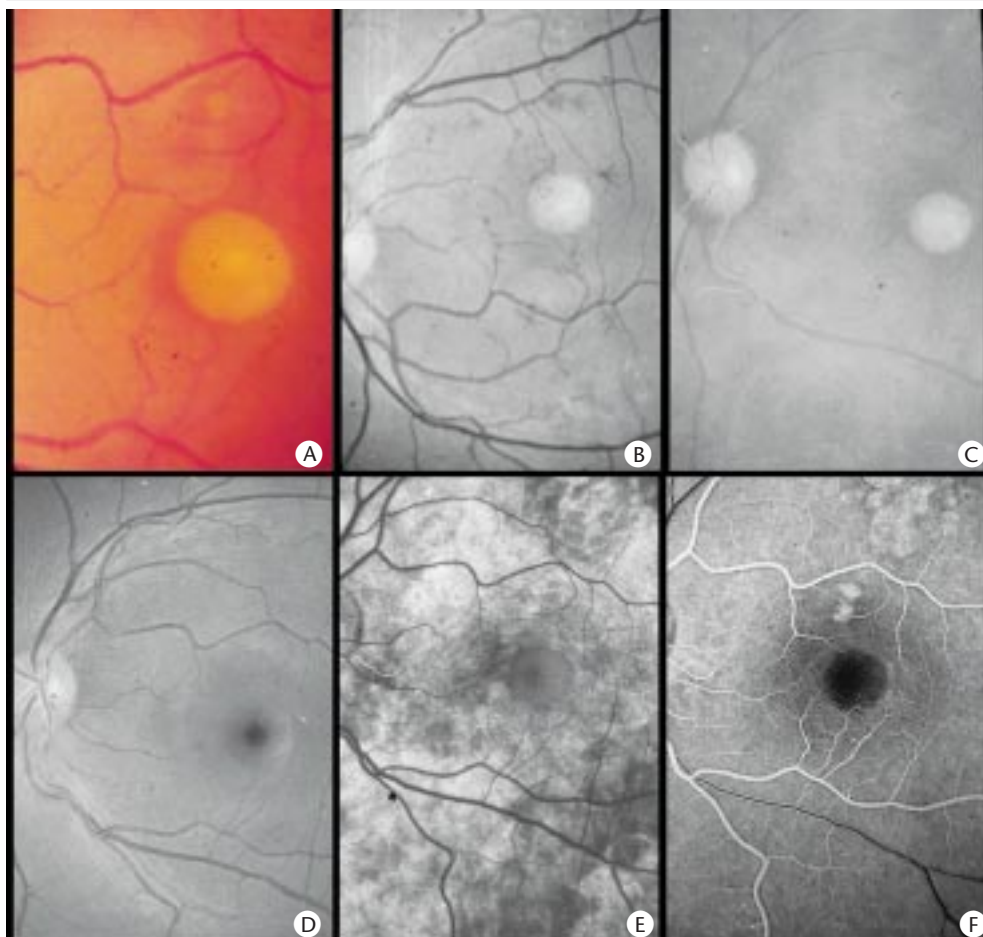
marqués, saillant, aux bords duquel on distingue la courbure des fins vaisseaux dans l'aire maculaire. Sur le cliché en lumière rouge, ce disque est toujours visible, mais aux limites plus floues. En revanche, il est important de noter que le disque disparaît sur le cliché en lumière bleue, suggérant que le matériel vitelliforme est en fait plus profond que ce qu'il pouvait paraître, du fait de la sensation de relief qu'il produit (fig 5). En effet, la longueur d'onde bleue explore essentiellement les couches superficielles de la rétine. Juste avant l'injection de fluorescéine, il faut penser à prendre des clichés, de façon à mettre en évidence l'autofluorescence constante du matériel vitellin [3]. Ces deux derniers éléments, la disparition du disque en lumière bleue et son autofluorescence, sont particulièrement utiles en cas de doute diagnostique. Aux temps choroïdiens et artériels précoces, le disque vitelliforme peut être encore visible du fait de son autofluorescence. Rapidement, le disque se manifeste par une hypofluorescence, par effet masque, ne laissant pas voir la vascularisation choroïdienne. Aux temps très tardifs, l'hypofluorescence apparaît moins marquée et une relative hyperfluorescence peut même être parfois visible, en relation avec un effet fenêtre dû à des altérations de l'épithélium pigmentaire plus ou moins importantes à ce stade. On retient donc une autofluorescence laissant place à une hypofluorescence par effet masque en angiographie à la fluorescéine (fig 5).

Stade de remaniement

On peut observer ces deux types de remaniements du matériel vitellin.

- *Aspect de « pseudohypopion »*

Le contraste entre les deux niveaux se traduit par une normo- ou hyperfluorescence dans la partie supérieure et une hypofluorescence dans la partie inférieure. L'hyperfluorescence relative de la partie supérieure est due à des altérations irrégulières de l'épithélium pigmentaire, provoquant un effet fenêtre. L'hypofluorescence inférieure est due à l'effet masque du matériel vitellin sédimenté.



5 *Angiographie à la fluorescéine au stade de lésion vitelliforme.*

Lésion vitelliforme en couleur (A), sur cliché anérythre (B) et cliché en lumière rouge (C). La lésion vitelliforme disparaît sur le cliché en lumière bleue (D) ; l'autofluorescence est encore visible à l'angiographie à la fluorescéine avant la phase artérielle (E), puis la lésion vitelliforme est hypofluorescente par effet masque (F).

Les altérations de l'épithélium pigmentaire situées en regard du matériel vitellin ne sont pas visibles dans la partie inférieure, elles aussi masquées par le matériel vitellin.

- *Aspect d'« œuf brouillé »*

Au stade précoce de la séquence angiographique, il existe une parfaite superposition entre les zones de persistance du matériel vitellin et une hypofluorescence. Le reste de la lésion, dans l'aire du disque, apparaît comme globalement hyperfluorescent, du fait des altérations de l'épithélium pigmentaire. Au stade plus tardif de la séquence angiographique, l'ensemble de l'aire du disque s'imprègne de fluorescence.

Stade atrophique

Le cliché en lumière rouge est particulièrement contributif pour apprécier l'importance de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire. Dès le stade précoce de la séquence angiographique, la lésion atrophique apparaît hyperfluorescente, le plus souvent d'aspect inhomogène. Au stade ultime de la maladie, l'atrophie concerne non seulement l'épithélium pigmentaire, mais également la choriocapillaire, et laisse voir les troncs vasculaires choroïdiens, fréquemment associée à des dépôts pigmentés.

Stade fibrogliol

Dans ces formes « rétractiles », on observe une nette hyperfluorescence du matériel fibrogliol. Cette hyperfluorescence permet faire la différence en cas de doute diagnostique entre du matériel vitellin hypofluorescent et une lésion fibrogliolale hyperfluorescente.

■ Électro-oculogramme (EOG)

Chez le sujet sain, on observe une diminution d'amplitude pendant l'adaptation à l'obscurité jusqu'à une valeur minimale (D) après 10 minutes d'obscurité et une augmentation d'amplitude pendant l'adaptation à l'éblouissement jusqu'à une valeur maximale (L) après 10 minutes d'éblouissement. Le rapport d'Arden ($L/D \times 100\%$) est normalement supérieur à 185 %. L'EOG est un examen fondamental pour le diagnostic de maladie de Best ^[19, 40], avec un rapport d'Arden inférieur à 145. De plus, l'EOG peut être utilisé à un stade préclinique et peut se révéler contributif avant l'apparition du disque vitelliforme, ou encore sur l'œil apparemment sain dans des formes apparemment unilatérales.

■ Tomographie à cohérence optique (OCT)

Cet examen, d'apparition relativement récente, est contributif tant pour le diagnostic que pour le suivi des patients ^[56] (fig 6). Au stade prévitelliforme, on retrouve parfois un doublement du complexe membrane de Bruch-épithélium pigmentaire, avec un espace optiquement vide entre les deux. Au stade vitelliforme, on observe un aspect surélevé juste en dessous du plan de l'épithélium pigmentaire, avec une hyperréflexivité de la couche de l'épithélium pigmentaire. Sur certaines coupes, le matériel semble situé entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch. Les couches les plus internes sont épargnées, des photorécepteurs à la limitante interne, ce qui explique la conservation de l'acuité visuelle à ce stade. Au stade de remaniement, on distingue plus aisément la duplication de la couche épithélium pigmentaire-membrane de Bruch. Il existe une hyperréflexivité du matériel résiduel et une hyporéflexivité dans les zones de résorption du matériel, laissant place à une zone optiquement vide. Similairement, dans les formes de pseudohypopion, la partie supérieure, qui correspond au matériel vitelliforme résorbé, se traduit par une zone hyporéflexive entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch. La partie inférieure du pseudohypopion, qui correspond à la sédimentation du matériel vitelliforme, se manifeste en OCT par un comblement hyperréflexif de cet espace au-dessous du plan de l'épithélium pigmentaire (fig 6). Au stade atrophique, on observe une atteinte sévère des couches plus internes de la rétine, avec un amincissement

allant des photorécepteurs au neuroépithélium. Dans les formes évolutives fibrogliolales, l'examen en OCT permet d'objectiver une masse hyperréflexive localisée dans les couches profondes, qui étire et amincit les couches internes de la rétine. Cette lésion saillante se différencie aisément de l'aspect observé au stade vitelliforme et permet ainsi le diagnostic dans les cas douteux à l'examen au biomicroscope.

■ Autres techniques d'investigation

Angiographie au vert d'infracyanine

Peu utile dans le contexte de disque vitelliforme, elle peut être indiquée en cas de doute sur une complication néovasculaire choroïdienne. L'angiographie au vert d'infracyanine permet de faire la différence entre une lésion fibrogliolale et une lésion néovasculaire choroïdienne. Ces lésions sont toutes deux hyperfluorescentes en angiographie à la fluorescéine, mais seules les lésions néovasculaires choroïdiennes sont hyperfluorescentes au stade tardif de l'angiographie au vert d'infracyanine. Dans des formes de dispersion inhomogène du matériel vitelliforme, l'angiographie au vert d'infracyanine permet d'objectiver l'atrophie de l'épithélium pigmentaire en laissant voir la vascularisation choroïdienne. Par ailleurs, l'angiographe confocal permet de réaliser des images en autofluorescence, élément fondamental dans le diagnostic positif de disque vitelliforme ^[86].

Examen du champ visuel

Le champ visuel périphérique est normal. Le champ visuel automatisé explorant les 10° centraux peut retrouver un scotome central, relatif ou absolu selon le stade de l'évolution de la maladie.

Électrorétinogramme (ERG)

L'ERG est normal dans la maladie de Best au stade vitelliforme. Au stade plus tardif de l'évolution, stade atrophique ou fibrogliol, l'ERG fovéolaire peut être perturbé.

FORMES CLINIQUES

■ Complications néovasculaires

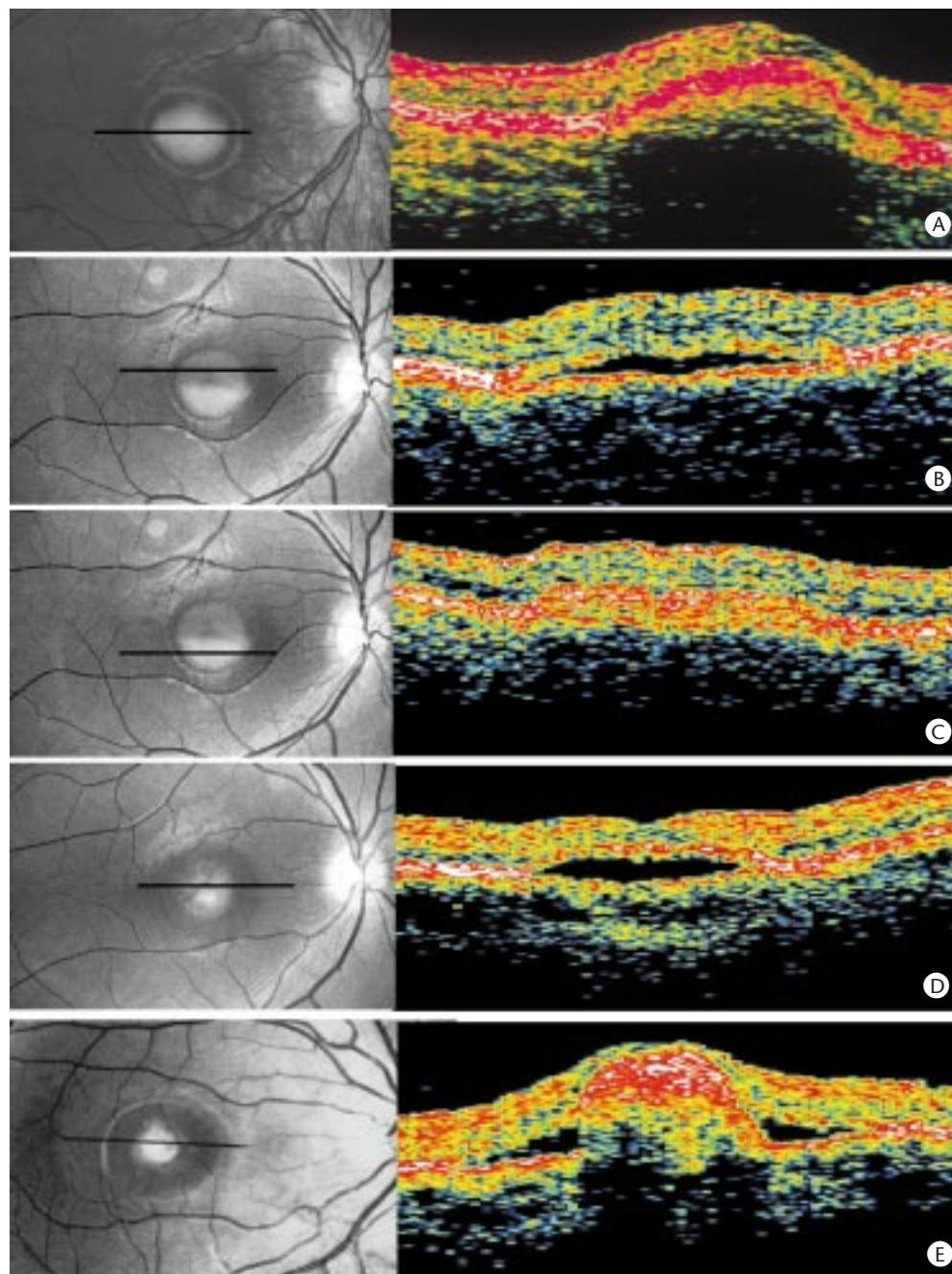
L'évolution naturelle de la maladie de Best peut se compliquer d'une néovascularisation choroïdienne ^[83]. Cette néovascularisation peut apparaître à tous les stades de l'évolution de la maladie, plus souvent au stade atrophique ou fibrogliol ^[49]. Elle doit être redoutée en cas d'aggravation de métamorphopsies ou d'un scotome central brutal. À l'examen du fond d'œil, on peut observer des hémorragies rétinienne ou un décollement séreux rétinien, évocateurs de néovaisseaux choroïdiens ^[4]. La suspicion de lésion néovasculaire choroïdienne doit faire pratiquer une angiographie à la fluorescéine et une angiographie au vert d'infracyanine. Si les néovaisseaux sont bien individualisables et extrafovéolaires, une photocoagulation focale au laser monochromatique peut être réalisée. Elle nécessite une surveillance angiographique rapprochée afin de vérifier tout d'abord son efficacité, puis l'absence de récurrence.

■ Formes unilatérales

Les formes unilatérales de la maladie de Best ne sont pas rares. Elles correspondent souvent à une asymétrie d'évolution de la maladie. L'EOG peut être utile pour témoigner de l'atteinte infraclinique de l'œil apparemment indemne. Chez certains patients, la maladie reste unilatérale tout au long de l'évolution.

■ Formes multifocales

Ces formes sont plus rares ; elles correspondent à la coexistence de plusieurs disques vitelliformes visibles au pôle postérieur ^[10, 48].



6 Aspect en tomographie à cohérence optique dans la maladie de Best.

A. Stade vitelliforme. La couche de l'épithélium pigmentaire est surélevée, en bosse, avec un respect des couches des photorécepteurs et du neuroépithélium.

B. Stade de pseudohypopyon, partie supérieure de la lésion. On observe un dédoublement du complexe membrane de Bruch-épithélium pigmentaire, avec un espace hyporélectif entre les deux couches.

C. Stade de pseudohypopyon. On observe une hyperrélectivité entre les deux couches dans la partie inférieure de la lésion, où s'accumule le matériel vitelliforme.

D. Stade de dispersion pigmentaire. Il existe un dédoublement, avec un aspect de séparation entre les couches de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire. L'espace est hyporélectif.

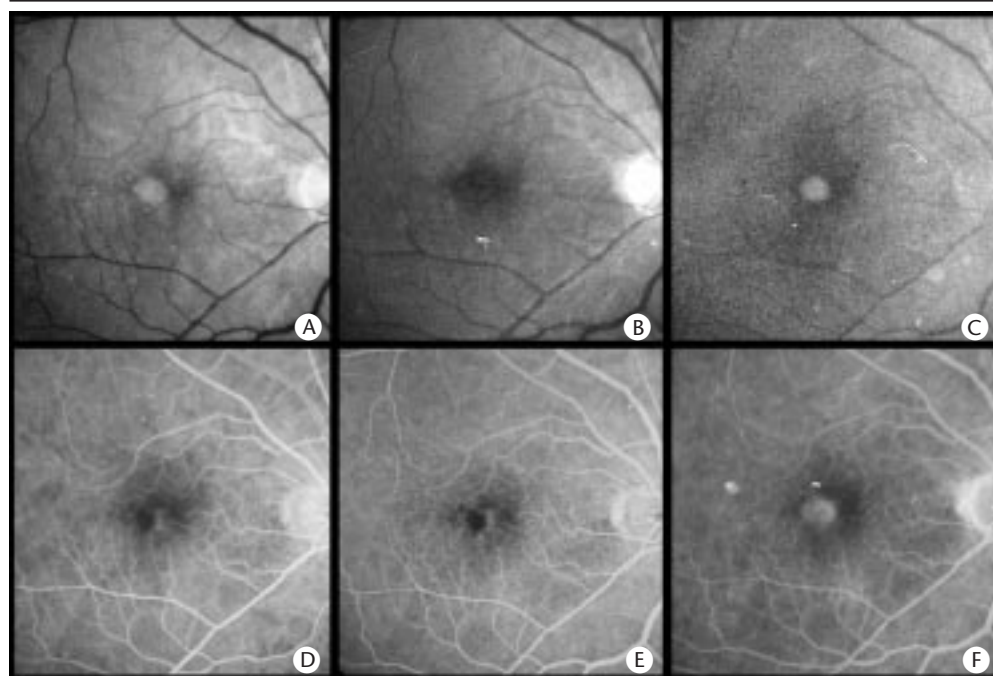
E. Stade de fibrose. On observe une lésion très hyperrélective en dôme. La tomographie en cohérence optique objective une perte de l'intégrité de la couche de la membrane de Bruch et un amincissement de la rétine neurosensorielle.

Plusieurs critères doivent être réunis pour poser le diagnostic de maladie de Best à foyers multiples : bilatéralité, taille des disques vitelliformes comprise entre un et deux diamètres papillaires, disparition des lésions sur les clichés en lumière bleue, autofluorescence des lésions et effet de masquage à l'angiographie à la fluorescéine.

■ **Forme de l'adulte**

Il existe une forme tardive de la maladie de Best, dite « pseudo-Best », pseudovitelliforme ou encore maladie de Gass [23]. Depuis la description par Gass en 1974, la dystrophie fovéomaculaire vitelliforme de l'adulte pose la question du continuum entre certaines dystrophies maculaires de l'enfance et des atteintes maculaires de l'adulte, voire liées à l'âge (DMLA). Elle concerne l'adulte, le plus souvent entre 35 et 55 ans [9]. L'acuité visuelle est conservée, entre 6/10 et 8/10, et les circonstances de découverte peuvent être la présence d'un scotome relatif, de métamorphopsies, ou simplement une découverte fortuite lors d'une consultation pour presbytie. À l'examen du fond d'œil, elle est caractérisée par une lésion vitelliforme de 0,5 à 1 diamètre papillaire de diamètre, en

relief, jaunâtre. Les contours sont le plus souvent réguliers et homogènes. L'atteinte est souvent unilatérale. En angiographie à la fluorescéine, la lésion se comporte exactement comme dans la forme typique de l'enfant, avec une atténuation du matériel vitelliforme sur les clichés en lumière bleue, une autofluorescence, un effet de masquage à la phase précoce de la séquence en angiographie à la fluorescéine (fig 7). La lésion s'imprègne toutefois de colorant et devient plutôt hyperfluorescente aux stades intermédiaires et tardifs de la séquence. L'hypofluorescence précoce par effet de masquage et l'absence de diffusion du colorant permettent de différencier cet aspect d'une membrane néovasculaire choroïdienne à type de néovaisseaux visibles rétrofovéolaires. Cette lésion vitelliforme est fréquemment entourée de drusen miliaires. L'examen en OCT retrouve une lésion située au-dessus du plan de l'épithélium pigmentaire. L'évolution spontanée est lente et se fait vers la dispersion du matériel vitelliforme, puis vers l'atrophie centromaculaire. Des néovaisseaux peuvent apparaître et une angiographie au vert d'infra-rouge permet de distinguer les néovaisseaux choroïdiens du matériel vitelliforme constamment hypofluorescent en angiographie au vert d'infra-rouge.



7 Maladie de Best de l'adulte chez un patient de 50 ans, angiographie à la fluorescéine. Cliché anérythre, lésion vitelliforme de 0,5 diamètre papillaire, entourée par quelques drusen miliaires (A). La lésion disparaît sur les clichés en lumière bleue (B). Elle est visible sur les clichés en autofluorescence (C). La lésion est hypofluorescente par effet masque au début de la séquence angiographique, avec une couronne hyperfluorescente (D, E). Au stade plus tardif de l'angiographie, la lésion vitelliforme s'imprègne et devient fluorescente, sans diffusion du colorant (F).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Choriorétinopathie séreuse centrale

Au stade prévitelliforme ou au stade de résorption du matériel, l'aspect de bulle pourrait se confondre avec une bulle de choriorétinopathie séreuse centrale. L'angiographie à la fluorescéine permet de distinguer ces deux entités.

Dystrophie réticulée

Au stade de remaniement du matériel, la question du diagnostic différentiel peut parfois se poser, devant une alternance de zones hyperfluorescentes et hypofluorescentes confluentes (cf infra).

Autres dystrophies maculaires

Au stade terminal atrophique, l'aspect peut se confondre avec une maladie de Stargardt ou encore avec une dystrophie des cônes évoluée.

Décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde

Certains décollements de l'épithélium pigmentaire drusénoïdes peuvent prendre un aspect arrondi à bords homogènes qui peut parfois se confondre en biomicroscopie avec une forme de l'adulte de maladie de Best. Les clichés en autofluorescence et l'angiographie à la fluorescéine aident au diagnostic différentiel, le décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde n'étant pas autofluorescent et constamment hyperfluorescent lors de la séquence angiographique.

Maladie de Stargardt

Décrite en 1909 par Stargardt^[75], cette atteinte maculaire se révèle dès l'enfance et conduit rapidement à une perte de la vision centrale avec un champ visuel périphérique conservé^[71]. La perte de l'acuité visuelle survient classiquement entre 7 et 12 ans. Le syndrome de fundus flavimaculatus décrit par Franceschetti en 1963, qui débute par des taches blanc jaunâtre dites flavimaculées, avant l'apparition de la maculopathie, est d'apparition souvent plus tardive^[17].

ASPECTS GÉNÉTIQUES

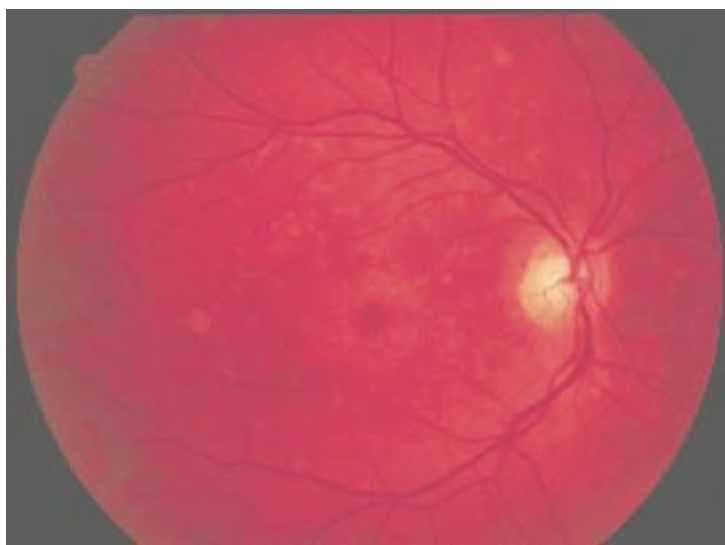
Le mode de transmission le plus fréquent est autosomique récessif, dans plus de 90 % des cas^[8]. Les formes à transmission autosomique

dominante sont plus rares et il n'existe pas de formes liées à l'X^[12, 84]. Il faut donc rechercher la notion d'une consanguinité parentale à l'interrogatoire, qui oriente vers une transmission autosomique récessive et peut aider au conseil génétique. Le gène de la maladie de Stargardt, dans ses formes classiques et dans ses formes à début tardif, a été localisé sur le bras court du chromosome 1, en 1p21-p13, par Kaplan en 1993^[24, 34]. Ce gène a ensuite été identifié par Allikmets en 1997 et nommé ABCR^[1]. Il s'agit d'un gène de la famille ABC (*ATP-binding transporter gene*) codant pour des protéines transmembranaires impliquées dans le transport énergie-dépendant de nombreux substrats au travers de membranes cellulaires. En travaillant sur cette superfamille de gènes, il est apparu que l'un d'entre eux était exprimé exclusivement sur la rétine, le *retina specific ABC* (ABCR). Ce gène est impliqué dans la maladie de Stargardt, mais aussi dans des formes de rétinite pigmentaire ou de *cone-rod dystrophy*^[59]. De plus, il a été suggéré que certaines mutations à l'état hétérozygote puissent constituer des facteurs de prédisposition génétique pour la DMLA^[69]. La protéine ABCR, spécifique des photorécepteurs, est impliquée dans le transport transmembranaire des rétinoïdes. La protéine mutante donne lieu à une accumulation de N-rétinylidène-PE dans les segments externes des photorécepteurs. Le A2-E, sous-produit du N-rétinylidène-PE, s'accumule dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien et est toxique pour ces dernières. Il semble que les photorécepteurs meurent secondairement, suite à l'atteinte de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Il existe une autre localisation chromosomique, en 6q11-q15, qui correspond au gène ELOVL4, spécifique des photorécepteurs. Ce gène est impliqué, de façon moins prépondérante, dans quelques formes de maladie de Stargardt à transmission autosomique dominante^[5, 97].

HISTOLOGIE

Il existe très peu d'études anatomopathologiques contributives, hormis celle de Klein et Krill^[37], qui ont analysé une rétine atteinte de syndrome de fundus flavimaculatus sur un œil énucléé après un traumatisme. Ils ont conclu à la présence de dépôts d'acide mucopolysaccharidique (acide hyaluronique). Eagle et al^[15] retrouvaient peu de coloration positive d'acide hyaluronique, mais surtout une accumulation massive de lipofuscine (qui est composée de A2-E) dans les cellules de l'épithélium pigmentaire.



8 Maladie de Stargardt, aspect du fond d'œil. On observe une dépigmentation annulaire périfovéolaire et des taches blanchâtres flavimaculées diffuses.

ASPECTS CLINIQUES

Dans sa forme classique, la maladie se manifeste entre l'âge de 8 et 12 ans par une baisse de l'acuité visuelle centrale. Paradoxalement, l'enfant se déplace parfaitement et il se peut même qu'il reconnaisse certains détails. À ce stade initial, l'examen du fond d'œil est souvent normal. Se pose alors le diagnostic différentiel avec une simulation devant une plainte fonctionnelle subjective et un examen ophtalmoscopique normal. Il ne faut pas hésiter à répéter l'examen ophtalmologique car les lésions apparaissent le plus souvent en quelques mois. L'examen de la vision des couleurs révèle un axe deutan (rouge-vert), ce qui est exceptionnel pour les atteintes maculaires héréditaires et contribue donc au diagnostic. À un stade plus évolué, la dyschromatopsie devient anarchique. Le champ visuel périphérique reste normal tout au long de l'évolution de la maladie.

■ Examen du fond d'œil

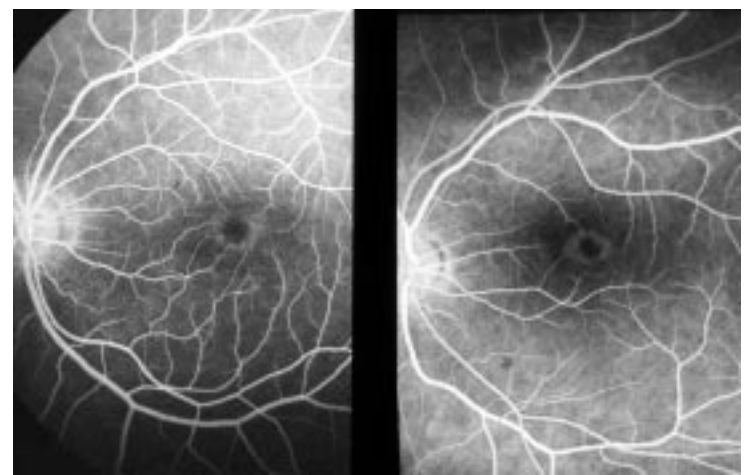
À l'examen du fond d'œil, la macula est peu ou non modifiée au début de la maladie de Stargardt. En quelques mois, on distingue une perte du reflet fovéolaire et un aspect granité de l'épithélium pigmentaire. Cet aspect est parfois décrit dans la littérature comme « aspect vermillon », « aspect dépoli » ou encore en « bave d'escargot »^[80]. Ces lésions évoluent ensuite vers une atrophie de l'épithélium pigmentaire parafovéolaire, classiquement ovale (fig 8).

Des taches blanchâtres dites flavimaculées, ou encore appelées *flecks*, peuvent être observées discrètement autour de la fovea, plus à distance autour de l'aire maculaire, ou encore plus loin au pôle postérieur ou en périphérie rétinienne. Elles sont très polymorphes, arrondies, fusiformes, lancéolées, pisciformes, géantes, en ailes de papillon ou encore en X (dystrophie flavimaculée en X de Puech)^[57, 96]. Elles apparaissent en relief, à limites bien définies, blanc jaunâtre. Plus tard, en quelques années, ces taches flavimaculées se désagrègent, sont moins en relief, ont des contours moins bien limités, prennent une coloration plus grisâtre et laissent place à des altérations de l'épithélium pigmentaire.

Au stade final de l'évolution de la maladie de Stargardt, il n'existe qu'une vaste plage d'atrophie chorioretinienne centrale. Les taches flavimaculées sont difficilement individualisables à ce stade.

■ Angiographie à la fluorescéine

Sur le cliché monochromatique en lumière verte, les taches flavimaculées sont bien visibles, ainsi que l'atrophie maculaire centrale. Ces taches ne disparaissent pas sur les clichés en lumière bleue, à la différence du dépôt de matériel vitelliforme. Le cliché en



9 Maladie de Stargardt débutante, angiographie à la fluorescéine, forme débutante. Aspect angiographique similaire chez deux sœurs atteintes de maladie de Stargardt. Il existe un aspect de maculopathie en œil de bœuf et un discret silence choroïdien en périphérie. On ne visualise pas de tache flavimaculée chez ces deux sœurs à ce stade.

lumière rouge permet de visualiser des plages d'atrophie chorioretinienne maculaires profondes. Un cliché en autofluorescence doit être réalisé en cas de suspicion de maladie de Stargardt. Il permet de démontrer le caractère autofluorescent des taches blanches flavimaculées^[86].

La séquence angiographique fluorescéinique est particulièrement contributive pour porter le diagnostic de maladie de Stargardt, avec une triade sémiologique.

Maculopathie en « œil de bœuf »

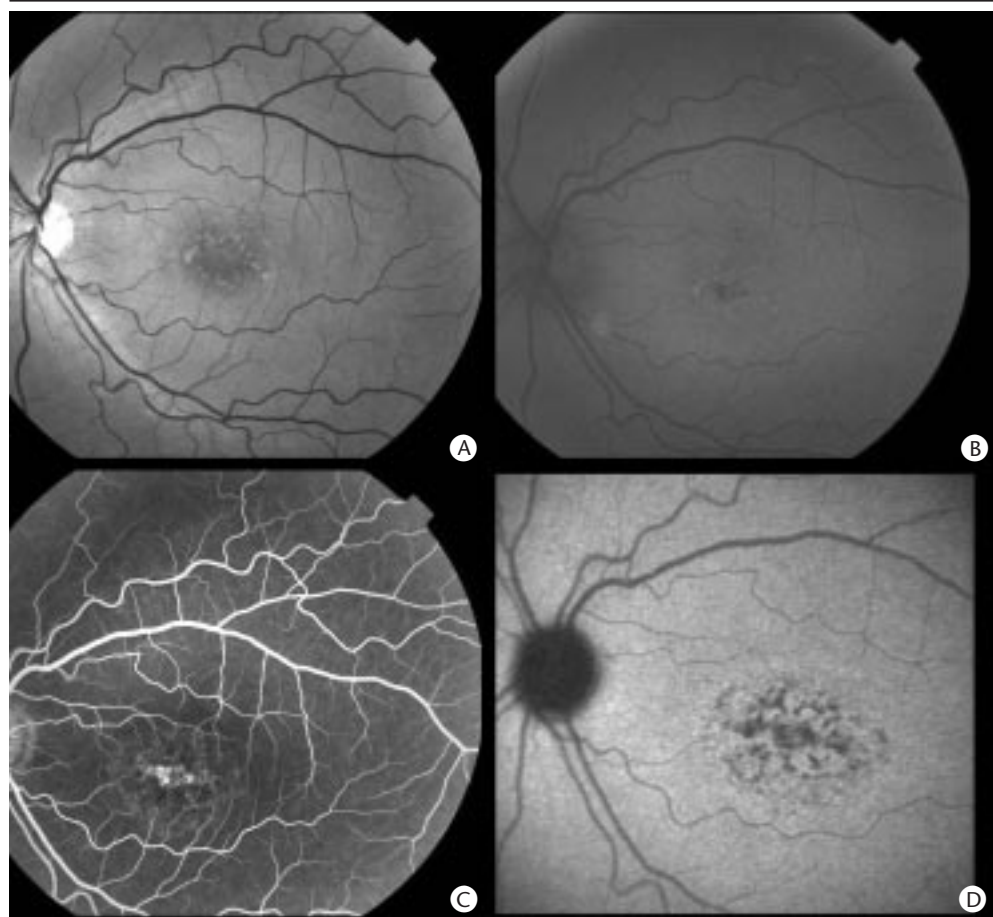
Il s'agit sans doute du signe le plus fréquent à la phase d'état de la maladie (fig 9). Elle correspond à une alternance de trois zones en « cible », dites en « cocarde », qui sont :

- une hypofluorescence centrale par effet de masquage, liée à la présence du pigment xanthophylle ;
- une hyperfluorescence en couronne par effet fenêtre, liée aux altérations de l'épithélium pigmentaire ;
- une hypofluorescence relative en deuxième couronne, par effet de contraste avec la couronne hyperfluorescente.

Cette maculopathie n'est pas spécifique de la maladie de Stargardt ; elle peut être observée dans plusieurs autres pathologies, telles que la dystrophie des cônes, l'intoxication aux antipaludéens de synthèse, le syndrome de Bardet-Biedl, certaines mitochondriopathies, le syndrome de Hallervorden-Spatz, etc^[41]. Elle ne représente pas non plus un critère obligatoire pour le diagnostic de maladie de Stargardt ; les atteintes de l'épithélium pigmentaire étant cliniquement hétérogènes, la couronne d'hyperfluorescence en angiographie à la fluorescéine l'est donc également.

« Silence choroïdien »

Ce terme désigne une raréfaction de la visibilité du pommelé choroïdien avec aspect sombre de la choroïde^[23] (fig 9). Ce silence choroïdien correspond à un effet masque par accumulation diffuse de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire. Il s'associe à une accentuation de la visibilité des fins vaisseaux rétinien et de leurs ramifications. Cet aspect est quasi pathognomonique dans ce contexte. Il n'est pas toujours bien visible au pôle postérieur de la rétine en raison des multiples altérations de l'épithélium pigmentaire qui laissent place à une hyperfluorescence par effet fenêtre. Aussi, il faut réaliser des clichés en périphérie rétinienne à la recherche d'un silence choroïdien dès que l'on évoque une dystrophie maculaire de Stargardt. Il existe toutefois quelques formes sans silence choroïdien. Notons que le silence choroïdien peut ne pas être bien visible au début de l'évolution de la maladie



10 Taches flavimaculées périfovéolaires.
Dans cette forme, les taches flavimaculées sont confinées aux bords de la fovéa.

A. Cliché anérythre, quelques taches blanches fines périfovéolaires associées à des altérations de l'épithélium pigmentaire.

B. Ces lésions sont autofluorescentes.

C. On observe surtout l'hyperfluorescence des altérations de l'épithélium pigmentaire. Les fines taches flavimaculées sont hypofluorescentes mais à limites imprécises. Plus loin en périphérie, on visualise le silence chorôidien.

D. Les limites des taches flavimaculées sont nettes, avec quelques points blancs autour, d'aspect « granité ».

de Stargardt et qu'il peut être difficile à mettre en évidence au stade très tardif si les altérations de l'épithélium pigmentaire sont trop diffuses.

Taches « flavimaculées »

Elles se manifestent constamment en angiographie à la fluorescéine par une hypofluorescence par effet masque au début de leur apparition. Cette hypofluorescence contraste avec l'hyperfluorescence des bords liée aux altérations de l'épithélium pigmentaire adjacentes. Plus tard, lorsque les taches flavimaculées se désagrègent, cet aspect laisse place à une discrète hyperfluorescence inhomogène, à limites mal définies, qui ne correspond plus qu'aux altérations résiduelles de l'épithélium pigmentaire. Là encore, on retrouve l'extrême hétérogénéité et le polymorphisme de ces taches : petites ou géantes, périfovéolaires ou diffuses, arrondies ou lancéolées^[43] (fig 10, 11).

■ Angiographie au vert d'infracyanine

Cet examen est également très contributif pour le diagnostic positif de maladie de Stargardt et doit être réalisé en cas de doute diagnostique^[92]. Il permet en fait de distinguer parfaitement les taches flavimaculées, constamment hypofluorescentes, visibles entre la quinzième et la trentième minute de la séquence angiographique selon les appareils et les techniques d'acquisition d'images (fig 10, 11, 12). Lorsque les taches blanches flavimaculées ne sont plus individualisables en angiographie à la fluorescéine à cause de l'hyperfluorescence globale liée aux multiples altérations de l'épithélium pigmentaire, l'angiographie au vert d'infracyanine permet encore de les distinguer avec précision. Il en est ainsi dans des formes très évoluées de la maladie ; lorsque le patient atteint depuis son enfance consulte à un âge plus avancé, l'angiographie au vert d'infracyanine est souvent le seul examen à pouvoir distinguer des *flecks* flavimaculés (fig 13). De même, dans des formes avec de petits *flecks* périfovéolaires, l'angiographie au vert d'infracyanine permet d'individualiser les petites taches hypofluorescentes (fig 10).

Un autre signe contributif est la présence de *pin-points*, petits points hyperfluorescents en tête d'épingle, localisés préférentiellement sur les bords des taches hypofluorescentes flavimaculées au stade tardif de l'examen. Ils constituent un aspect dit « granité »^[72] (fig 12). Une couronne hyperfluorescente péripapillaire a parfois pu être observée chez certains patients. Sa signification reste inconnue.

Notons également que les appareils d'acquisition confocale d'images permettent de réaliser des clichés en autofluorescence, qui objectivent les taches blanches flavimaculées.

■ Examen en tomographie à cohérence optique

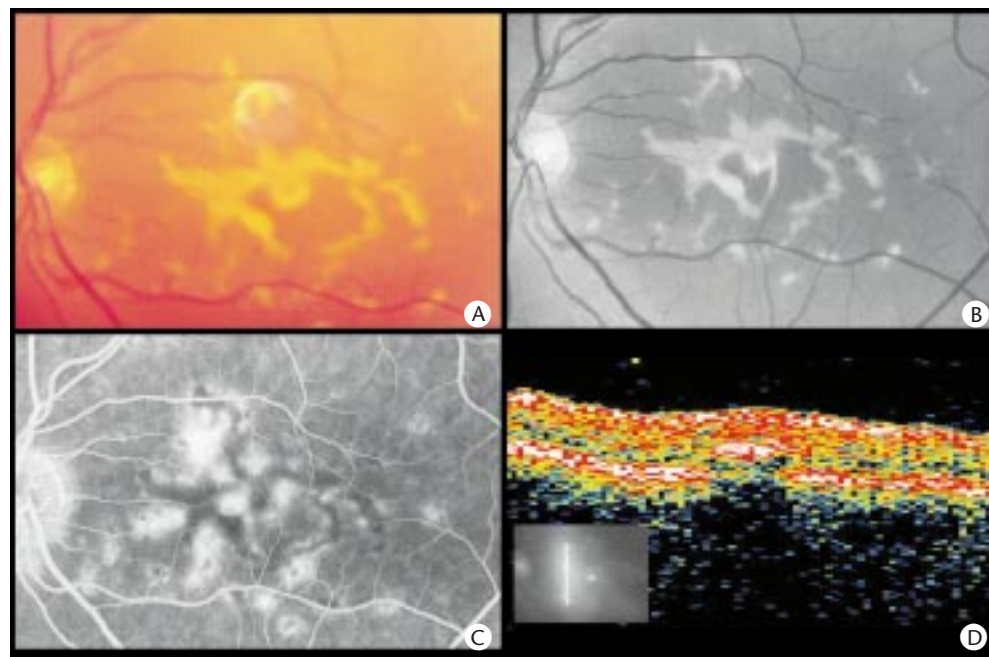
Cet examen n'est pas utile pour le diagnostic de maladie de Stargardt. Dans certaines formes de taches flavimaculées géantes, il peut permettre de préciser la localisation de ces taches, en avant du plan de l'épithélium pigmentaire (fig 11).

■ Électrorétinogramme

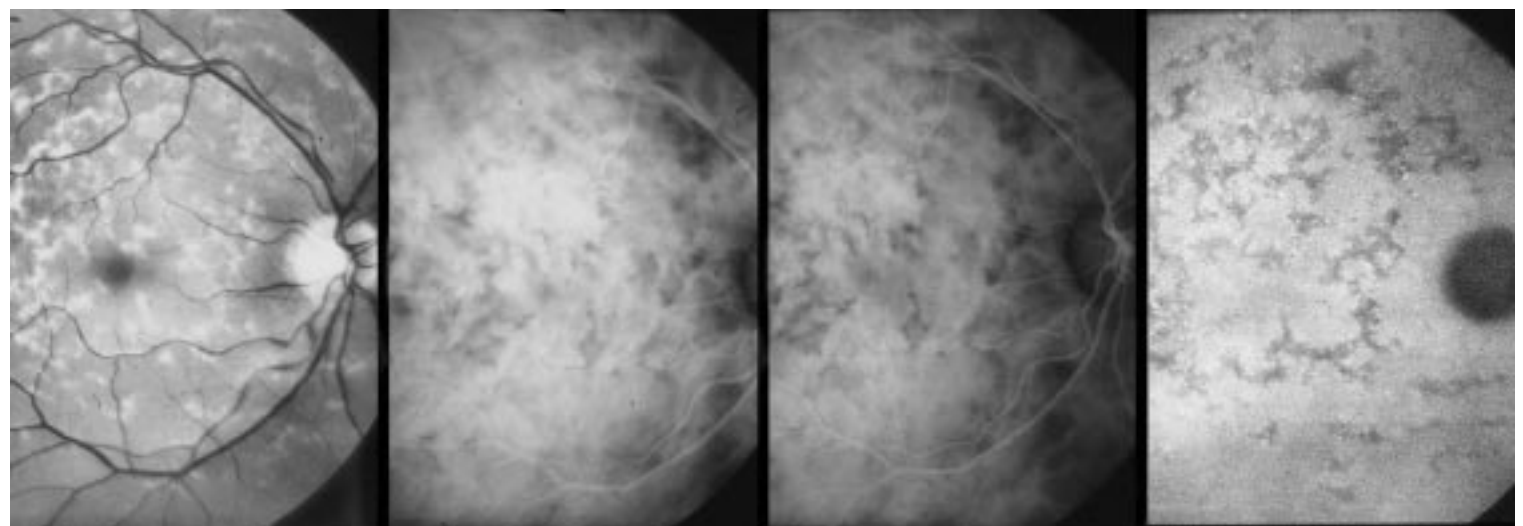
Il est le plus souvent normal au début de la maladie. En cas de doute, devant une baisse de la vision centrale associée à un aspect en œil de bœuf en angiographie à la fluorescéine, l'ERG normal permet de faire le diagnostic différentiel avec une dystrophie des cônes. Ce n'est qu'à un stade plus avancé, lorsque la macula revêt un aspect atrophique, que l'on peut enregistrer une atteinte des cônes. L'ERG en mode *flicker* se révèle plus sensible pour détecter de minimes anomalies électrorétinographiques dans la maladie de Stargardt.

FORMES DE L'ADULTE

La maladie peut apparaître plus tardivement dans la vie, entre la deuxième et quatrième décennie. Elle débute alors souvent par l'apparition des taches blanches flavimaculées autour de la macula, sans atrophie centrale et sans baisse de vision centrale (fig 12). Il s'agit de la description de Franceschetti en 1963, qui constitue le syndrome de fundus flavimaculatus^[17]. L'évolution est le plus



11 Taches flavimaculées géantes. Dans cette forme, les taches flavimaculées sont de grande surface et peuvent prendre le nom, selon leur morphologie, de dystrophie en ailes de papillon ou de dystrophie flavimaculée en X de Puech. Elles sont jaunâtres et les taches plus récentes sont bien délimitées à l'examen du fond d'œil et sur les clichés monochromatiques (A, B). En angiographie à la fluorescéine, ces taches flavimaculées sont hypofluorescentes avec une hyperfluorescence sur les bords (C). Ces taches géantes sont accessibles à l'examen en tomographie à cohérence optique. Elles sont hyperréfléctives avec un effet d'ombre. Elles sont localisées sur le plan de la couche des photorécepteurs, à la différence du matériel vitelliforme de la maladie de Best (D).



12 Fundus flavimaculatus, aspect en angiographie au vert d'infracyanine. Patient de 40 ans présentant une forme débutante de fundus flavimaculatus. Il n'y a pas d'atteinte maculaire à ce stade. Angiographie au vert d'infracyanine. Sur le cliché anérythre, on visualise les taches flavimaculées. Au stade tardif de la séquence angio-

graphique (30 minutes), on visualise parfaitement les limites des taches flavimaculées hypofluorescentes, avec un aspect granité de pin-points hyperfluorescents, diffus mais prédominants sur les bords des taches flavimaculées.

souvent lentement progressive. Elle se fait vers une atteinte centrale à type d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, puis vers une atrophie plus profonde chorioretinienne, entraînant un scotome central. L'avancée des travaux de biologie moléculaire a permis de démontrer qu'il s'agissait en fait d'une seule et même entité avec la maladie de Stargardt de l'enfant. Le fundus flavimaculatus et la maladie de Stargardt diffèrent par l'âge d'apparition et la vitesse d'évolution, mais sont toutes deux causées par des mutations sur le gène ABCR [59].

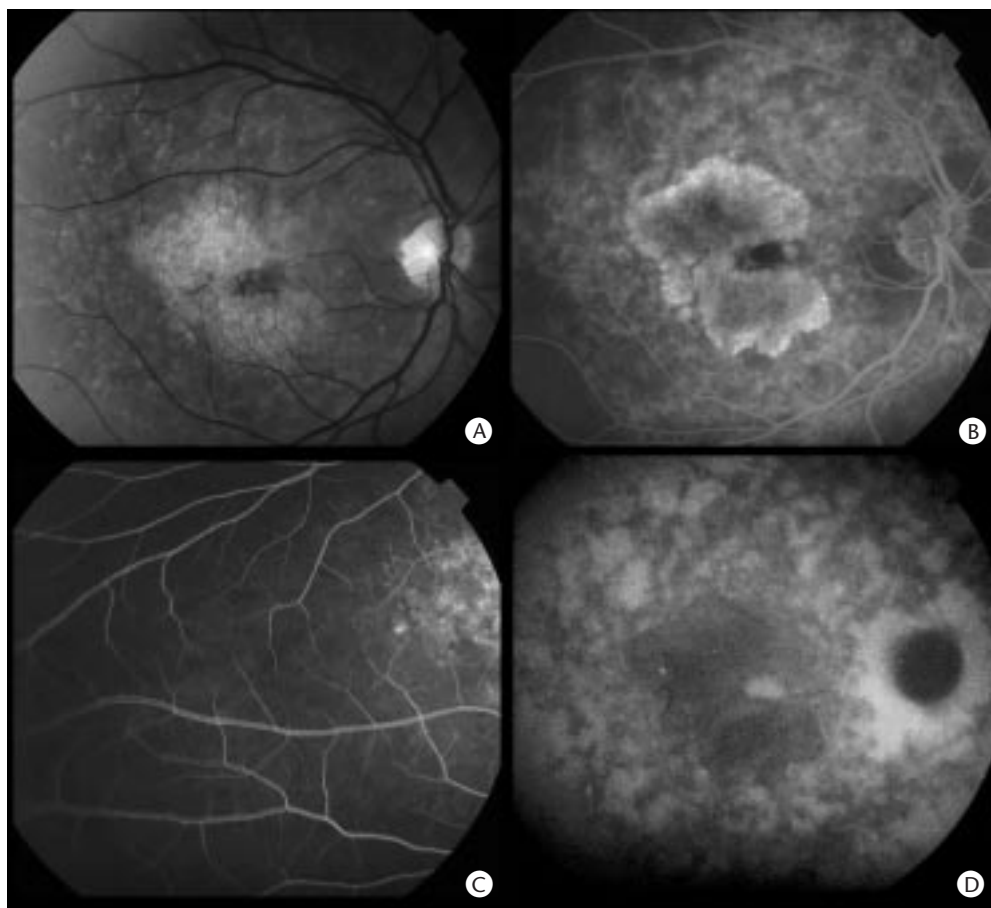
Il existe également des formes d'apparition très tardive, après l'âge de 55 ans, parfois bien plus tard. Ces formes posent le problème d'une double définition : celle d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge, et celle d'une dystrophie maculaire de Stargardt. Ces formes ont été appelées syndrome de fundus flavimaculatus lié à l'âge ou encore dystrophie maculaire de Stargardt liée à l'âge (DMSLA). Chez ces patients, on observe en effet tous les critères angiographiques de maladie de Stargardt : *flecks* hypofluorescents et silence choroïdien en angiographie fluorescéinique, et *flecks* hypofluorescents avec aspect granité hyperfluorescent en angiographie au vert d'infracyanine (fig 14). L'évolution se fait vers la constitution de zones d'altérations de l'épithélium pigmentaire dans des zones de

dégradation des taches flavimaculées, puis lentement vers la constitution de plages d'atrophie chorioretinienne plus profondes. Ces dernières sont responsables du scotome central avec perte de la vision centrale et cécité légale. Il a également été observé des complications néovasculaires sur ces formes d'apparition très tardive de maladie de Stargardt [11]. Sans angiographie, bon nombre de ces cas pourraient être considérés comme de simples dégénérescences maculaires liées à l'âge atrophiques ou exsudatives. L'analyse du gène ABCR a permis de confirmer que ces formes de dégénérescences maculaires liées à l'âge sont bien apparentées à la maladie de Stargardt. Il a en effet été retrouvé des mutations stop à l'état hétérozygote, aboutissant à une protéine ABCR tronquée, responsable du phénotype tardif [72].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

■ Dystrophie réticulée

Dans certains cas, particulièrement lorsque la dystrophie apparaît à l'âge adulte, les taches flavimaculées peuvent présenter un aspect confluent ou stellaire. Cet aspect a été décrit de façon remarquable



13 Maladie de Stargardt à un stade très évolué. Le patient a 45 ans et la maladie de Stargardt a été diagnostiquée à l'âge de 10 ans.

A. Cliché anérythre, on observe une large plage atrophique avec des dépôts pigmentés.

B. On visualise la plage d'atrophie chorio-rétinienne et les altérations de l'épithélium pigmentaire.

C. Le silence choroïdien est mieux visible sur les clichés de la périphérie rétinienne.

D. L'angiographie au vert d'indocyanine permet de retrouver les taches flavimaculées hypofluorescentes, qui n'étaient pas visibles en fluorescéine.

par Puech sous le nom de dystrophie maculaire en X flavimaculée^[57]. L'hérédité est souvent autosomique dominante. L'évolution est lente et la rétine prend un aspect plus typique de maladie de Stargardt avec les années, avec dispersion diffuse de taches flavimaculées, silence choroïdien, etc. Ces formes sont également liées au gène ABCR. C'est dans cet aspect que la maladie de Stargardt peut poser le problème du diagnostic différentiel avec une dystrophie réticulée. Les antécédents familiaux, la présence d'un silence choroïdien ou l'évolution spontanée peuvent aider à départager entre ces deux entités (cf infra).

■ Dystrophie des cônes

Une baisse de la vision centrale avec une maculopathie en œil de bœuf bilatérale chez un sujet jeune peut correspondre indifféremment à une dystrophie des cônes ou à une maladie de Stargardt. À l'interrogatoire, il faut tout d'abord éliminer l'hypothèse d'une intoxication aux antipaludéens de synthèse. En faveur de la dystrophie des cônes, on retient une forte photophobie, une perte de l'épaisseur fovéolaire en OCT, mais surtout une atteinte sévère des cônes à l'ERG (cf infra). En faveur d'une maladie de Stargardt, on recherche attentivement un silence choroïdien et la présence de taches flavimaculées. Au besoin, on s'aide d'une angiographie au vert d'indocyanine pour identifier ces taches flavimaculées et un aspect granité.

■ Rétinite ponctuée albescence

Il s'agit en fait d'une rétinite pigmentaire à laquelle se surajoutent des taches blanches au fond d'œil^[70]. Ces taches sont peu en relief. La triade sémiologique à l'examen du fond d'œil (papille pâle, vaisseaux graciles, dépôts de pigment), associé à l'examen du champ visuel et à l'ERG, permet aisément le diagnostic. Le pronostic est alors plus sévère, avec une cécité totale à la fin de l'évolution de la maladie.

■ « Flecks » bénins familiaux diffus

Cette entité, rarement décrite, correspond à l'accumulation de taches blanches, planes, très diffuse sur toute la rétine^[61]. Ces taches

confluent progressivement pour donner un aspect tigré à la rétine. En angiographie à la fluorescéine, on observe tout au plus un aspect poivre et sel diffus. L'examen du champ visuel et l'ERG sont strictement normaux. Le patient est asymptomatique et la découverte en est fortuite. L'évolution est favorable et le patient reste fonctionnellement sain malgré l'aspect impressionnant à l'examen du fond d'œil. L'hérédité se fait sur le mode autosomique dominant.

Dystrophie progressive des cônes

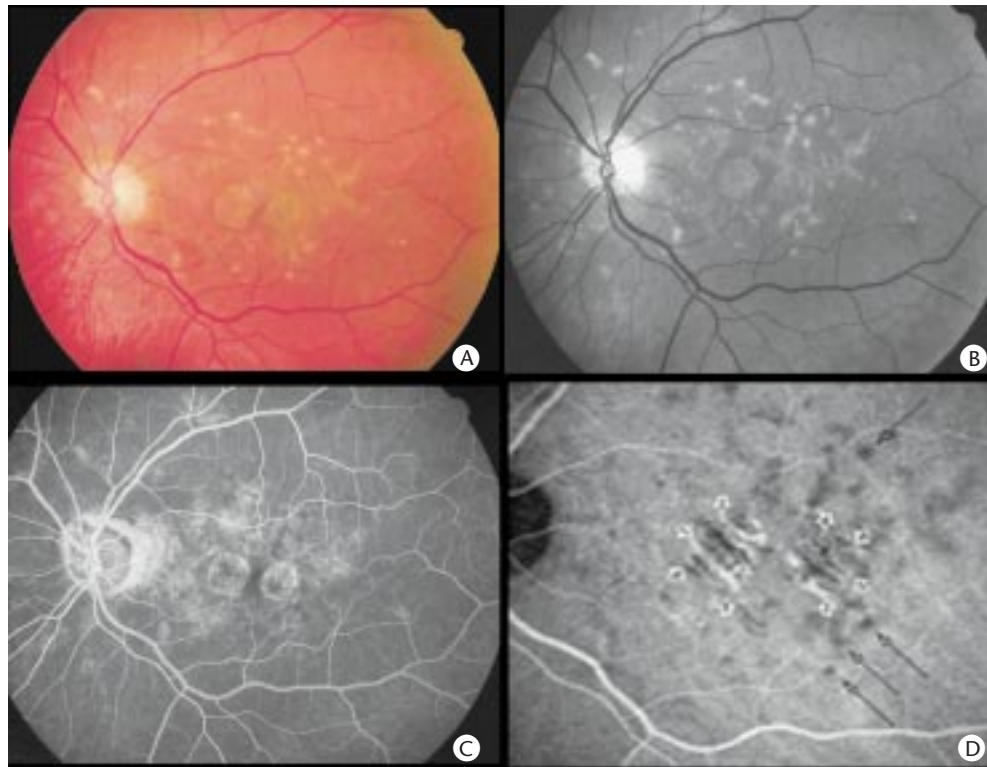
La dystrophie progressive des cônes a été rapportée pour la première fois en 1870 par Knapp chez une patiente de 35 ans atteinte de photophobie, baisse de la vision centrale, dyschromatopsie, sans héméralopie^[38]. Il décrivait à juste titre cette maladie comme « *an unusual form of retinitis pigmentosa* ».

ASPECTS GÉNÉTIQUES

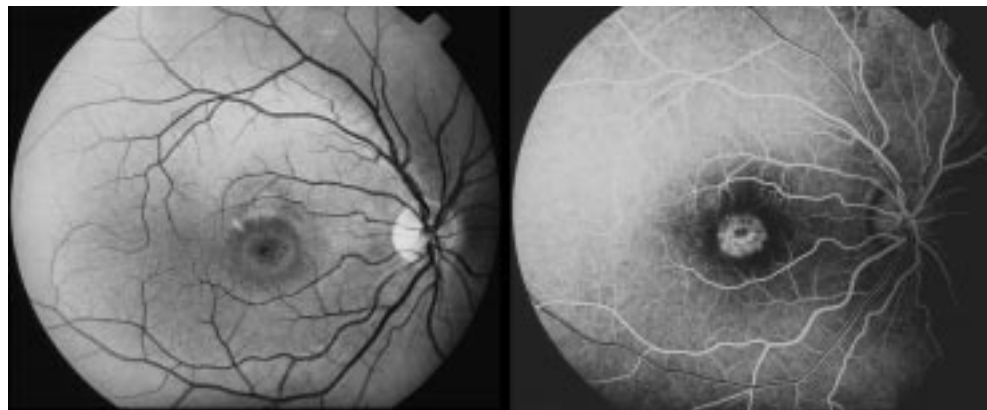
Cette maculopathie est, à l'image des rétinites pigmentaires, très hétérogène sur le plan génétique et moléculaire. Tous les modes de transmission ont été décrits dans la dystrophie des cônes : autosomique dominant, autosomique récessif, récessif lié à l'X et mitochondrial. Il existe plus de dix gènes localisés pour la dystrophie des cônes, dont trois identifiés à ce jour. La liste des gènes cartographiés et identifiés augmente en permanence. Elle est régulièrement mise à jour sur les sites www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/ ou encore sur l'adresse www.retina-international.org/sci-news/mutation.htm.

HISTOLOGIE

La dystrophie progressive des cônes correspond à une atteinte sélective des cônes. Il a longtemps été débattu de l'origine du processus dégénératif, entre une atteinte primaire de l'épithélium pigmentaire et une atteinte primaire des photorécepteurs.



14 Dystrophie maculaire de Stargardt « liée à l'âge ». Il s'agit d'un patient de 76 ans qui ressent les premiers signes fonctionnels à l'âge de 76 ans, avec une baisse de l'acuité visuelle à 6/10 sur l'œil gauche. On visualise sur les clichés couleur des taches blanches flavimaculées diffuses, blanc jaunâtre, bien limitées. Il existe également deux plages d'atrophie chorioretinienne profonde bien limitées, juxtafovéolaires (A). Sur le cliché anérythre (B), on visualise parfaitement les limites des flecks flavimaculés et des plages d'atrophie. Sur l'angiographie à la fluorescéine (C), les limites des plages d'atrophie chorioretinienne sont bien visibles, avec les altérations de l'épithélium pigmentaire hyperfluorescentes par effet fenêtré. Les taches flavimaculées sont hypofluorescentes. Le silence choroïdien est discret en périphérie. Sur les clichés d'angiographie au vert d'indocyanine, les taches flavimaculées (flèches noires) sont bien visibles, ainsi que les plages d'atrophie chorioretiniennes (petites flèches blanches, D).



15 Dystrophie des cônes, aspect en œil de bœuf. Sur le cliché anérythre, on observe les altérations de l'épithélium pigmentaire périfovéolaires. En angiographie à la fluorescéine, la couronne de dépigmentation se traduit par un aspect en œil de bœuf. Notons qu'il n'existe ni tache flavimaculée ni silence choroïdien.

L'affection, très hétérogène, correspond en fait à plusieurs entités différentes et il est fort possible que les deux hypothèses soient valides, selon l'origine génétique de l'affection. Dans la plupart des cas cependant, l'atteinte dégénérative débute dans les cellules photoréceptrices.

ASPECTS CLINIQUES

La dystrophie progressive des cônes concerne le plus souvent des adultes jeunes entre 20 et 30 ans, qui consultent pour une baisse de l'acuité visuelle centrale bilatérale, fréquemment asymétrique [80]. Classiquement, il s'y associe une photophobie intense et une dyschromatopsie. L'évolution est en règle générale assez rapide, vers une acuité comprise entre 2/10 et 1/20, puis vers un scotome central.

■ Examen du fond d'œil

À l'examen du fond d'œil, la maladie est, là encore, très hétérogène [20]. Schématiquement, on peut observer trois types d'aspects.

Dépigmentation périfovéolaire en cocarde

Elle correspond à une couronne d'altération de l'épithélium pigmentaire autour du pigment xanthophylle, avec une seconde couronne normalement pigmentée. Elle n'est ni spécifique, ni pathognomonique de la maladie.

Remaniements maculaires pigmentaires inhomogènes

D'expression très variable, ils peuvent aller de petites zones de remaniements atrophiques minimes d'aspect poivre et sel à des plages atrophiques plus profondes. À l'intérieur d'une même famille peuvent exister les deux aspects (en œil de bœuf ou remaniements pigmentaires) selon les individus.

Atrophie chorioretinienne centrale

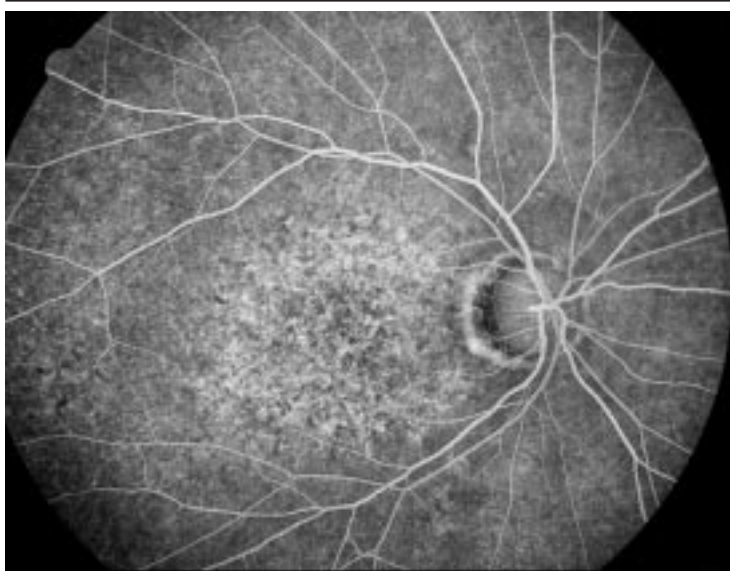
L'atrophie concerne les couches de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire. C'est en fait un stade tardif des formes précédentes.

■ Angiographie en fluorescéine

L'angiographie fluorescéinique permet le bilan des atteintes débutantes de l'épithélium pigmentaire. Les lésions visibles au fond d'œil sont parfaitement corrélées à l'aspect angiographique.

Maculopathie en « œil de bœuf »

La couronne hyperfluorescente peut prendre un aspect plus ou moins large, complet ou incomplet, en fer à cheval. Elle est ici sémiologiquement isolée (fig 15). À la différence de la maladie de Stargardt, cette maculopathie en œil de bœuf ne s'accompagne pas de silence choroïdien ni de taches blanches flavimaculées.



16 Dystrophie des cônes, aspect « poivre et sel » angiographique. Les remaniements pigmentaires de l'aire maculaire se traduisent par une alternance de points hyper- et hypofluorescents donnant un aspect « poivre et sel ».

Remaniements maculaires pigmentaires inhomogènes

C'est dans ces formes que l'on observe un aspect poivre et sel maculaire. Cet aspect correspond à une alternance de points hyperfluorescents par altération de l'épithélium pigmentaire (effet fenêtre) et de points hypofluorescents par dépôts pigmentés (effet masque) (fig 16).

Atrophie chorioretinienne centrale

Elle se manifeste par une plage d'atrophie profonde qui concerne tant l'épithélium pigmentaire que la couche choriocapillaire. On visualise ainsi parfaitement les gros vaisseaux choroïdiens lors de la séquence angiographique.

■ Électrorétinogramme

L'ERG constitue l'examen clé du diagnostic de dystrophie progressive des cônes [27, 30]. Il permet le diagnostic positif de la maladie et contribue à différencier les atteintes exclusives des cônes des atteintes mixtes (cônes et bâtonnets). La réponse globale reste préservée et cette dystrophie maculaire se traduit par une diminution des amplitudes des ondes b en stimulation au blanc en ambiance diurne. L'ERG en mode *flicker* permet également d'évaluer avec précision la fonction des cônes. L'ERG multifocal permet d'apprécier plus finement la localisation topographique du déficit fonctionnel et de surveiller l'évolution.

■ Autres moyens d'investigation

Examen en tomographie à cohérence optique

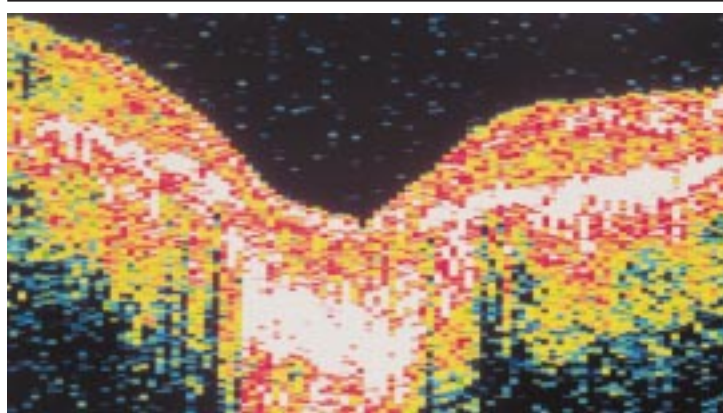
Il permet d'apprécier l'épaisseur rétinienne. Dans les formes typiques, on observe, à la place de la dépression fovéolaire, une perte de toute l'épaisseur rétinienne dans la zone fovéolaire (fig 17). Plus en périphérie, l'épaisseur rétinienne reste normale.

Examen du champ visuel

L'atteinte est exclusivement centrale et le champ visuel périphérique reste indemne. L'examen du champ visuel permet d'évaluer l'importance en surface du scotome central.

Angiographie au vert d'infracyanine

Cet examen ne montre pas d'élément caractéristique et est peu utile pour le diagnostic de dystrophie des cônes. Il présente cependant l'avantage d'être moins éblouissant que l'angiographie à la fluorescéine et permet de visualiser une plage d'atrophie



17 Dystrophie des cônes, examen en tomographie à cohérence optique. On retrouve une perte de toute l'épaisseur fovéolaire. Notons une hyperfluorescence profonde qui correspond à un dépôt pigmenté.

choriorétinienne profonde. Son indication peut être posée en cas de doute diagnostique avec la maladie de Stargardt.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

■ Rétinite pigmentaire inverse (« cone-rod dystrophy »)

Cet terme correspond à une rétinite pigmentaire qui débute par l'atteinte maculaire avant d'évoluer vers la périphérie. L'atteinte est alors centrifuge et non centripète. En faveur d'une rétinite pigmentaire inverse, on retient la présence de pigment et une gracilité artérielle à l'examen du fond d'œil. L'examen du champ visuel révèle le plus souvent des déficits périphériques. C'est en fait l'ERG qui permet d'affirmer l'atteinte mixte des cônes et des bâtonnets. De façon intéressante, l'examen en OCT retrouve ici aussi bien une perte de l'épaisseur fovéolaire qu'une diminution de l'épaisseur rétinienne en périphérie. Le pronostic est alors bien plus sévère puisque le champ visuel des patients est concerné, la maladie évoluant vers la cécité totale.

■ Maculopathie en œil de bœuf

Cet aspect fréquent, non pathognomonique, doit faire réaliser un ERG si l'on évoque une dystrophie des cônes (cf supra).

■ Dystrophie aréolaire centrale

Cliniquement, il s'agit d'une forme frontière entre la dystrophie des cônes et la dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique. On ne retrouve généralement pas de drusen à l'examen du fond d'œil et les complications néovasculaires sont exceptionnelles. L'acuité visuelle commence à baisser entre 40 et 50 ans, de façon lentement progressive. L'aspect à l'examen du fond d'œil et angiographique est très comparable aux formes cliniques de la dystrophie progressive des cônes. La plage d'atrophie chorioretinienne centrale est à bords nets, bien délimités. La dégradation électrorétinographique ne se fait qu'à un stade plus tardif de la maladie. Les cas sporadiques sont les plus nombreux, mais il a été décrit des formes familiales à transmission autosomique dominante.

■ Colobome maculaire héréditaire

Encore dénommé colobome maculaire héréditaire de Sorsby ou colobome maculaire autosomique dominant [68]. Il s'agit d'une atteinte congénitale stationnaire fréquemment associée à un strabisme ou à un nystagmus. La lésion, profonde, fréquemment pigmentée, laisse voir le fond scléral. L'affection peut être associée à une dysmorphie à type de brachydactylie ou de syndactylie, ou à des malformations rénales [55]. Le gène de la dystrophie maculaire de Sorsby est localisé en 22q12.18q13.2 et identifié. Il s'agit du gène *TIMP 3*, qui appartient à la famille des gènes *TIMP*, inhibiteurs naturels des métalloprotéases des matrices extracellulaires [87].

■ **Dystrophie maculaire de la Caroline du Nord**

Par définition, les individus atteints sont originaires de l'État de Caroline du Nord [64]. Il existe également quelques individus français atteints de cette maculopathie, ce qui suggère un ancêtre fondateur commun [65]. Au stade 1, la macula est entourée de petites taches blanchâtres qui évoquent des drusen. Au stade 2, ces taches confluent vers la fovea. Au stade 3 apparaissent quelques pigmentations fines, une extension des taches qui dépassent l'aire maculaire, puis une atrophie aréolaire pseudocolobomateuse à bords nets. L'acuité visuelle baisse progressivement de 6/10 environ au stade 1 à 1/10 ou moins au stade 3. Le gène est localisé en 6q14-q16.2 [66].

Rétinoschisis maculaire lié à l'X

Cette maladie a été décrite en 1898 par Haas qui observa un aspect de kystes maculaires en « rayon de roue », puis par Pagenstecher en 1913 qui montra le caractère héréditaire [29, 52]. En 1935, Wilczek introduisit le terme de rétinoschisis, par référence au grec *schizein* : partager, scinder [90].

ASPECTS GÉNÉTIQUES

Cette affection maculaire se transmet exclusivement sur le mode récessif lié à l'X. À de rares exceptions près (consanguinité, syndrome de Turner), seuls les hommes sont concernés par le rétinoschisis maculaire. L'enquête familiale est indispensable. Elle permet soit de préciser la notion d'antécédents familiaux connus, soit à l'inverse de dépister la maculopathie chez des oncles, cousins ou neveux. Le gène en cause se situe sur le chromosome X en position Xp22.2-p22.1 [63]. Ce gène, nommé XLR1, comprend six exons et code pour une protéine de 224 acides aminés qui contient un domaine discoïdine indispensable pour un développement normal de la rétine [79]. Plusieurs mutations ont été décrites en association avec le rétinoschisis maculaire [32]. La protéine est nommée *retinoschisin* [28].

ASPECTS HISTOLOGIQUES

Yanoff et Manschot ont retrouvé un clivage dans les couches internes de la rétine, au niveau de la rétine neurosensorielle [44, 62, 93]. La plupart des études convergent vers l'idée que l'origine de la maladie se situerait dans les cellules de Müller [51].

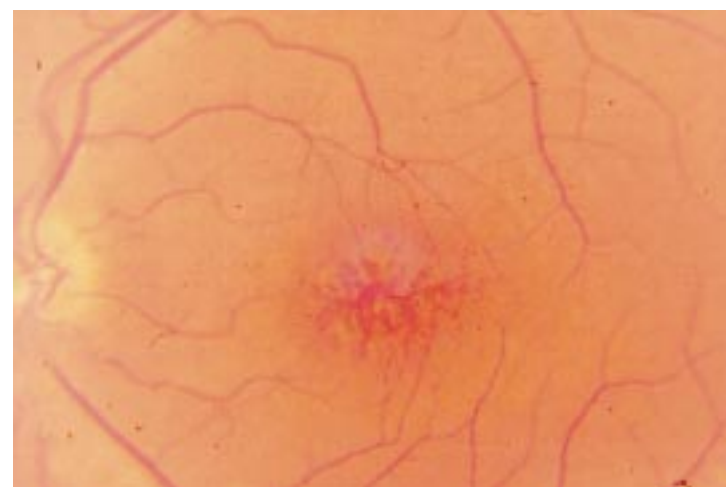
ASPECTS CLINIQUES

Cette affection congénitale est découverte le plus souvent incidemment chez l'enfant ou l'adulte jeune, lors d'un examen systématique ou lors d'une enquête génétique familiale. L'acuité visuelle varie habituellement entre 2/10 et 7/10 en vision de loin et oscille entre P2 et P4 en vision de près [80]. À un stade avancé de la maculopathie, l'acuité baisse sans entraîner de cécité totale. Toutefois, le rétinoschisis maculaire lié à l'X peut aussi se révéler chez le nourrisson par ses complications : strabisme, nystagmus ou encore leucocorie due à un décollement de rétine. Les femmes conductrices sont saines, mais peuvent parfois présenter une perte du reflet fovéolaire ou une irrégularité de la pigmentation maculaire à l'examen du fond d'œil.

■ **Examen du fond d'œil**

Macula

L'aspect à l'examen du fond d'œil est caractéristique : présence de multiples formations microkystiques situées dans les couches les plus internes du neuroépithélium, disposées de manière radiaire par rapport à la fovea, et de diamètre décroissant du centre vers le bord de la macula (fig 18). Cet aspect stellaire à centre fovéolaire comprend de fines stries radiaires et dépasse rarement une surface



18 Rétinoschisis maculaire lié à l'X.

Aspect du fond d'œil. On observe la lésion maculaire typique avec des microkystes disposés de façon radiaire par rapport à la fovea.

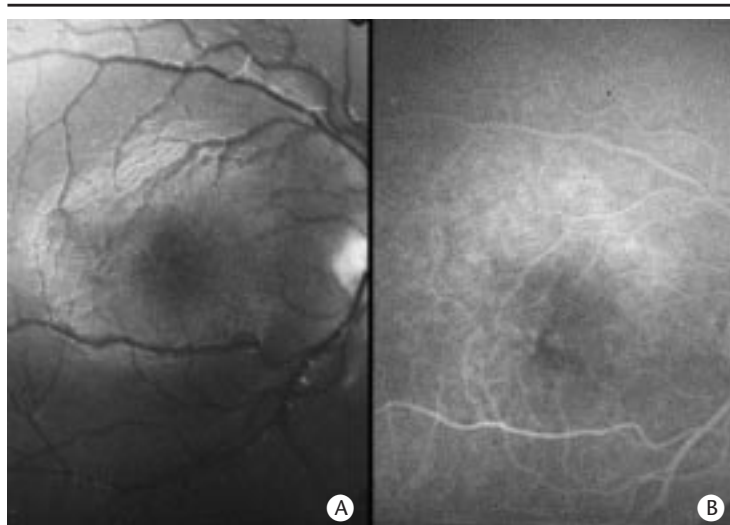
de 1 à 2 diamètres papillaires. Ce stade est stationnaire durant de nombreuses années, peu évolutif. À un stade plus avancé de la maladie, on peut observer une confluence des microkystes, un « pseudotrou » lamellaire ou une pigmentation maculaire.

Rétine périphérique

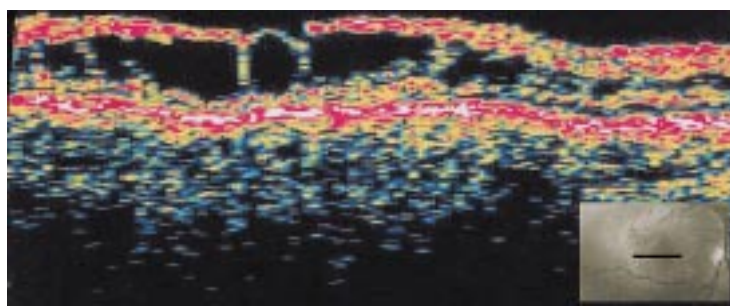
L'atteinte de la rétine périphérique est retrouvée chez seulement 50 % des patients atteints de rétinoschisis maculaire lié à l'X. On observe fréquemment des plages mouchetées, palissadiques ou micacées. Le rétinoschisis bulleux périphérique correspond à un clivage des couches internes de la rétine sensorielle, plus fréquemment retrouvé dans le territoire temporal inférieur. Cette bulle superficielle a une tendance spontanée à la réapplication. Il ne s'agit pas d'un décollement de rétine et elle ne nécessite ni intervention chirurgicale ni photocoagulation au laser, mais une surveillance régulière. L'utilité et l'efficacité de la photocoagulation au laser sont très controversées, la photocoagulation pouvant même définir des lignes de prédéchirure de la rétine neurosensorielle [22, 81, 85]. Spontanément, ces bulles peuvent s'élargir, s'étendre, amincissant la rétine interne, jusqu'à la réalisation de trous au sein de ces bulles. Ces trous lamellaires ont une tendance naturelle à l'élargissement et le schisis périphérique se transforme ainsi en brides vitréennes, qui sont soit avasculaires, soit vasculaires si un vaisseau rétinien passe en leur sein. Le processus naturel d'étirement de la rétine superficielle se continue sur les brides vitréennes vasculaires et c'est précisément l'étirement de ces brides vasculaires qui provoque leur rupture et des hémorragies intravitréennes. Ces hémorragies sont rarement cataclysmiques. En raison de leur fréquence, on préfère attendre leur résorption spontanée et ne réserver la vitrectomie qu'aux cas d'hémorragie persistante et d'organisation fibreuse importante. C'est cette organisation fibreuse intravitréenne qui représente la cause principale de décollement de rétine, complication secondaire redoutée dans le rétinoschisis maculaire lié à l'X.

■ **Angiographie à la fluorescéine**

L'angiographie à la fluorescéine est peu contributive dans le rétinoschisis maculaire lié à l'X. L'angiographie est le plus souvent normale, contrastant avec l'aspect caractéristique à l'examen du fond d'œil [39]. Parfois, on peut observer une large couronne discrètement hyperfluorescente au-delà de l'aire maculaire. C'est l'aspect en « bouée de sauvetage ». Plus rarement, dans les formes anciennes, on peut visualiser l'imprégnation de quelques logettes cystoïdes, peu hyperfluorescentes, sur les bords de la fovea (fig 19). Cette imprégnation ne donne toutefois pas lieu à une diffusion du colorant, à l'inverse de l'aspect observé dans l'œdème maculaire cystoïde.



19 Angiographie à la fluorescéine et rétinosischis maculaire lié à l'X.
A. Cliché anérythre, qui laisse voir la lésion stellaire à centre fovéolaire.
B. On visualise, de façon exceptionnelle, l'imprégnation de quelques logettes cystoïdes au stade tardif de la séquence angiographique.



20 Rétinosischis maculaire lié à l'X : examen en tomographie à cohérence optique.
La tomographie à cohérence optique permet d'objectiver de façon quasi histologique les lésions microkystiques, de diamètre décroissant du centre vers la périphérie maculaire. Ces lésions cystoïdes sont situées dans les couches les plus internes de la rétine neurosensorielle ; elles respectent l'épithélium pigmentaire et la couche des photorécepteurs.

■ Tomographie à cohérence optique

Cet examen permet de confirmer le diagnostic de rétinosischis maculaire lié à l'X^[74]. On observe, comme décrit en histologie, un clivage dans les couches les plus internes de la rétine, en avant du plan des photorécepteurs, et surtout la formation de logettes kystiques de diamètre décroissant du centre fovéolaire vers la périphérie (fig 20). La réalisation de coupes circulaires permet d'observer un aspect en « barreau de chaise » dont la hauteur diminue avec l'augmentation du diamètre du cercle.

■ Aspect électrorétinographique

L'ERG est toujours perturbé et montre une onde b pathologique peu élevée (couches rétiniques internes), l'onde a étant normale (photorécepteurs normaux)^[35]. On parle d'ERG électronégatif. Cette onde b plate est sans doute due à un mauvais fonctionnement des cellules de Müller. Dans les formes évoluées, l'onde a devient pathologique.

■ Autres examens

L'angiographie au vert d'infracyanine, l'examen du champ visuel ou encore le test de vision des couleurs sont peu contributifs pour le diagnostic positif de rétinosischis maculaire lié à l'X.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

■ Œdème maculaire cystoïde

L'aspect de logettes cystoïdes peut faire évoquer un œdème maculaire cystoïde. L'anamnèse est fondamentale pour différencier

ces deux atteintes maculaires. Des antécédents familiaux de basse vision associés à un aspect de logettes maculaires peuvent également correspondre à un œdème maculaire cystoïde compliquant une rétinite pigmentaire. L'aspect du fond d'œil, l'examen du champ visuel, l'ERG et l'examen en OCT différencient aisément ces deux entités^[60]. De plus, l'angiographie à la fluorescéine ne permet pas de retrouver de diffusion du colorant en cas de rétinosischis maculaire lié à l'X.

■ Autres dystrophies vitréorétiniennes de la macula

Le syndrome de Goldmann-Favre, à transmission autosomique récessive, associe entre autres un rétinosischis central à une rétinite pigmentaire^[23]. La dystrophie vitréorétinienne de Wagner familiale exsudative ne comporte classiquement pas d'atteinte maculaire.

■ Télangiectasies maculaires

Ces fines modifications dans l'aire maculaire peuvent parfois être confondues avec des télangiectasies maculaires. Ces dernières siègent généralement dans la partie temporale de l'aire maculaire, avec un aspect comparable à des microanévrismes à l'examen du fond d'œil. Elles sont fréquemment accompagnées d'une augmentation d'épaisseur maculaire, voire d'un œdème maculaire ou d'exsudats lipidiques profonds. Il existe plusieurs formes de télangiectasies maculaires, uni- ou bilatérales, congénitales ou acquises, à prédominance masculine ou pas. En angiographie à la fluorescéine, on observe fréquemment des anomalies microvasculaires rétiniques qui donnent lieu à une diffusion du colorant.

Dystrophie réticulée

Elle est encore appelée dystrophie en réseau, *pattern dystrophy* ou *fundus pulverulentus* dans certaines formes diffuses^[45].

ASPECTS GÉNÉTIQUES

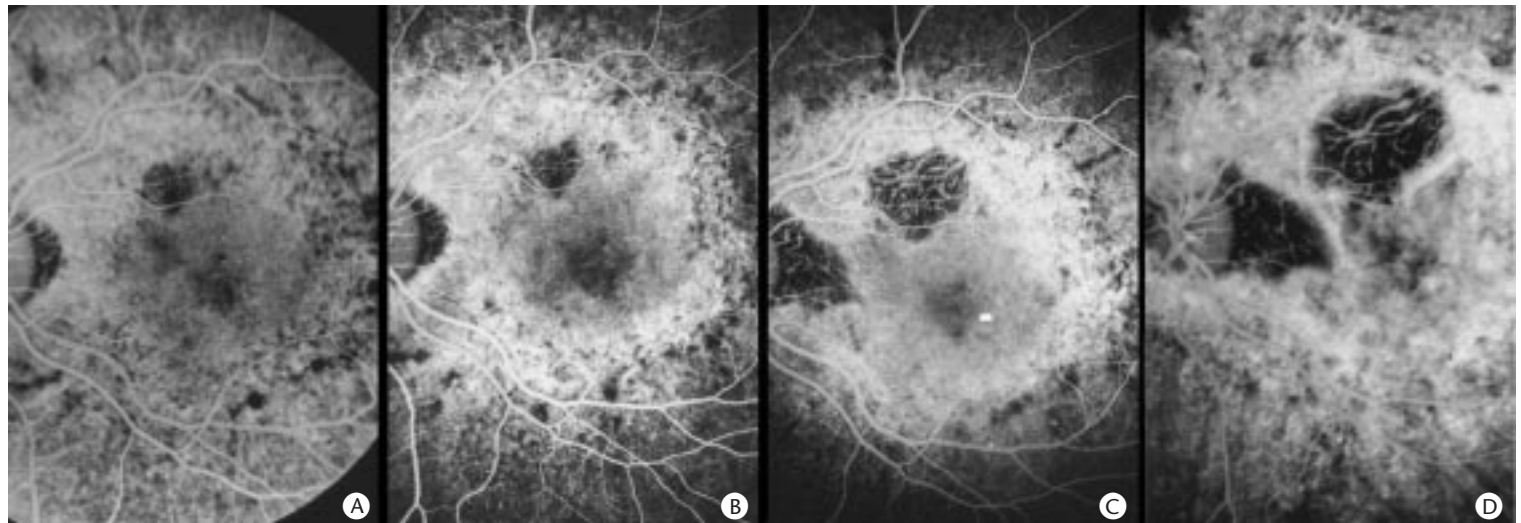
Les formes sporadiques sont de loin les plus nombreuses. Dans les formes familiales, le mode de transmission habituel est autosomique dominant. Il a été rapporté des mutations sur le gène *peripherin/rds* en association avec des formes familiales de dystrophie réticulée^[36, 89]. Il existe cependant un autre mode de transmission, dans le cadre du syndrome *maternally inherited diabetes and deafness* (MIDD)^[47]. Il s'agit d'une forme syndromique où s'associent un diabète et une hypoacousie, de transmission mitochondriale, donc maternelle. Cette entité représente environ 5 % de la totalité des cas de diabète. Une dystrophie réticulée est fréquente en association avec ce syndrome, indépendamment de la rétinite diabétique. La particularité génétique mitochondriale la plus fréquemment retrouvée est la mutation A3243G, mais des délétions du génome mitochondrial ont également pu être observées^[67, 73].

ASPECTS CLINIQUES

Cette maculopathie n'entraîne pas ou peu de baisse d'acuité visuelle à la phase d'état. Ce n'est qu'à la fin de l'évolution de la maladie, au stade d'atrophie chorioretinienne, que l'on peut constater une baisse de l'acuité, si l'atrophie profonde concerne la fovéa.

■ Examen du fond d'œil

Les lésions sont le plus souvent discrètes, mal visibles. Il s'agit de dépôts légèrement pigmentés, brun chamois, qui forment des lignes dans l'aire maculaire et péri-maculaire. Ces dépôts peuvent parfois être plus pigmentés, avec de fines lignes brun foncé ou noires. Ces lignes évoluent vers leur progression en longueur et vers la confluence entre elles, ce qui donne l'aspect en réseau routier, dit « réticulé »^[25].



21 Dystrophie réticulée : angiographie à la fluorescéine. Cette figure représente la séquence évolutive d'une patiente atteinte d'une forme familiale de dystrophie réticulée dans le cadre d'un maternally inherited diabetes and deafness avec mutation mitochondriale A3243G. À gauche, aspect angiographique à l'âge de 42 ans (A). On visualise les travées réticulées hypofluorescentes autour de l'aire

maculaire et les altérations de l'épithélium pigmentaire, hyperfluorescentes et diffuses. Il apparaît une plage d'atrophie chorioretinienne profonde, qui laisse voir la vascularisation choroïdienne dans la partie supéronasale de la macula. Cette zone atrophique augmente progressivement en surface à l'âge de 44, 48 et 52 ans (B, C, D), entraînant alors une baisse de la vision centrale.

■ Angiographie à la fluorescéine

Cet examen est le plus sensible et le plus spécifique pour porter le diagnostic de dystrophie maculaire réticulée. Il retrouve un aspect hypofluorescent des travées réticulées et une hyperfluorescence sur les bords des travées par effet fenêtre lié aux altérations de l'épithélium pigmentaire (fig 21). L'aspect est typique et il n'y a pas de diagnostic différentiel devant ces travées hypofluorescentes en réseau. À un stade plus avancé, après plusieurs années ou décennies, on peut observer des plages d'atrophie chorioretinienne profondes [23].

AUTRES TECHNIQUES D'EXAMEN

L'ERG est classiquement normal dans la dystrophie réticulée maculaire. Il en est de même pour l'examen du champ visuel. L'angiographie au vert d'infracyanine n'apporte pas d'éléments additifs à l'angiographie à la fluorescéine.

Drusen dominants

On désigne habituellement sous le terme de drusen dominants une maculopathie héréditaire bien particulière, qui peut s'appeler *malattia leventinese* ou encore dystrophie maculaire en rayon de miel de Doyme [13]. Le terme de *malattia leventinese* provient de l'origine géographique de la plupart des individus atteints dans la vallée léventine en Suisse.

ASPECTS GÉNÉTIQUES

Mis à part les inévitables cas sporadiques, le mode de transmission est constamment autosomique dominant. Le gène des drusen dominants radiaires (*malattia leventinese*) est localisé en 2p16-21 [33]. Ce gène est identifié : EFEMP1 (*EGF-containing fibronectin-like extracellular matrix protein 1*), responsable à la fois des drusen dominants et d'une affection phénotypiquement très proche, la dystrophie maculaire en rayon de miel de Doyme [76]. Il est remarquable que la même mutation génétique, Arg135Trp, soit à l'origine de ces deux tableaux cliniques.

ASPECTS CLINIQUES

Cette maculopathie évolutive se manifeste généralement entre la deuxième et la troisième décennie [95]. Une baisse de l'acuité visuelle,

progressive, bilatérale et asymétrique, entre 4/10 et 7/10 au début de l'évolution, conduit à l'examen du fond d'œil. Des métamorphopsies ou un flou visuel peuvent également constituer les premiers signes fonctionnels. Le diagnostic est aidé par l'origine géographique des patients [17].

■ Examen du fond d'œil

Au tout début de l'évolution de la maladie, il existe de fins drusen périfovéolaires. Ces fins drusen ont la particularité d'être organisés en ligne de façon radiaire par rapport au centre. À ce stade, l'acuité visuelle est bonne. Au stade suivant, on voit apparaître des drusen plus gros, d'aspect colloïde, disposés autour de l'aire maculaire, s'étendant aisément dans le territoire nasal de la macula et en nasal de la papille (fig 22). Ces drusen prennent un aspect en grappe, qui correspond à une accumulation de petites lésions arrondies en relief, adjacentes les unes par rapport aux autres. On retrouve également un aspect « peigné », des lignes droites radiaires par rapport au centre fovéolaire, qui prennent leur point de départ à partir des petites lésions arrondies. Des dépôts pigmentés peuvent alors se voir dans l'aire maculaire. L'évolution se fait, tardivement, vers d'importants remaniements maculaires et perte de la vision centrale. Une néovascularisation rétinienne peut survenir dans ce contexte.

■ Angiographie à la fluorescéine

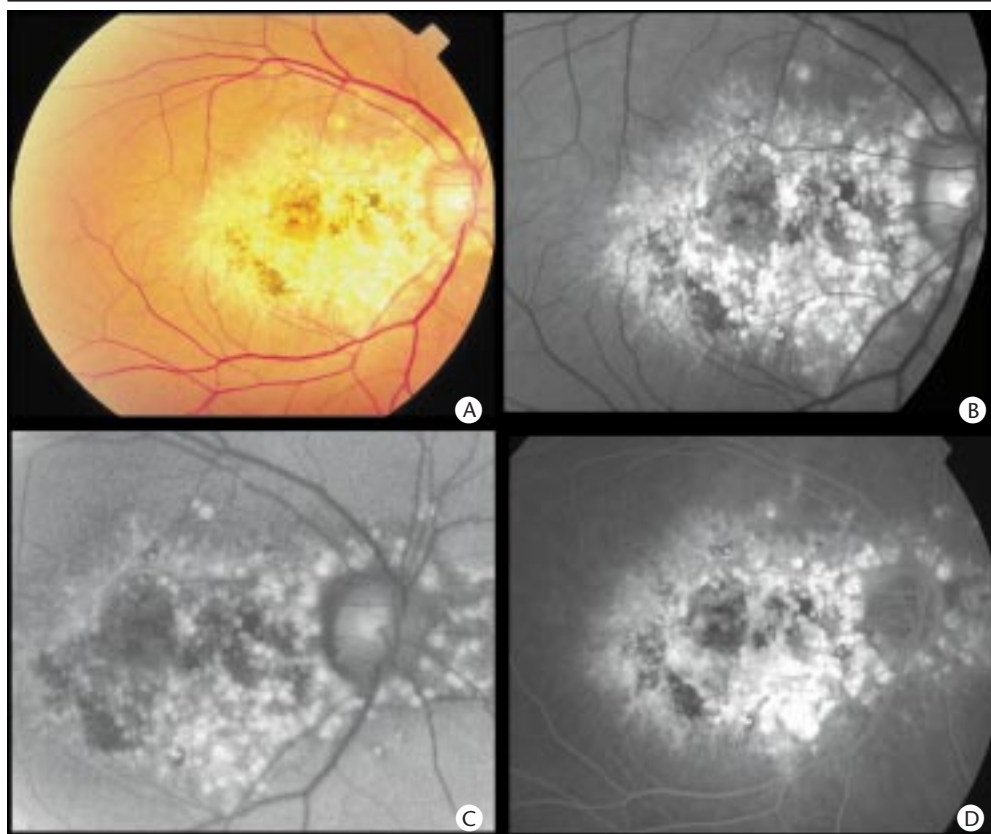
Sur le cliché en lumière verte, on individualise facilement les limites des gros drusen colloïdes en grappe, du pigment et des fins drusen en lignes prenant un aspect peigné radiaire. La courbure des fins vaisseaux rétiens dans l'aire maculaire reflète la sensation de relief donnée par les drusen colloïdes. Sur le cliché en lumière rouge, on objective au mieux l'atrophie chorioretinienne.

Sur les clichés en autofluorescence, les drusen colloïdes en grappe sont bien visibles, autofluorescents.

Sur les clichés d'angiographie à la fluorescéine, ces drusen sont hyperfluorescents, sans diffusion du colorant au stade tardif de la séquence angiographique. Les limites des drusen sont toutefois souvent mal définies car leur hyperfluorescence se mêle à l'hyperfluorescence globale liée à l'atrophie de l'épithélium pigmentaire (fig 22).

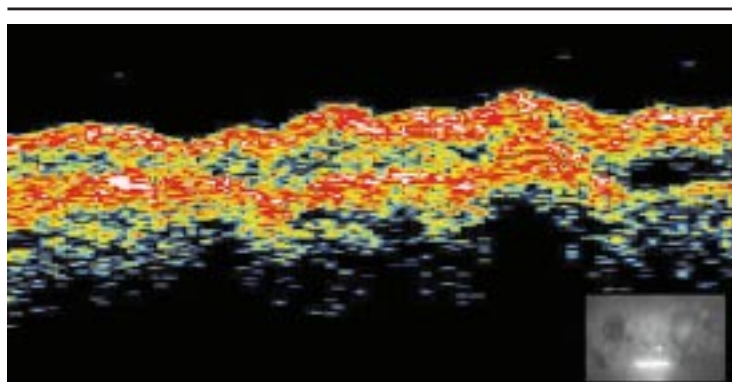
■ Aspect en tomographie à cohérence optique

Sur le cliché en OCT, on visualise la multitude de drusen qui se traduisent par des élévations en bosse de l'ensemble de la rétine, de la membrane de Bruch aux couches les plus internes de la rétine



22 *Malattia leventinese.*

Le diagnostic se fait sur l'examen du fond d'œil avec cet aspect caractéristique de drusen ronds, en relief, accumulés en grappe autour de l'aire maculaire et de la papille (A). On remarque un aspect peigné radiaire dans la partie temporale et des dépôts pigmentés dans l'aire maculaire. Le cliché anisocyclophoscopy permet de préciser les limites de ces drusen confluents (B). Il est intéressant de noter que ces drusen sont nettement autofluorescents (C). Sur l'angiographie à la fluorescéine (D), l'hyperfluorescence des drusen se mêle à l'hyperfluorescence des altérations de l'épithélium pigmentaire.



23 *Malattia leventinese : aspect en tomographie à cohérence optique.*

L'examen en tomographie à cohérence optique révèle la nature profonde des drusen, avec un soulèvement de toutes les couches de la rétine et un respect de l'intégrité de la rétine neurosensorielle.

neurosensorielle. L'épaisseur de la rétine neurosensorielle est respectée au stade d'état de la maladie (fig 23).

■ **Autres techniques d'investigation**

L'angiographie au vert d'infra-cyanine n'apporte pas d'information complémentaire par rapport à l'angiographie à la fluorescéine. Son indication peut se poser en cas de doute sur une néovascularisation choroïdienne afin d'en préciser les limites.

L'ERG est normal. Il a été décrit un retard de l'adaptation à l'obscurité dans cette maculopathie [31].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

■ **Drusen juvéniles**

Les drusen, considérés comme des précurseurs de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, peuvent également constituer une entité

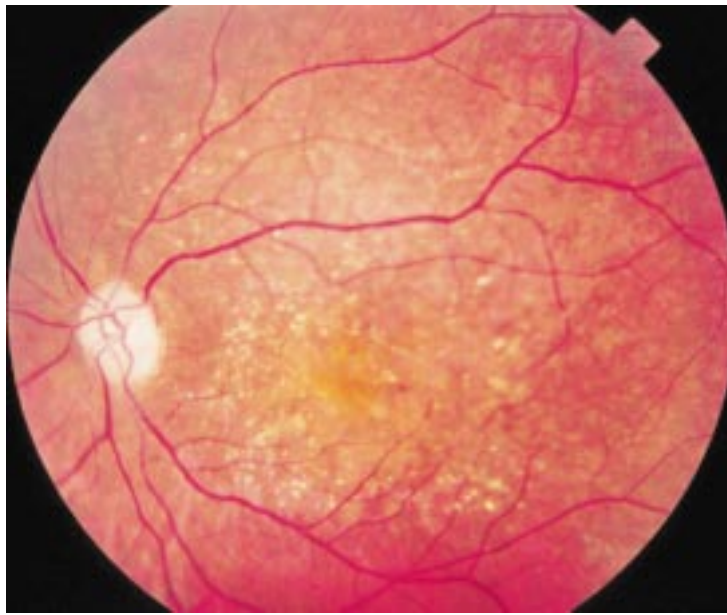
clinique à part entière et survenir plus précocement, vers la quarantaine, même parfois plus tôt. On utilise alors le terme de drusen juvéniles, en opposition avec les drusen liés à l'âge. Il peut s'agir de cas sporadiques ou familiaux, et la transmission se fait alors sur un mode autosomique dominant. Ces drusen juvéniles peuvent prendre un aspect séreux, miliaire diffus, ou cuticulaire [50]. Ils sont le plus souvent disséminés au pôle postérieur, débordant au-delà de l'aire maculaire.

■ **Dystrophie maculaire de Bietti**

Cette affection concerne plus fréquemment les hommes, vers la trentaine. Le mode de transmission reste incertain, une transmission liée à l'X a été évoquée devant la prédominance masculine, alors que quelques familles à transmission autosomique dominante ont été rapportées [58]. L'acuité visuelle varie habituellement entre 4/10 et 7/10 au moment du diagnostic [18]. Au biomicroscope, l'aspect est typique, avec de fins cristaux réfringents dans l'aire périmaculaire [7] (fig 24). Ces cristaux pourraient évoquer le premier stade de la maculopathie malattia leventinese. Dans la moitié des cas, on retrouve également des fins cristaux réfringents sur la périphérie cornéenne. L'ERG et l'EOG sont normaux. Ces cristaux sont composés d'acides gras et partiellement de cristaux de cholestérol [42, 91].

Conclusion

L'analyse sémiologique du fond d'œil reste l'élément fondamental du diagnostic. L'examen du fond d'œil, associé à l'anamnèse clinique et à l'histoire familiale, va orienter vers la demande d'examen complémentaires ciblés, d'imagerie rétinienne ou électrorétinographique. Par exemple, en cas de suspicion de maladie de Stargardt, on réalise tout d'abord une angiographie à la fluorescéine avec clichés de la périphérie rétinienne à la recherche d'un silence choroïdien. En cas de suspicion de dystrophie des cônes, l'examen clé



24 Dystrophie cristalline de Bietti.

Le diagnostic se fait à l'examen du fond d'œil avec la présence de cristaux punctiformes dans l'aire maculaire et périmaculaire. La réfringence est bien visible en relief au biomicroscope. On note également quelques fines altérations de l'épithélium pigmentaire.

reste l'ERG, associé à l'angiographie à la fluorescéine, alors que, en cas de rétinosischisis maculaire lié à l'X, l'OCT est sans nul doute l'examen le plus contributif et suffisant au diagnostic (tableau I). Il existe beaucoup d'autres dystrophies maculaires d'origine génétique. Quelques-unes ont été évoquées dans les diagnostics différentiels. Pour les autres, elles sont le plus souvent syndromiques, s'inscrivant dans un contexte particulier déjà connu. Une maculopathie héréditaire peut ainsi être associée à, par ordre alphabétique, une abêtalipoprotéïnémie, un syndrome Aicardi, un syndrome Alagille, un albinisme oculaire ou oculocutané, un syndrome d'Alport, un syndrome d'Alström, une atrophie gyrée, une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse type III, un syndrome de Bardet-Biedl, un syndrome de Bassen-Kornzweig, une choroidémie, un syndrome de Cockayne, une cystinose, une maladie de Darier, un syndrome de Flynn-Aird, un syndrome de Goldberg-Coltier, un syndrome de Goldmann-Favre, un syndrome de Hallervorden-Spatz, un syndrome de Hooft, une incontinentia pigmenti, un syndrome de Joubert, un syndrome de Kearns et Sayre, une lipofuscinose neuronale céréoïde, une mucopolysaccharidose, une oxalose héréditaire primitive, un syndrome de Refsum, un syndrome de Senior-Loken, un syndrome de Sjögren-Larson, une sphingolipidose, une dystrophie myotonique de Steinert, un déficit congénital en vitamine B₁₂ ou en transcobalamine II, ou encore un syndrome de Zellweger^[23]. Dans ces affections d'origine génétique, l'atteinte de la macula n'est pas isolée, concerne toute la rétine et rentre le plus souvent dans le cadre d'une dystrophie rétinienne syndromique.

Tableau I. – Intérêt diagnostique des différents examens complémentaires dans les dystrophies maculaires héréditaires.

	Angiographie fluorescéinique	Angiographie en ICG	Autofluorescence	OCT	Examen de la vision des couleurs	Examen du champ visuel	ERG	EOG
Best	++ matériel vitelliforme : disparaît en lumière bleue, effet masque en fluo	+	++ lésion vitelliforme autofluorescente	++ variable selon les stades de la maladie	NC	NC	NC	++ rapport d'Arden < 145
Stargardt	+++ œil de bœuf, silence choroidien, taches flavimaculées	+++ taches flavimaculées hypofluorescentes, aspect granité	++ flecks constamment autofluorescents	+ permet rarement de visualiser les taches flavimaculées	++ axe deutan	NC	NC	NC
Dystrophie des cônes	+++ œil de bœuf, aspect poivre et sel, ou atrophie centrale	NC	+ autofluorescence du fond atrophique ou des bords	+ diminution sélective de l'épaisseur fovéolaire	NC	NC	+++ atteinte sélective des cônes	NC
Rétinoschisis maculaire lié à l'X	+ bouée de sauvetage, imprégnation des kystes plus rare	NC	NC	+++ lésions cystoïdes à plus grande épaisseur fovéolaire, au-dessus des photorécepteurs	NC	NC	++	NC
Dystrophie réticulée	+++ aspect typique réticulé hypofluorescent	+ aspect réticulé	++ matériel autofluorescent	NC	NC	NC	NC	NC
Drusen dominants	++ drusen hyperfluorescents	+ visualise les limites des drusen	++ drusen autofluorescents	+ bosses multiples, intégrité des couches internes	NC	NC	NC	NC

NC : non contributif au diagnostic ; + : élément peu contributif ; ++ : aide au diagnostic ; +++ : très utile au diagnostic, doit être réalisé. EOG : électrooculogramme ; ERG : électrorétinogramme ; ICG : angiographie au vert d'infraçyanine ; OCT : tomographie à cohérence optique.

Références ➤

Références

- [1] Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram H et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997 ; 15 : 236-246
- [2] Bakall B, Marknell T, Ingvast S, Koisti MJ, Sandgren O, Li W et al. The mutation spectrum of the bestrophin protein: functional implications. *Hum Genet* 1999 ; 104 : 383-389
- [3] Barr DB, Beirouty ZA. Autofluorescence in a patient with adult vitelliform degeneration. *Eur J Ophthalmol* 1995 ; 5 : 155-159
- [4] Bernard JA, Giraud D, Tollard MF, Charlot JC. Vitelliform disks and choroidal neovascularization. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1986 ; 97 : 290-292
- [5] Bernstein PS, Tammur J, Singh N, Hutchinson A, Dixon M, Pappas CM et al. Diverse macular dystrophy phenotype caused by a novel complex mutation in the ELOVL4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 3331-3336
- [6] Best F. Über eine hereditäre Maculaafektion; Beitrage zur Vererbslehre. *Z Augenheilkd* 1905 ; 13 : 199-212
- [7] Bietti G. Über familiares Vorkommen von Retinitis punctata albescens (verbunden mit Dystrophia marginalis cristallina corneae), Glitzern des Glaskörpers und anderen degenerativen Augenveränderungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1937 ; 99 : 737
- [8] Bird AC. Retinal photoreceptor dystrophies. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 119 : 543-562
- [9] Brecher R, Bird AC. Adult vitelliform macular dystrophy. *Eye* 1990 ; 4 : 210-215
- [10] Ciulla TA, Frederick AR Jr. Acute progressive multifocal Best's disease in a 61-year-old man. *Am J Ophthalmol* 1997 ; 123 : 129-131
- [11] Coscas G, Gaudric A, Barthelemy F. Un cas de fundus flavimaculatus avec néo-vaisseaux pré-rétiniens. *J Fr Ophtalmol* 1980 ; 3 : 27-32
- [12] Donoso LA, Edwards AO, Frost A, Vrabcic T, Stone EM, Hageman GS et al. Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy. *Surv Ophthalmol* 2001 ; 46 : 149-163
- [13] Doyne RW. Peculiar condition of choroiditis occurring in several members of the same family. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1899 ; 19 : 71
- [14] Dubovy SR, Hairston RJ, Schatz H, Schachat AP, Bressler NM, Finkelstein D et al. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy: clinicopathologic correlation of three cases. *Retina* 2000 ; 20 : 638-649
- [15] Eagle RC, Lucier AC, Bernadino VB, Yanoff M. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 1189-1200
- [16] Feingold J, Briard ML, Kaplan J, Bonaiti C, Crouzet J, Demailly ML et al. Fréquence des affections héréditaires dans les instituts de déficients visuels. *J Genet Hum* 1976 ; 24 : 85-91
- [17] Franceschetti A, François J, Babel J. Les hérédo-dégénérescences. Paris : Masson, 1963
- [18] François J, De Laey JJ. Bietti's crystalline fundus dystrophy. *Ann Ophthalmol* 1978 ; 10 : 709-716
- [19] François J, De Rouck A, Fernandez-Sasso D. Electro-oculography in vitelliform degeneration of the macula. *Arch Ophthalmol* 1967 ; 77 : 726-733
- [20] François P, Puech B, Hache JC, Amzallag T. Diagnostic problems in dystrophy of the cones. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1989 ; 89 : 1451-1452
- [21] François P, Turut P. Vitelliform degeneration of the macula. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophtalmol* 1975 ; 35 : 609-626
- [22] François P, Turut P, Leguern JY, Leguern Y, Castier P. Results of peripheral retinoschisis treatment in sex-linked congenital retinoschisis. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1989 ; 89 : 1239-1244
- [23] Gass JM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. St Louis ; CV Mosby, 1987
- [24] Gerber S, Rozet JM, Bonneau E, Souied E, Camuzat A, Duffier JL et al. A gene for late-onset fundus flavimaculatus with macular dystrophy maps to chromosome 1p13. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 396-399
- [25] Girard P, Setbon G, Forest A, Coscas G. Dystrophies en réseau de l'épithélium pigmentaire. *J Fr Ophtalmol* 1980 ; 3 : 101-106
- [26] Godel V, Chaine G, Regenbogen L, Coscas G. Best's vitelliform macular dystrophy. *Acta Ophthalmol [suppl]* 1986 ; 175 : 1-31
- [27] Gouras P, Eggers HM, Mackay CJ. Cone dystrophy, nyctalopia and supernormal rod responses: a new retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1983 ; 101 : 718-724
- [28] Grayson C, Reid SN, Ellis JA, Rutherford A, Sowden JC, Yates JR et al. Retinoschisin, the X-linked retinoschisis protein, is a secreted photoreceptor protein, and is expressed and released by Weri-Rb1 cells. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1873-1879
- [29] Haas J. Ueber das Zusammenvorkommen von Veränderungen der Retina und Chorioidea. *Arch Augenheilk* 1898 ; 37 : 343-348
- [30] Hache JC, Defoort S, Puech B. Les problèmes électrorétinographiques du diagnostic des affections des cônes et de la macula. *Ophtalmologie* 1989 ; 3 : 279-282
- [31] Haimovici R, Wroblewski J, Piguët B, Fitzke FW, Holder GE, Arden GB et al. Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with EFEMP1 retinal dystrophy (Malattia Leventinese/Dojne honeycomb retinal dystrophy). *Eye* 2002 ; 16 : 7-15
- [32] Hamel CP, Griffoin JM, Bazalgette C, Lasquellier L, Duval PA, Bareil C et al. Molecular genetics of pigmentary retinopathies: identification of mutations in CHM, RDS, RHO, RPE65, USH2A and XLR1 genes. *J Fr Ophtalmol* 2000 ; 23 : 985-995
- [33] Héon E, Piguët B, Munier F, Sneed SR, Morgan CM, Forni S et al. Linkage of autosomal dominant radial drusen (malattia leventinese) to chromosome 2p16-21. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 193-198
- [34] Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D, Rozet JM, Dollfus H, Duffier JL et al. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet* 1993 ; 5 : 308-311
- [35] Khan NW, Jamison JA, Kemp JA, Sieving PA. Analysis of photoreceptor function and inner retinal activity in juvenile X-linked retinoschisis. *Vis Res* 2001 ; 41 : 3931-3942
- [36] Kim RY, Dollfus H, Keen TJ, Fitzke FW, Arden GB, Bird AC et al. Autosomal dominant pattern dystrophy of the retina associated with a 4-base pair insertion at codon 140 in the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 451-555
- [37] Klein BA, Krill AE. Fundus flavimaculatus. Clinical, functional and histopathological observations. *Am J Ophthalmol* 1967 ; 64 : 3-23
- [38] Knapp A. Peculiar form of retinitis pigmentosa. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1870 ; 7 : 121
- [39] Krause U, Vainio-Mattila B, Eriksson A, Forsius H. Fluorescein angiographic studies on X-chromosomal retinoschisis. *Acta Ophthalmol* 1970 ; 48 : 794-807
- [40] Krill AE, Morse PA, Potts AM, Klien BA. Hereditary vitelliform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1966 ; 61 : 1405-1415
- [41] Kurz-Levin MM, Halfyard AS, Bunce C, Bird AC, Holder GE. Clinical variations in assessment of bull's-eye maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120 : 567-575
- [42] Lee J, Jiao X, Hejtmančík JF, Kaiser-Kupfer M, Gahl WA, Markello TC et al. The metabolism of fatty acids in human Bietti crystalline dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 1707-1714
- [43] Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 359-369
- [44] Manschot WA. Pathology of hereditary juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1972 ; 88 : 131-138
- [45] Marmor MF, Byers B. Pattern dystrophy of the pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1977 ; 83 : 32-44
- [46] Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, Wang X, Hollyfield JG, Petrukhin K. Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 58-63
- [47] Massin P, Guillausseau PJ, Vialettes B, Paquis V, Orsini F, Grimaldi AD et al. Macular pattern dystrophy associated with a mutation of mitochondrial DNA. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 120 : 247-248
- [48] Miller SA. Multifocal Best's vitelliform dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1977 ; 95 : 984-990
- [49] Miller SA, Bresnick GH, Chandra SR. Choroidal neovascular membrane in Best's vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1976 ; 82 : 252-255
- [50] Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Les drusen maculaires. *J Fr Ophtalmol* 1990 ; 13 : 511-530
- [51] Mooy CM, van den Born LI, Baarsma S, Paridaens DA, Kraaijenbrink T, Bergen A et al. Hereditary X-linked juvenile retinoschisis: a review of the role of Muller cells. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120 : 979-984
- [52] Pagenstecher HE. Ueber eine unter dem Bilde der Netzhautablosung verlaufende, erbliche Erkrankung der Retina. *Graefes Arch Ophthalmol* 1913 ; 86 : 457-462
- [53] Patrinely JR, Lewis RA, Font RL. Foveomacular vitelliform dystrophy, adult type. A clinicopathologic study including electron microscopic observations. *Ophthalmology* 1985 ; 92 : 1712-1718
- [54] Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, Li W, Xie G, Marknell T et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 241-247
- [55] Phillips CI, Griffiths DL. Macular coloboma and skeletal abnormalities. *Br J Ophthalmol* 1969 ; 53 : 346-349
- [56] Pianta MJ, Aleman TS, Cideciyan AV, Sunness JS, Li YY, Campochiaro BA et al. In vivo micropathology of Best macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 ; 43 (suppl) : 1165
- [57] Puech B, Hache JC, Turut P, Francois P. X-shaped macular dystrophy with flavimaculatus flecks. *Ophthalmologica* 1989 ; 199 : 146-157
- [58] Richards BW, Brodstein DE, Nussbaum JJ, Ferencz JR, Maeda K, Weiss L. Autosomal dominant crystalline dystrophy. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 658-665
- [59] Rozet JM, Gerber S, Souied E, Perrault I, Chatelin S, Ghazi I et al. Spectrum of ABCR gene mutations in autosomal recessive macular dystrophies. *Eur J Hum Genet* 1998 ; 6 : 291-295
- [60] Rumen F, Souied E, Oubraham H, Coscas G, Soubrane G. Tomographie en cohérence optique pour le suivi du traitement de l'œdème maculaire au cours de la rétinopathie pigmentaire. *J Fr Ophtalmol* 2001 ; 24 : 854-859
- [61] Sabel Aish SF, Dajani B. Benign familial fleck retina. *Br J Ophthalmol* 1980 ; 64 : 652-659
- [62] Sahel J. Pathology of the vitreoretinal interface. *J Fr Ophtalmol* 1985 ; 8 : 353-369
- [63] Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R, Marquardt A, Ewing CC, Gibson A et al. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 164-170
- [64] Small KW. North Carolina macular dystrophy: clinical features, genealogy, and genetic linkage analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998 ; 96 : 925-961
- [65] Small KW, Puech B, Mullen L, Yelchits S. North Carolina macular dystrophy phenotype in France maps to the MCDR1 locus. *Mol Vis* 1997 ; 3 : 1
- [66] Small KW, Udar N, Yelchits S, Klein R, Garcia C, Gallardo G et al. North Carolina macular dystrophy (MCDR1) locus: a fine resolution genetic map and haplotype analysis. *Mol Vis* 1999 ; 5 : 38
- [67] Smith PR, Bain SC, Good PA, Hattersley AT, Barnett AH, Gibson JM et al. Pigmentary retinal dystrophy and the syndrome of maternally inherited diabetes and deafness caused by the mitochondrial DNA 3243 tRNA (Leu) A to G mutation. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 1101-1108
- [68] Sorsby A. Congenital coloboma of the macula, together with an account of the familial occurrence of bilateral occurrence of bilateral macular coloboma in association with atypical dystrophy of the hands and feet. *Br J Ophthalmol* 1935 ; 19 : 65-90
- [69] Souied E, Kaplan J, Coscas G, Soubrane G. DMLA et génétique. *J Fr Ophtalmol* 2001 ; 24 : 875-885
- [70] Souied E, Soubrane G, Benlian P, Coscas G, Gerber S, Munnich A et al. Retinitis punctata albescens associated with the Arg135Trp mutation in the rhodopsin gene. *Am J Ophthalmol* 1996 ; 121 : 19-25
- [71] Souied E, Soubrane G, Coscas G. Maladies héréditaires de la rétine. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 1730-1736
- [72] Souied EH, Ducrocq D, Rozet JM, Gerber S, Perrault I, Sterkers M et al. A novel ABCR nonsense mutation responsible for late onset fundus flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 2740-2744

- [73] Souied EH, Sales MJ, Soubrane G, Coscas G, Bigorie B, Kaplan J et al. Macular dystrophy, diabetes and deafness associated with a large mitochondrial DNA mitochondrial deletion. *Am J Ophthalmol* 1998 ; 125 : 100-103
- [74] Stanga PE, Chong NH, Reck AC, Hardcastle AJ, Holder GE. Optical coherence tomography and electrophysiology in X-linked juvenile retinoschisis associated with a novel mutation in the XLR51 gene. *Retina* 2001 ; 21 : 78-80
- [75] Stargardt K. Ueber familiäre progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges. *Albrecht V Graefes Arch Ophthalmol* 1909 ; 71 : 534-550
- [76] Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, Heon E, Piguet B, Guymier RH et al. A single EFEMP1 mutation associated with both malattia leventinese and doyne honeycomb retinal dystrophy. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 199-202
- [77] Stone EM, Nichols BE, Streb LM, Kimura AE, Sheffield VC. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration Best's disease to chromosome 11q13. *Nat Genet* 1992 ; 1 : 246-250
- [78] Sun H, Tsunenari T, Yau KW, Nathans J. The vitelliform macular dystrophy protein defines a new family of chloride channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 4008-4013
- [79] The retinoschisis consortium. Functional implications of the spectrum of mutations found in 234 cases with X-linked juvenile retinoschisis. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 1185-1192
- [80] Turut P, Chaine G, Puech B, Hache JC, Amzallag T, Rouland JF et al. Les dystrophies héréditaires de la macula. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1991 ; 91 (suppl) : 97-110
- [81] Turut P, François P, Castier P, Millazo S. Analysis of results in the treatment of peripheral retinoschisis in sex-linked congenital retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989 ; 27 : 328-331
- [82] Turut P, Hache JC, Francois P. Early change of macular function in vitelliform degeneration of the macula. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1972 ; 72 : 1121-1124
- [83] Turut P, Malthieu D, Lenski C. Vitelliform degeneration of the macula and neovascular choroidal membrane. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1982 ; 82 : 587-590
- [84] Turut P, Puech B, François P, Hache JC. Fundus flavimaculatus à hérédité dominante. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1975 ; 75 : 311-315
- [85] Vallat M, Vancoppenolle F, Detre J, Mose M. Danger et inefficacité de la photocoagulation au laser dans le rétinosischisis congénital. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1986 ; 86 : 1173-1176
- [86] VonRuckmann A, Fitzke FW, Bird AC. In vivo fundus autofluorescence in macular dystrophies. *Arch Ophthalmol* 1997 ; 115 : 609-615
- [87] Weber BH, Vogt G, Pruet RC, Stohr H, Felbor U. Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 352-356
- [88] Weingeseist TA, Kobrin JL, Watzke RC. Histopathology of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982 ; 100 : 1108-1114
- [89] Weleber RG, Carr RE, Murphey WH, Sheffield VC, Stone EM. Phenotypic variation including retinitis pigmentosa, pattern dystrophy, and fundus flavimaculatus in a single family with a deletion of codon 153 or 154 of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111 : 1531-1542
- [90] Wilczek M. Ein der Netzhautspaltung (Retinoschisis) mit einer Öffnung. *Z Augenheilkd* 1935 ; 5 : 13-17
- [91] Wilson DJ, Weleber RG, Klein ML, Welch RB, Green WR. Bietti's crystalline dystrophy. A clinicopathologic correlative study. *Arch Ophthalmol* 1989 ; 107 : 213-221
- [92] Wroblewski JJ, Gitter KA, Cohen G, Schomaker K. Indocyanine green angiography in Stargardt's flavimaculatus. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 120 : 208-218
- [93] Yanoff M, Kertesz Rahn E, Zimmerman LE. Histopathology of juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1968 ; 79 : 49-53
- [94] Zanen J, Rausin G. Kyste vitelliforme congénital de la macula. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1950 ; 96 : 544-549
- [95] Zech JC, Zaouche S, Mourier F, Placuchu H, Grange JD, Trepsat C. Macular dystrophy of malattia leventinese. A 25-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 1999 ; 83 : 1195-1196
- [96] Zhang K, Garibaldi DC, Li Y, Green WR, Zack DJ. Butterfly-shaped pattern dystrophy: a genetic, clinical, and histopathological report. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120 : 485-490
- [97] Zhang K, Kniazeva M, Han M, Li W, Yu Z, Yang Z et al. A 5-bp deletion in ELOVL4 is associated with two related forms of autosomal dominant macular dystrophy. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 89-93

