

Diagnostic différentiel DMLA Autres causes de NVX

Dr Sarah Mrejen, Pr SY Cohen
Pr LA Yannuzzi

Conflits d'intérêts

- Consultant
 - Novartis
 - Bayer

DMLA

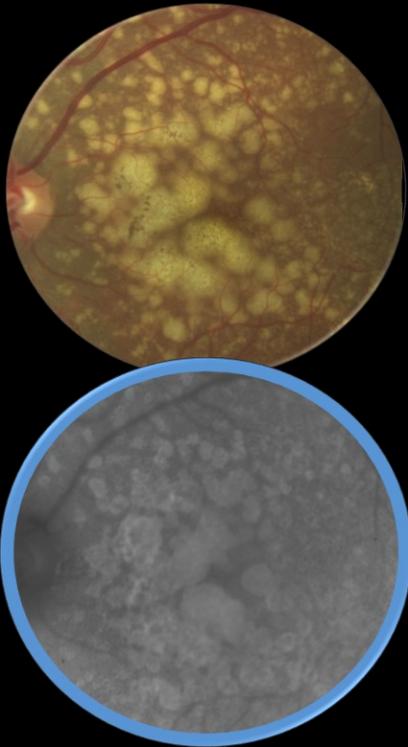
Quand évoquer un diagnostic différentiel génétique?

- Atteinte bilatérale et symétrique
- Age de début plus jeune
 - MAIS attention aux dystrophies de début tardif
- Histoire familiale
 - Sauf si transmission AR
 - Sauf si pénétrance ou expressivité variables
- Pas de drusen
 - Mais il y a des dystrophies avec drusen et dépôts

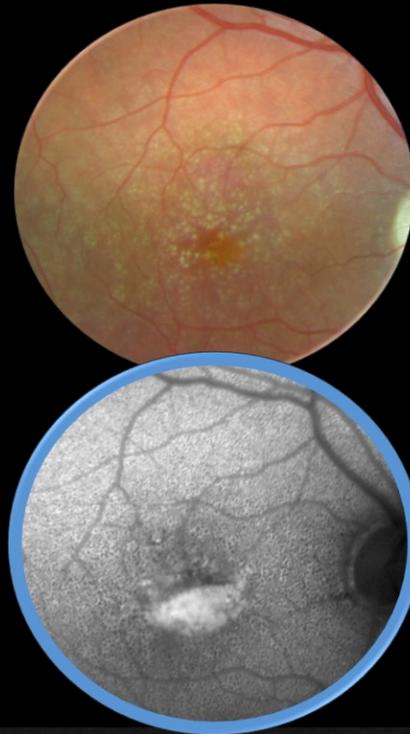
Drusen

Classification en Imagerie Multimodale

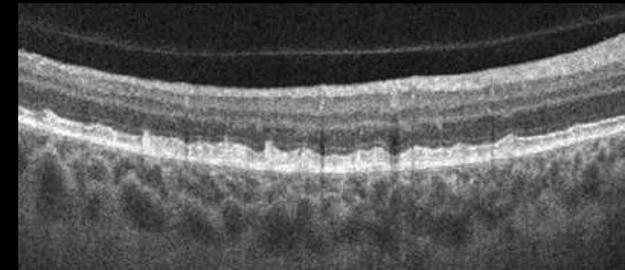
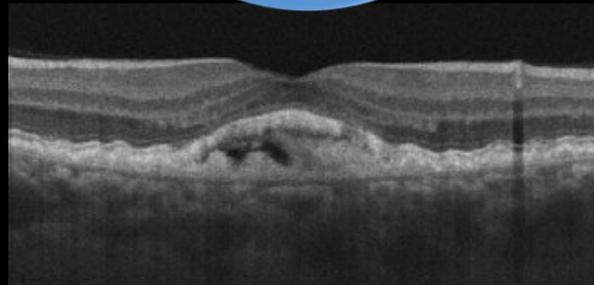
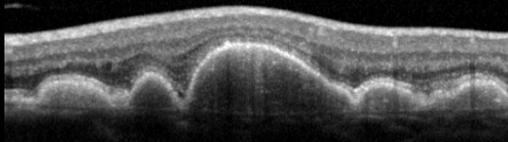
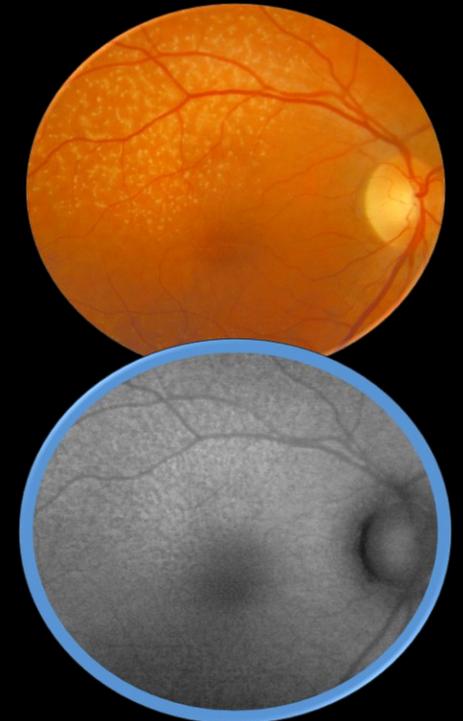
Drusen séreux



Drusen cuticulaires



Pseudodrusen réticulés



Maculopathie liée à l'âge

Drusen et AEPs

- Drusen non pathognomoniques de la DMLA
- Drusen de diamètre < 63 microns → vieillissement normal
- Drusen du sujet jeune
 - Drusen colloïdes
 - Drusen cuticulaires
 - Drusen dominants
- Drusen associés à des dystrophies

Pseudodrusen ou Subretinal Drusenoid Deposits

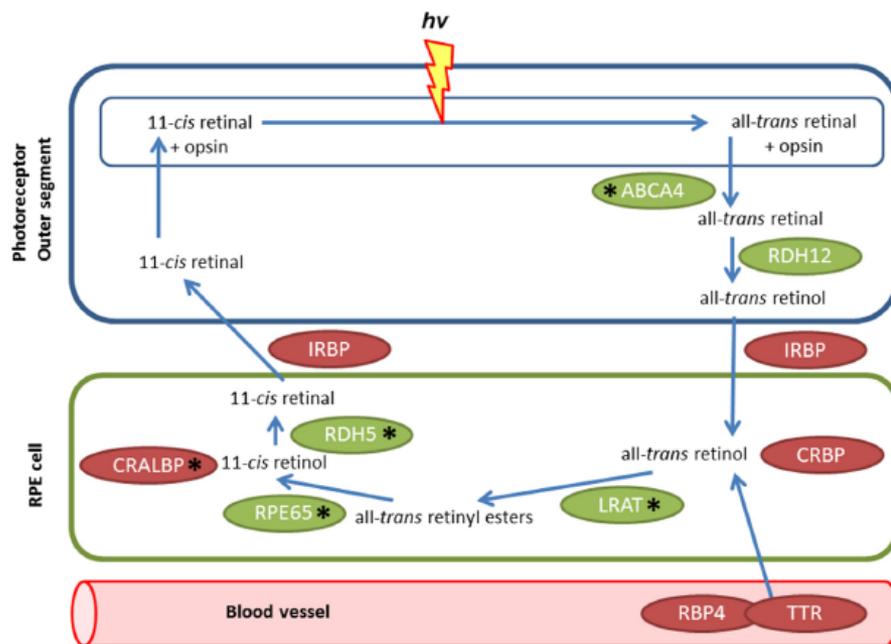
Et si c'était génétique?

- 2 mécanismes principaux
 - Perturbations niveaux des enzymes du cycle visuel (retinoïde)
 - ABCA4 Stargardt
 - RDH5 Fundus Albipunctatus
 - RLBP1 Bothnia Dystrophy
 - LRAT Amaurose congénitale de Leber
 - RPE65 Amaurose congénitale de Leber
 - Perturbation au niveau de la membrane de Bruch
 - Sorsby → accumulation de protéine TIMP3 mutante dans la Mb de Bruch
 - PXE → calcification des couches collagènes de la Mb de Bruch

Subretinal Drusenoid Deposits

Cycle visuel

Enzymes dont mutation dans le gène codant → dépôts type SDD



Nom	Maladie associée
ABCA4	Stargardt
LRAT	Amaurose congénitale de Leber
RPE65	Amaurose congénitale de Leber
RDH5	Fundus Albipunctatus
RLBP1	Bothnia Dystrophy

Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, Mohamed MD, McKibbin M, Bird A, Michaelides M, Tufail A, Moore AT. Differentiating drusen: drusen and drusen-like appearances associated with ageing, amd, inherited eye disease and other pathological processes. *Prog Retin Eye Res.* 2016

Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était Génétique: Fundus Albipunctatus

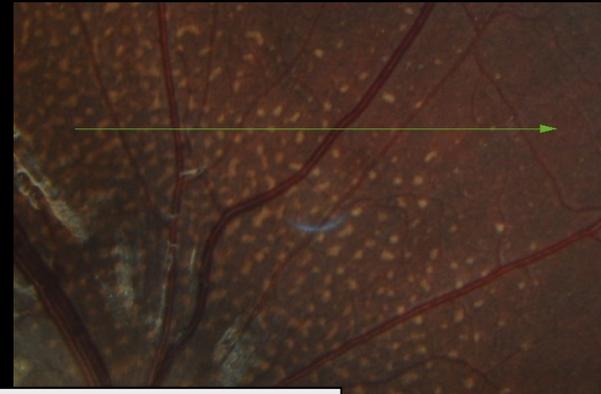
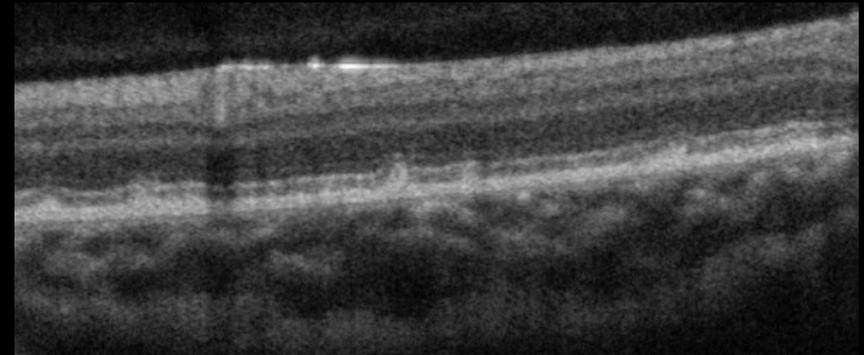
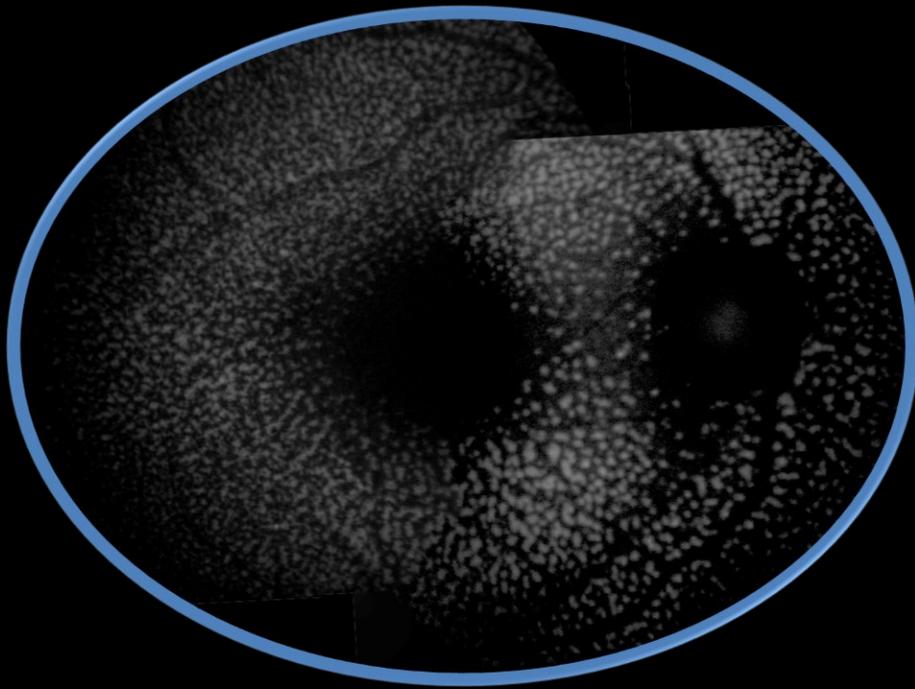
RDH5

Fundus Albipunctatus: transmission autosomique récessive, héméralopie dans l'enfance
innombrables dépôts type SDD avec épargne maculaire initiale
Peu progressif

Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était Génétique: Fundus Albipunctatus

RDH5

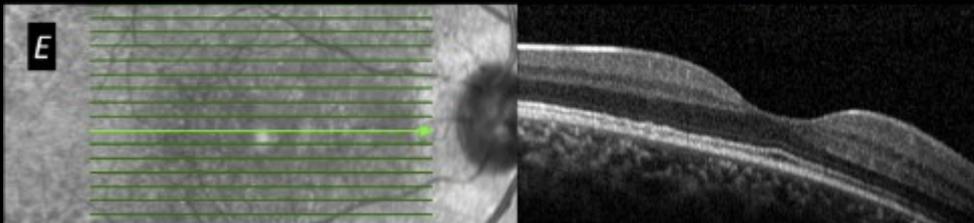
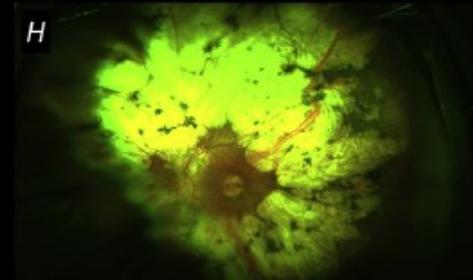
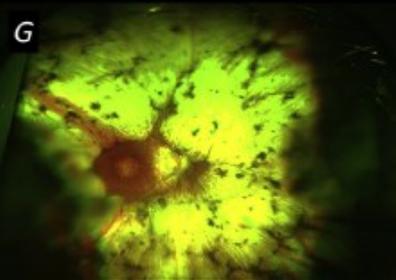
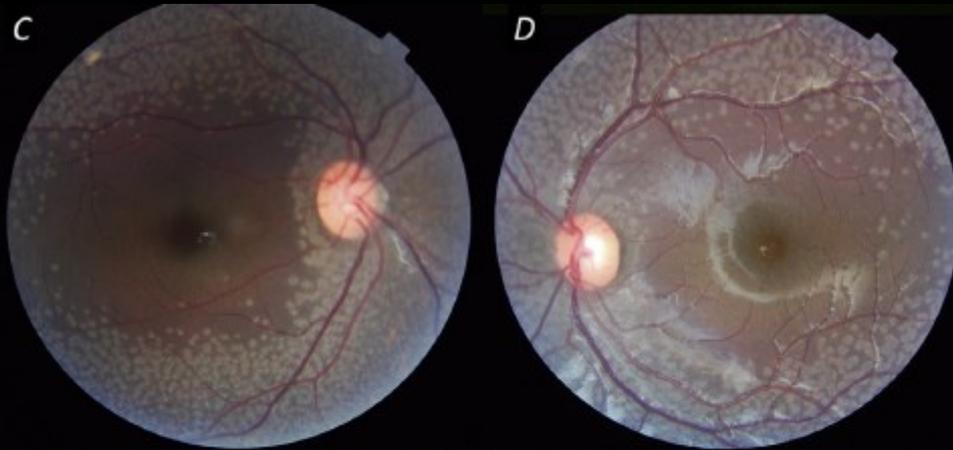


Fundus Albipunctatus: transmission autosomique récessive,
innombrables dépôts type SDD avec épargne maculaire initiale
Peu progressif

Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était Génétique: Bothnia Dystrophy

RLBP1



Patient de 6 ans

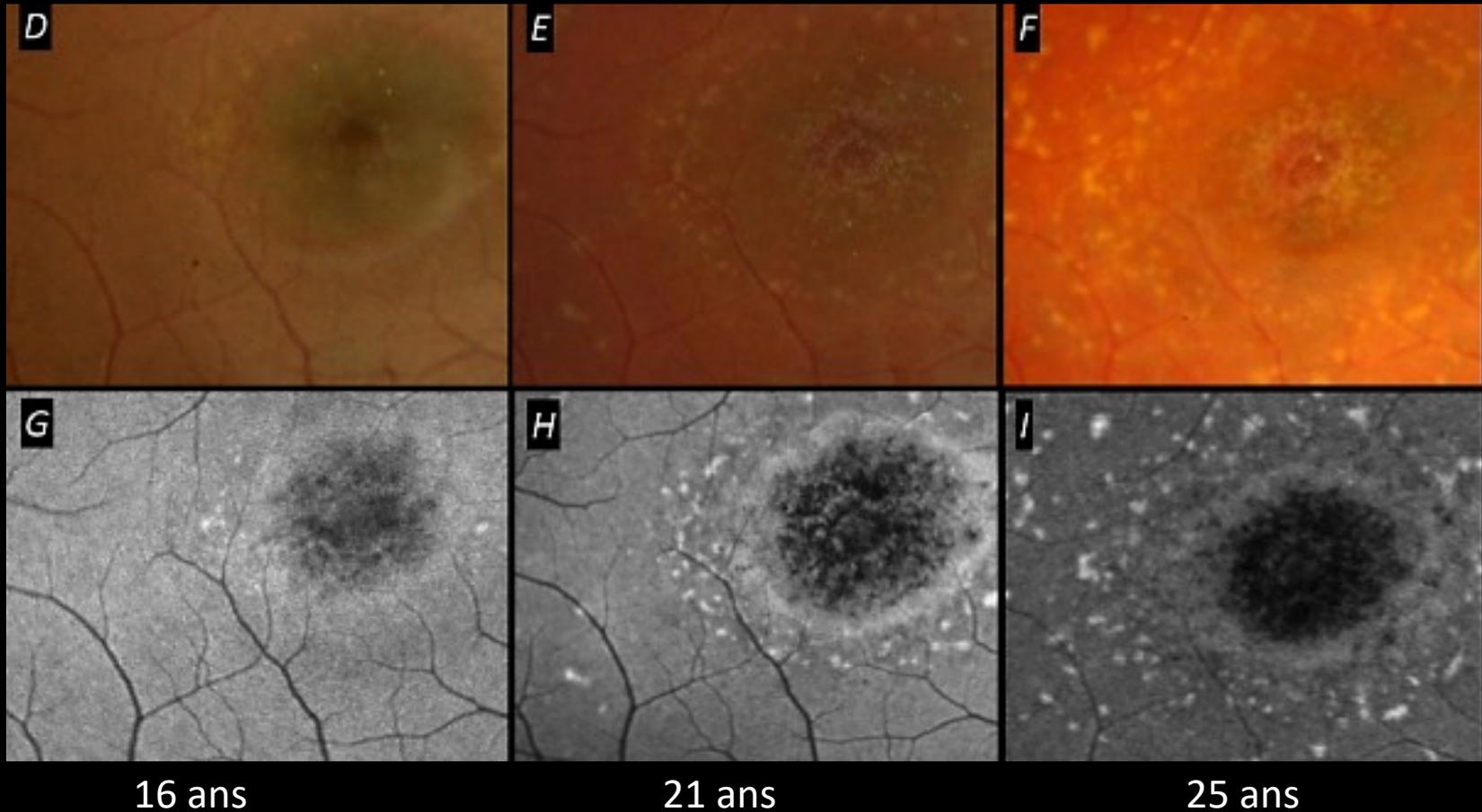
Patient de 75 ans

Bothnia Dystrophy: transmission autosomique récessive
innombrables dépôts type SDD avec épargne maculaire initiale
Évolution vers une atrophie chorio-rétinienne étendue

Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était Génétique: Stargardt

ABCA4

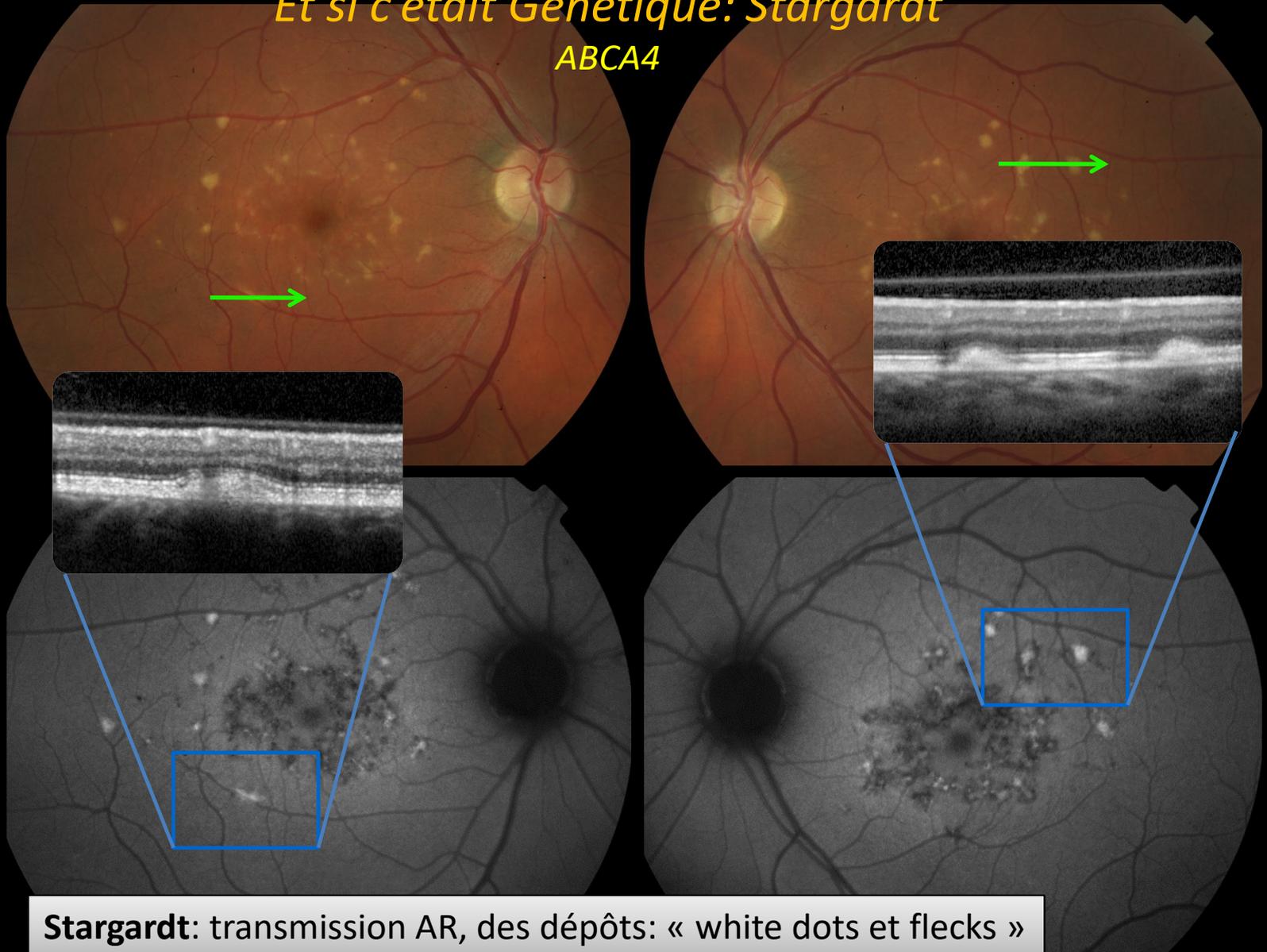


Stargardt: transmission autosomique récessive, habituellement < 25 ans, progression de l'atrophie et des dépôts « white dots et flecks »

Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était Génétique: Stargardt

ABCA4

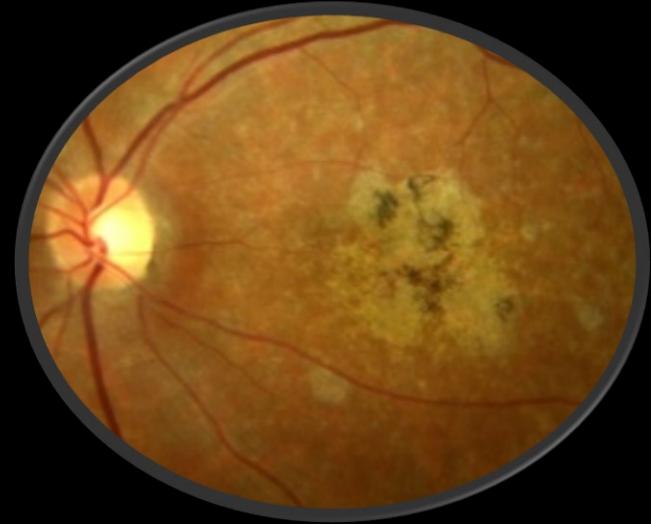
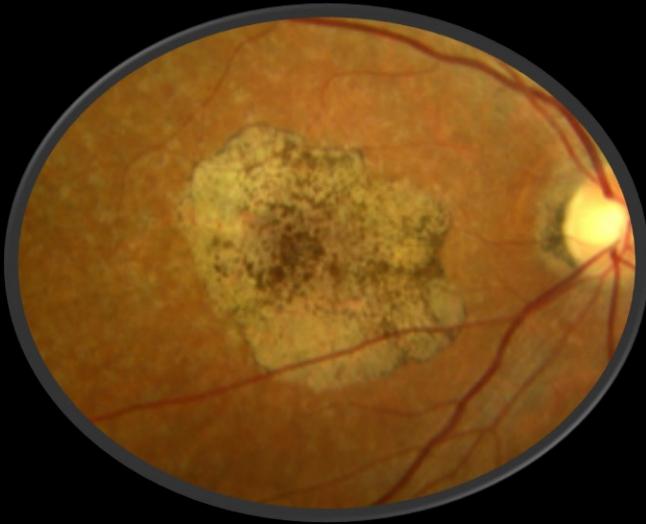


Stargardt: transmission AR, des dépôts: « white dots et flecks »

SDD et dépôts

Late-Onset Stargardt

ABCA4

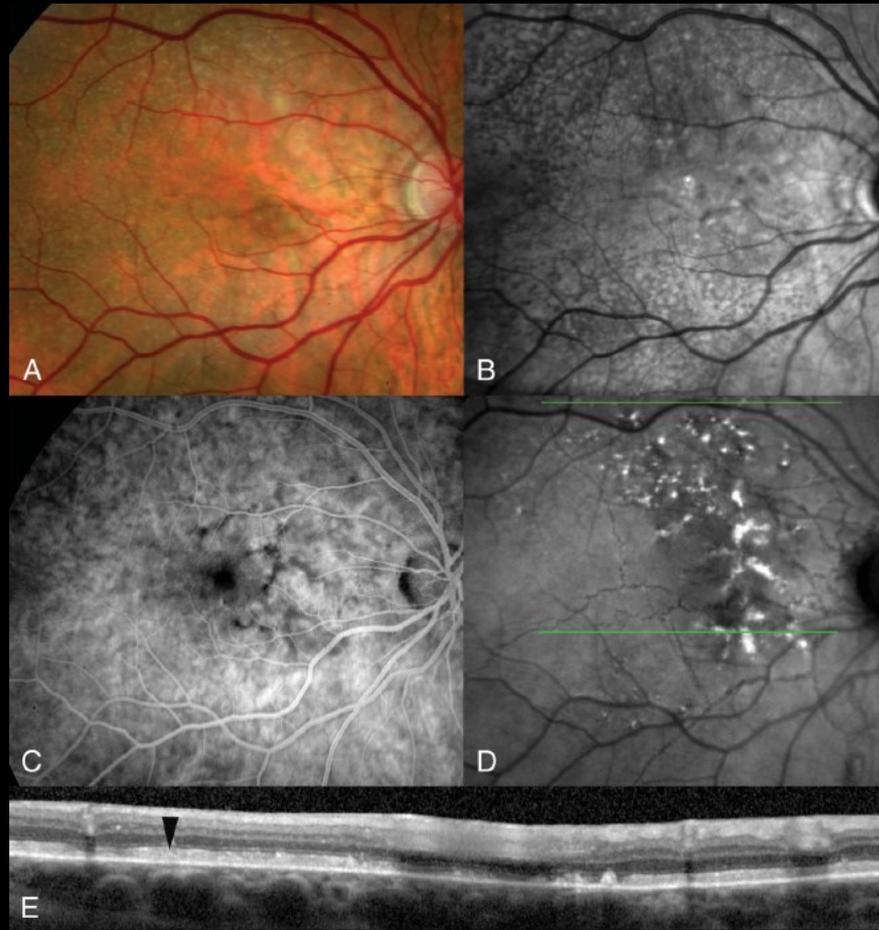


- Début signes autour de 55 ans
- BAV centrale progressive, métamorphopsies
- Diagnostic possible patients asymptomatiques
- FO:
 - Flecks irréguliers au pôle postérieur et en moyenne périphérie
 - Flecks peuvent être limités à la macula
 - Dépôts punctiformes sans flecks
 - Evolution atrophique centrale
 - Rarement NVC
- **Diagnostic différentiel avec la DMLA ++ : pas de supplémentation vitaminique avec dérivés de la Vitamine A qui pourraient augmenter l'accumulation de lipofuscine au niveau de l'EPR**

Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était Génétique: PXE

ABCC6



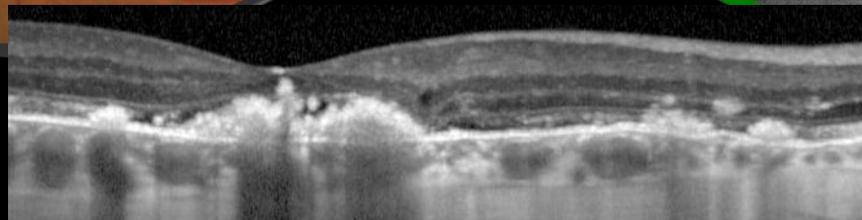
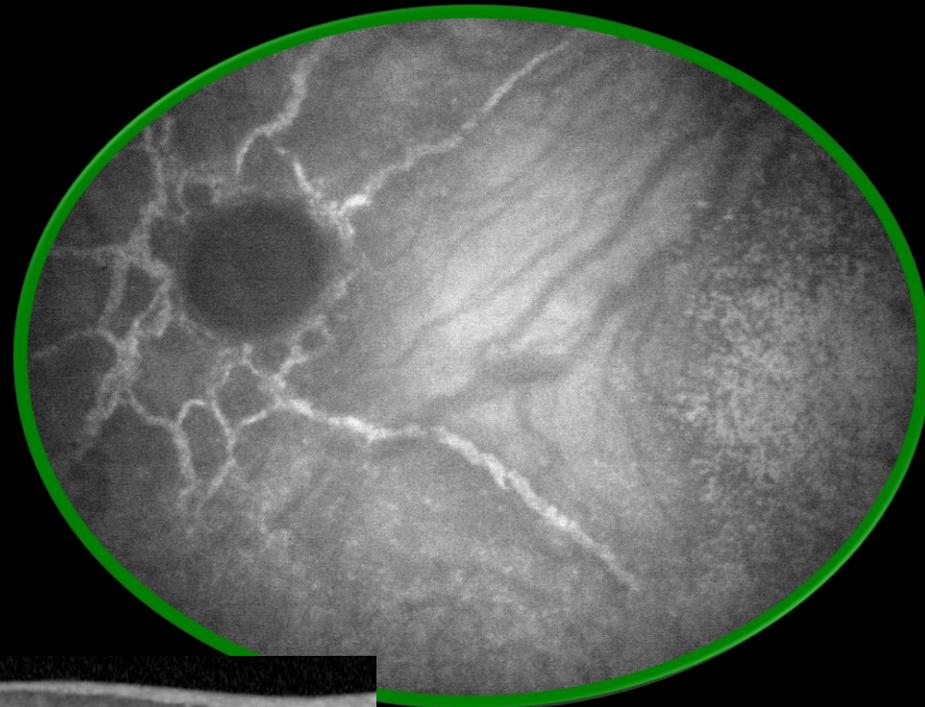
PXE: transmission autosomique récessive: stries angioïdes, SDD, dépôts réticulés

Zweifel et al. *Multimodal imaging of PXE. Retina* 2011

Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était Génétique: PXE

ABCC6

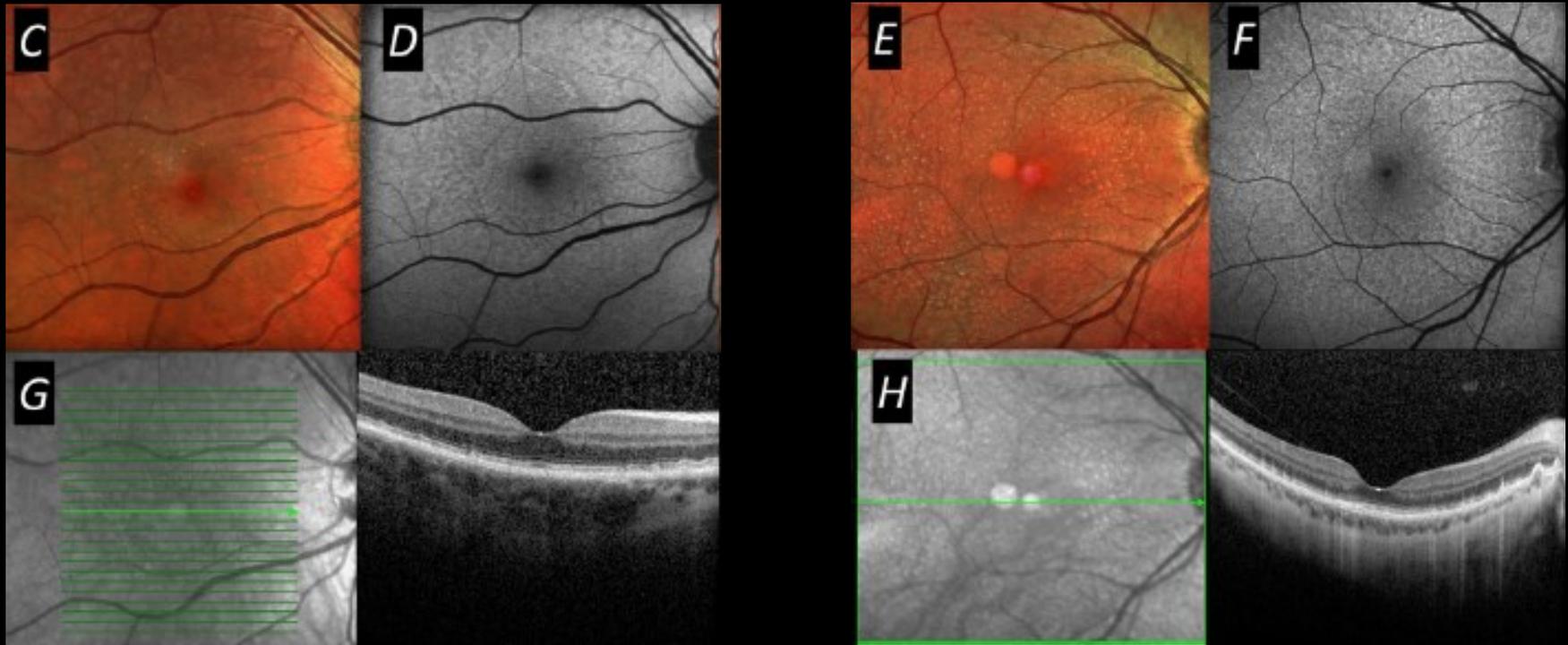


PXE: transmission autosomique récessive: stries angioïdes, SDD, dépôts réticulés, peau d'orange, anomalies cutanées, cardiovasculaires et gastrointestinales

Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était Génétique: Sorsby Fundus Dystrophy

TIMP3



Femme de 41 ans, forme de début

Homme de 49 ans, forme modérée

Sorsby: dystrophie AD, forme de début vers 30 ans, hétérogénéité clinique
SDD, atrophie progressive centrifuge, Néovaisseaux fréquents sévères (60%)

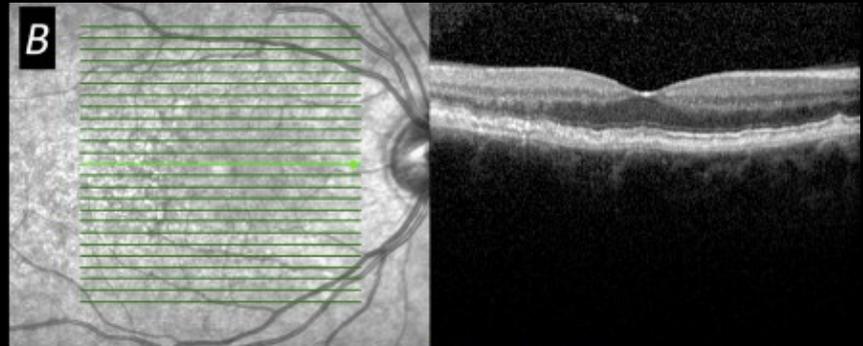
Subretinal Drusenoid Deposits

Et si c'était génétique: Late-Onset Retinal Degeneration
C1QTNF5

A



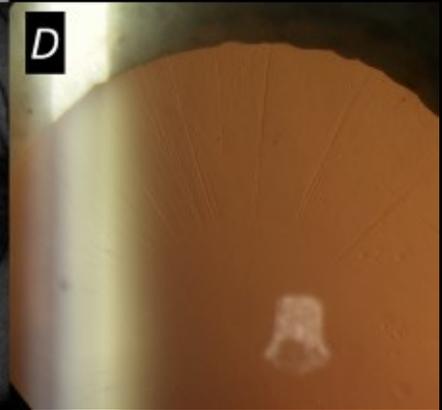
B



C



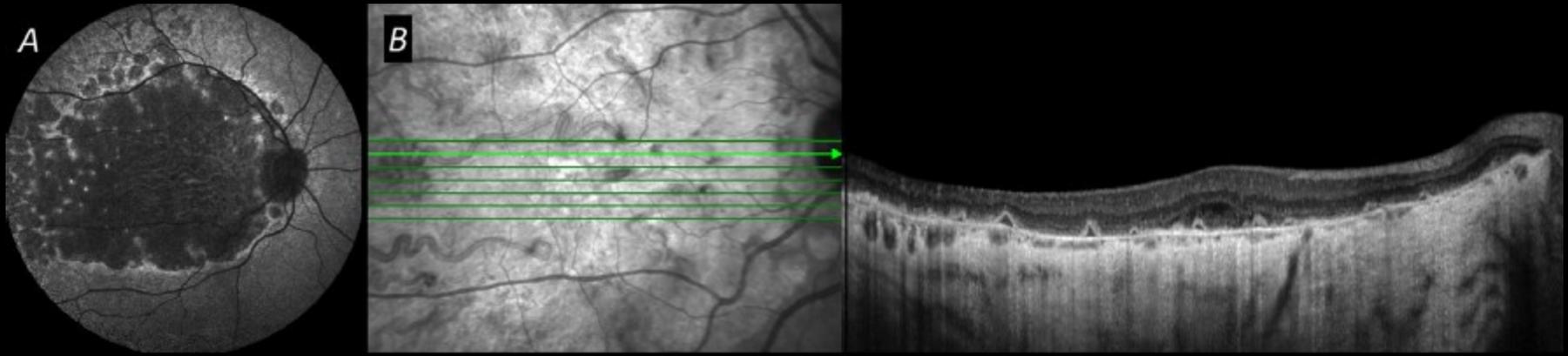
D



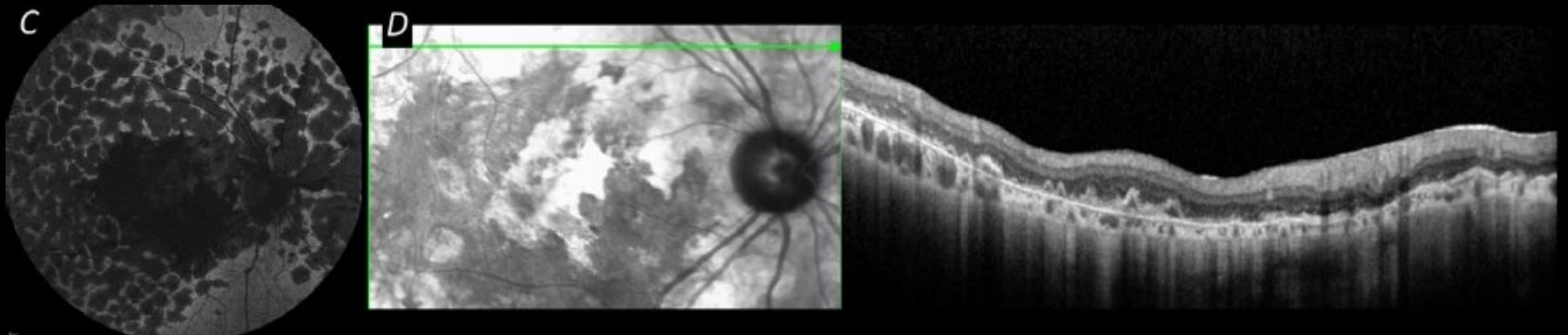
LORD: dystrophie autosomique dominante, héméralopie avant 50 ans
SDD, zones d'atrophie étendues à bords nets, +/- NVC
iris transilluminable, insertion antérieure zonulaire

Ghost Drusen

Et si c'était génétique?



Late-onset Retinal Degeneration (LORD) confirmé niveau génétique

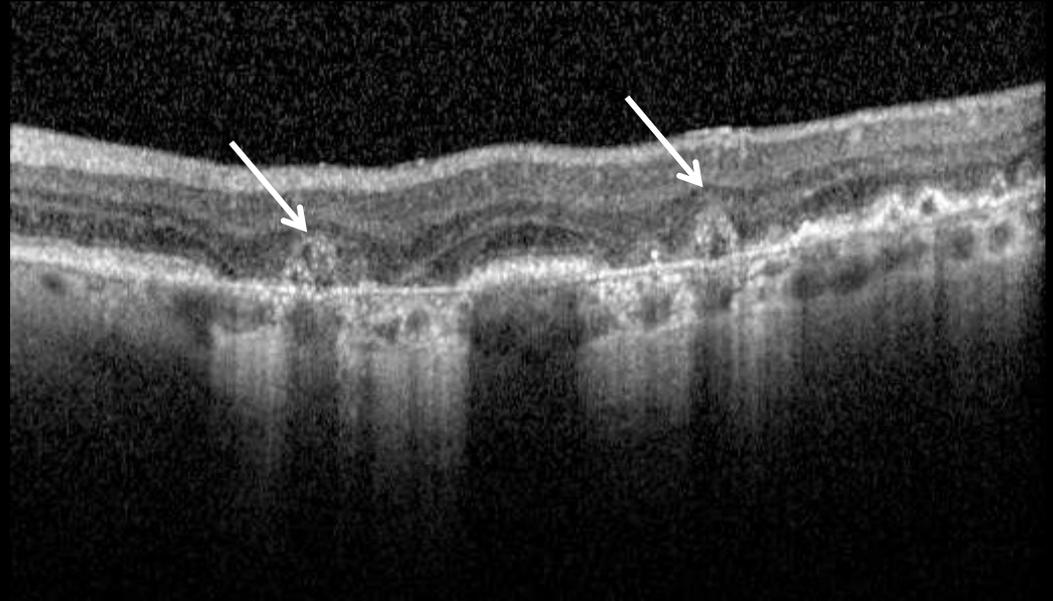
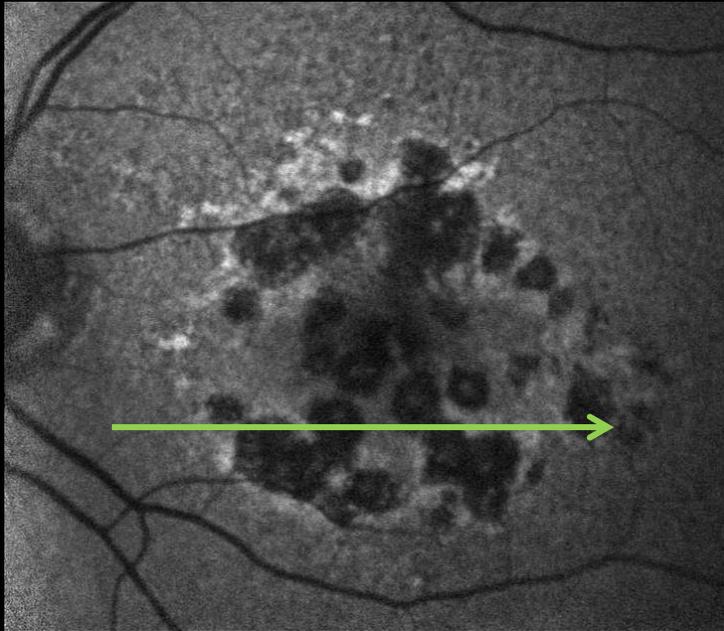


Sorsby Fundus Dystrophy (SRF) confirmé niveau génétique (TIMP3)

Ghost Drusen et DMLA

Hyperreflective Pyramidal Structures

Outer retinal corrugations



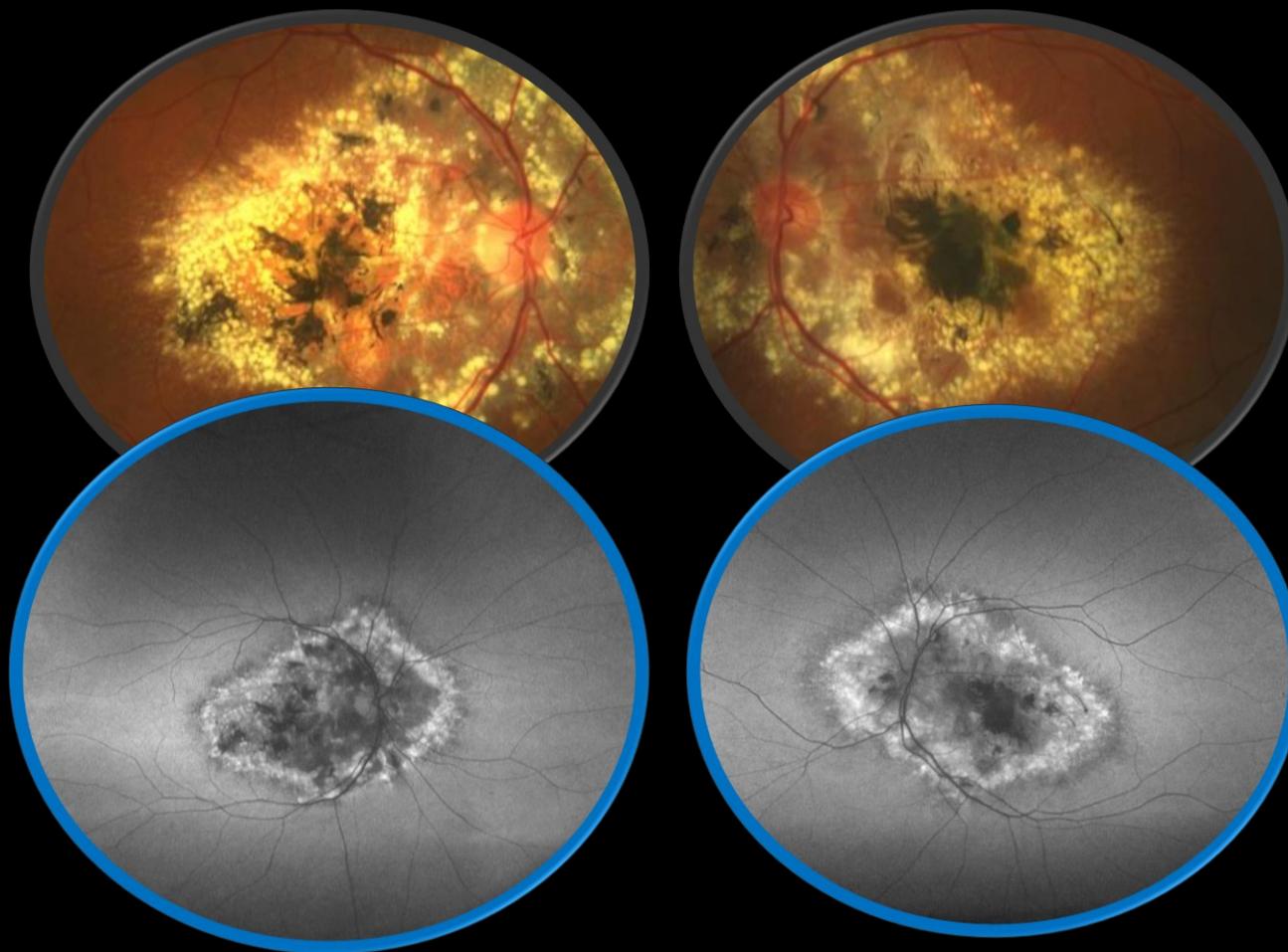
Bonnet , et al. Hyperreflective pyramidal structures in GA areas. Retina 2014

Ooto, et al. Outer retinal corrugations in AMD. Jama Ophtalmology 2014

Drusen Séreux

Et si c'était génétique? Malattia Leventinese

EFEMP1



Malattia Leventinese: transmission AD, débute vers 40 ans, BAV plus rapide, drusen radiaires et en nasal de la papille, remainements pigmentaires étendus, atrophie, CNV

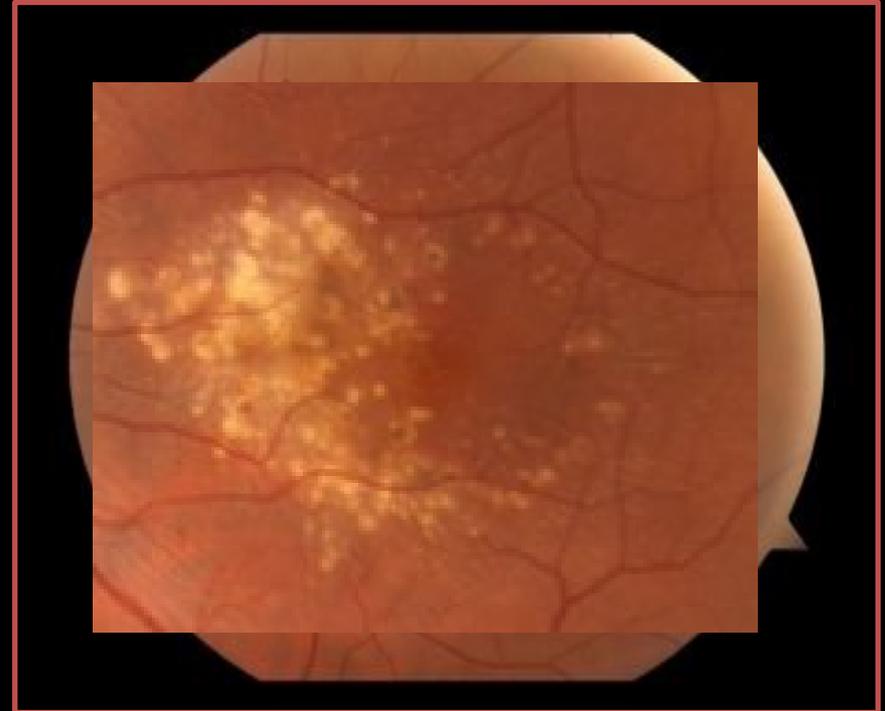
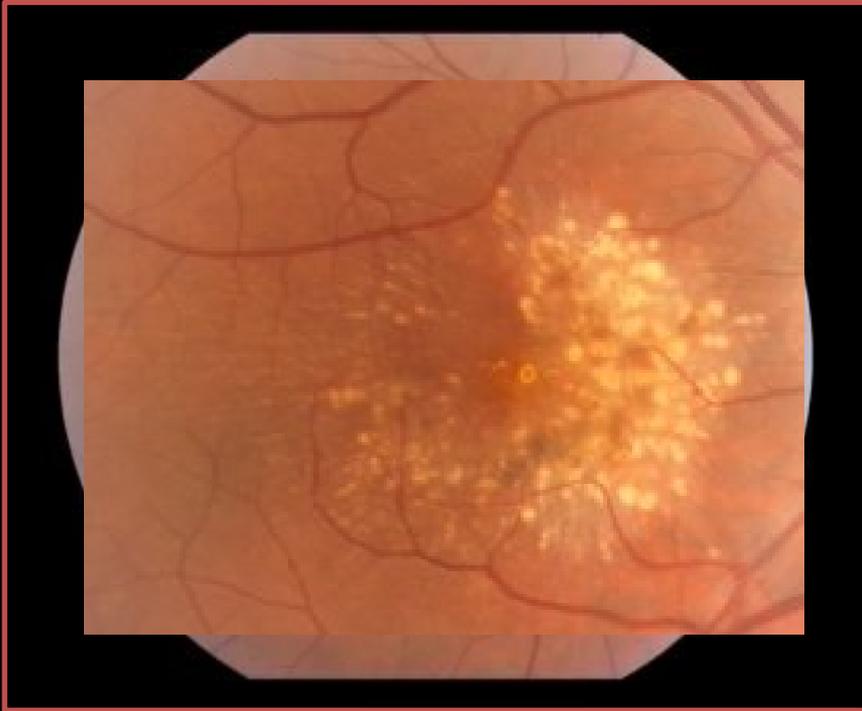
Drusen Séreux

Et si c'était génétique? Malattia Leventinese

EFEMP1

20/80

20/40



Malattia Leventinese: transmission AD, débute vers 40 ans, BAV plus rapide

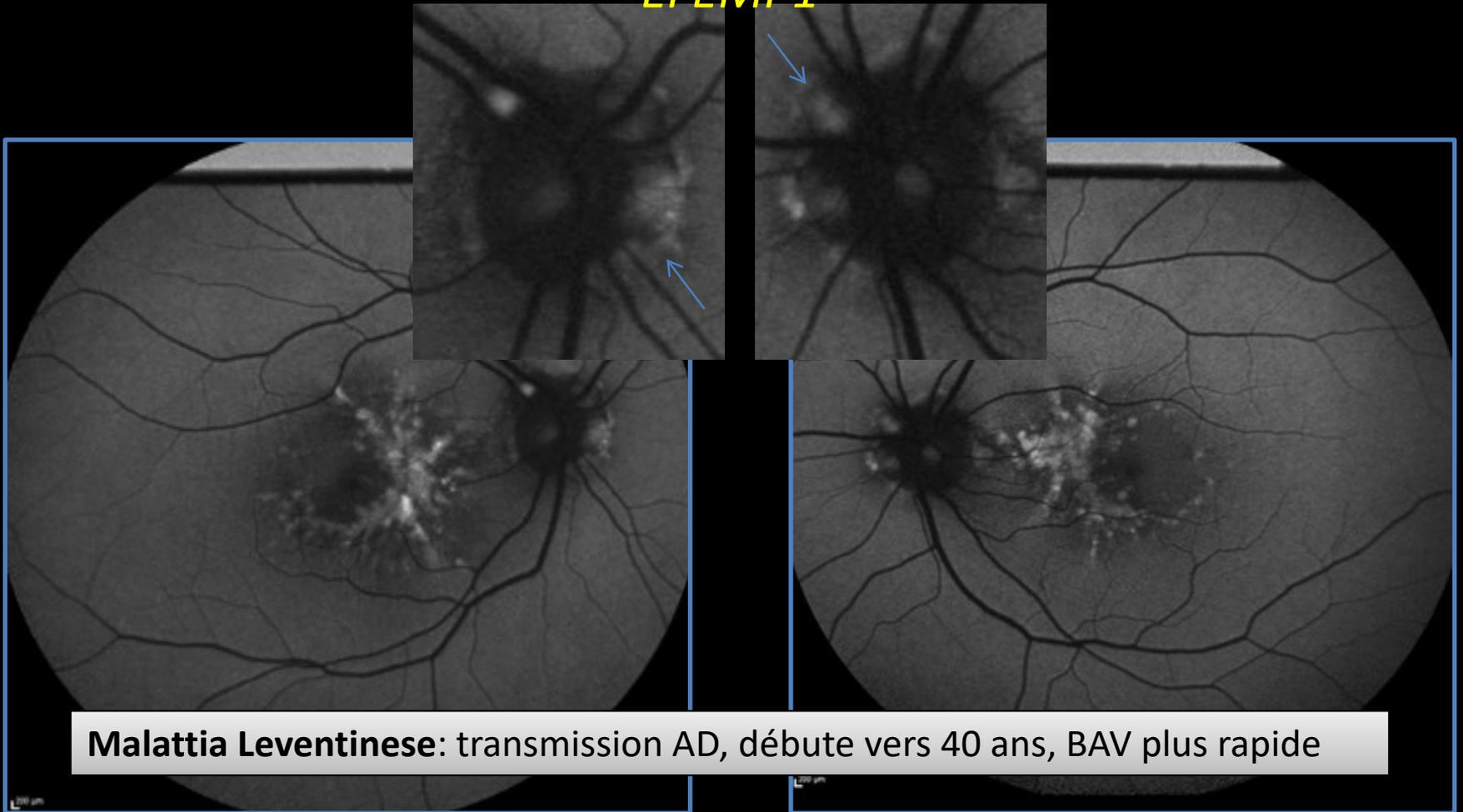
Drusen de distribution radiaire

Maris Oll, MD

Drusen Séreux

Et si c'était génétique? Malattia Leventinese

EFEMP1



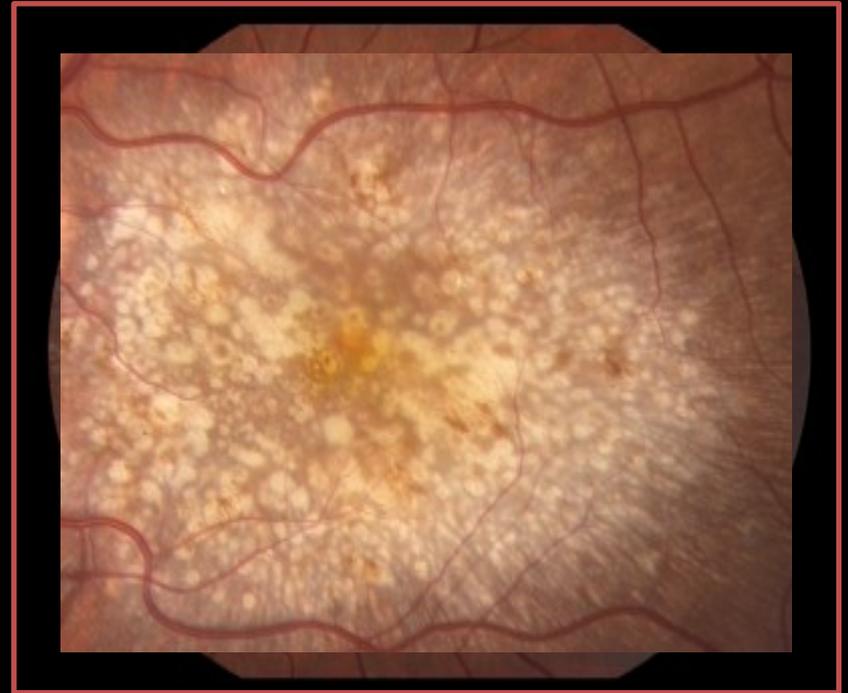
Malattia Leventinese: transmission AD, débute vers 40 ans, BAV plus rapide

Drusen en nasal de la papille

Drusen Séreux

Et si c'était génétique? Malattia Leventinese

EFEMP1



Malattia Leventinese: transmission AD, débute vers 40 ans, BAV plus rapide

Confluence progressive des drusen maculaires en plaque

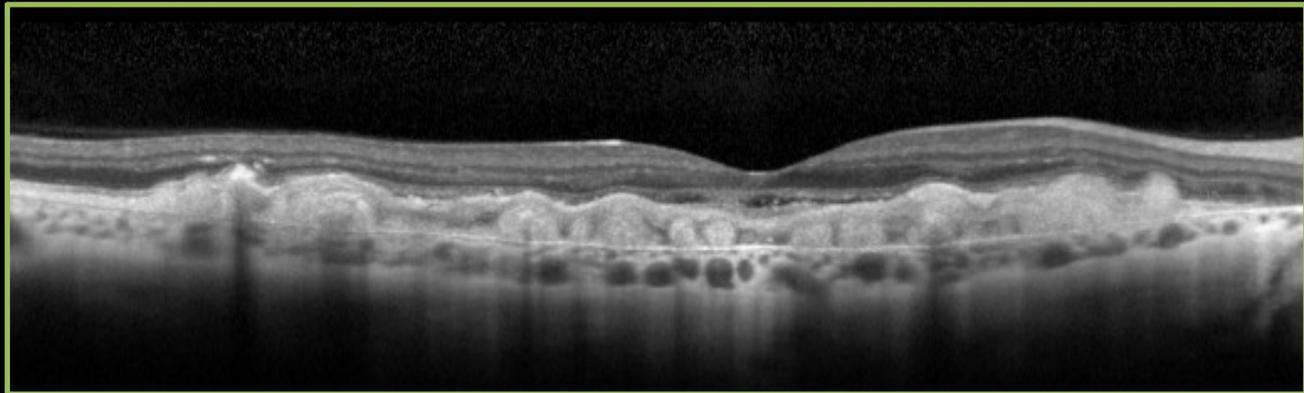
Drusen Séreux

Et si c'était génétique? Malattia Leventinese

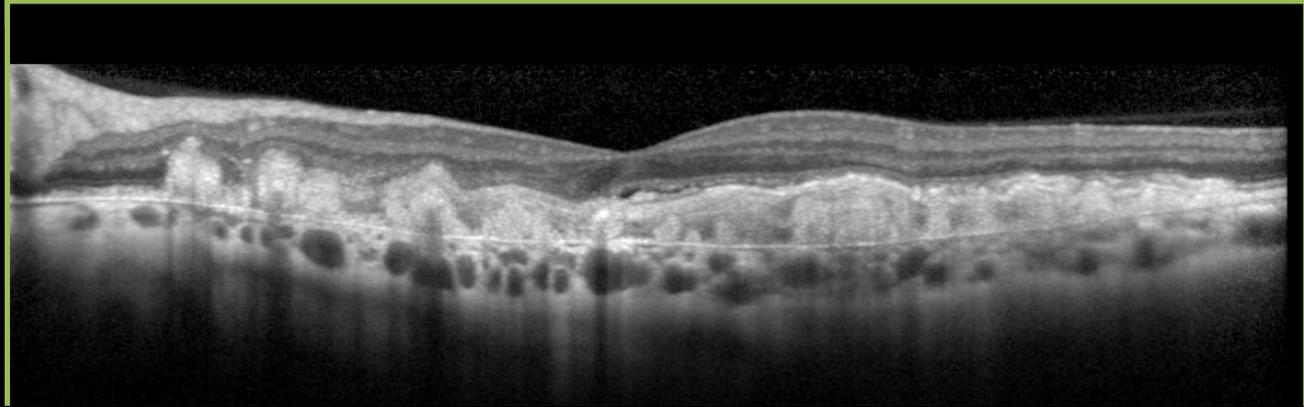
EFEMP1

Femme 59 ans, BAV bilatérale progressive depuis 20 ans

OD 1/20



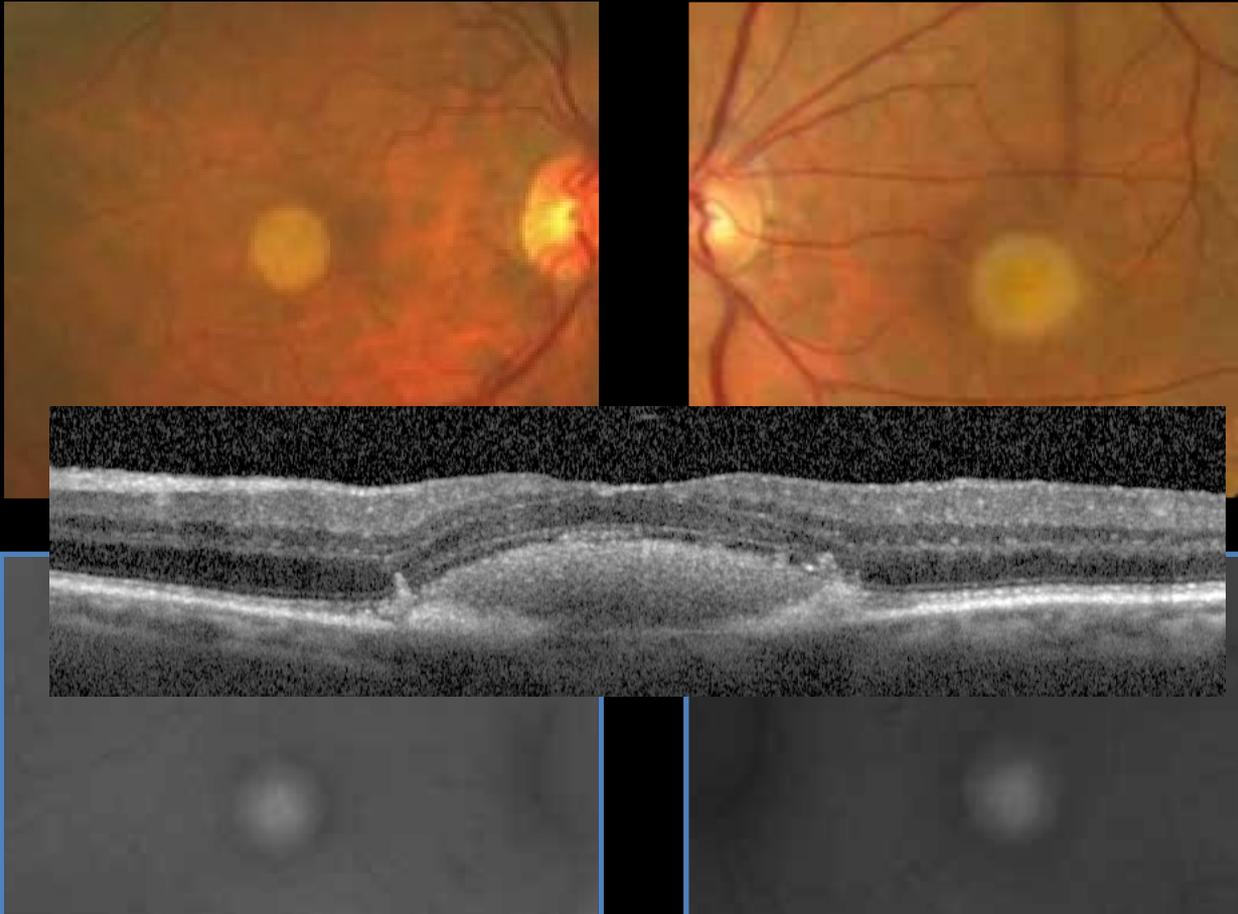
OS 1/20



Malattia Leventinese: transmission AD, débute vers 40 ans, BAV plus rapide

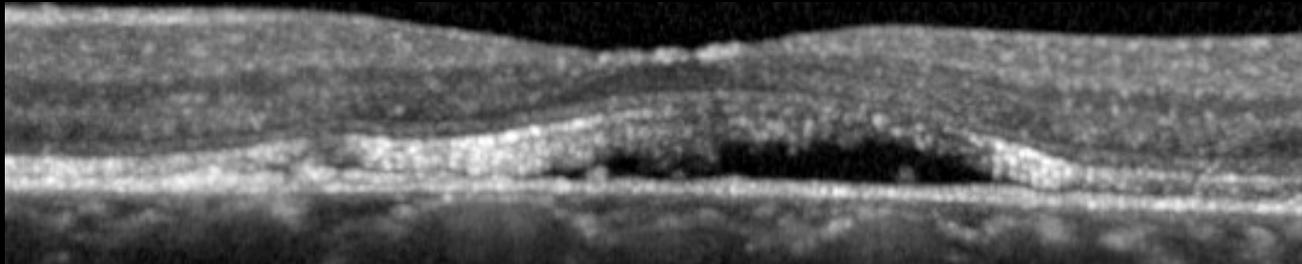
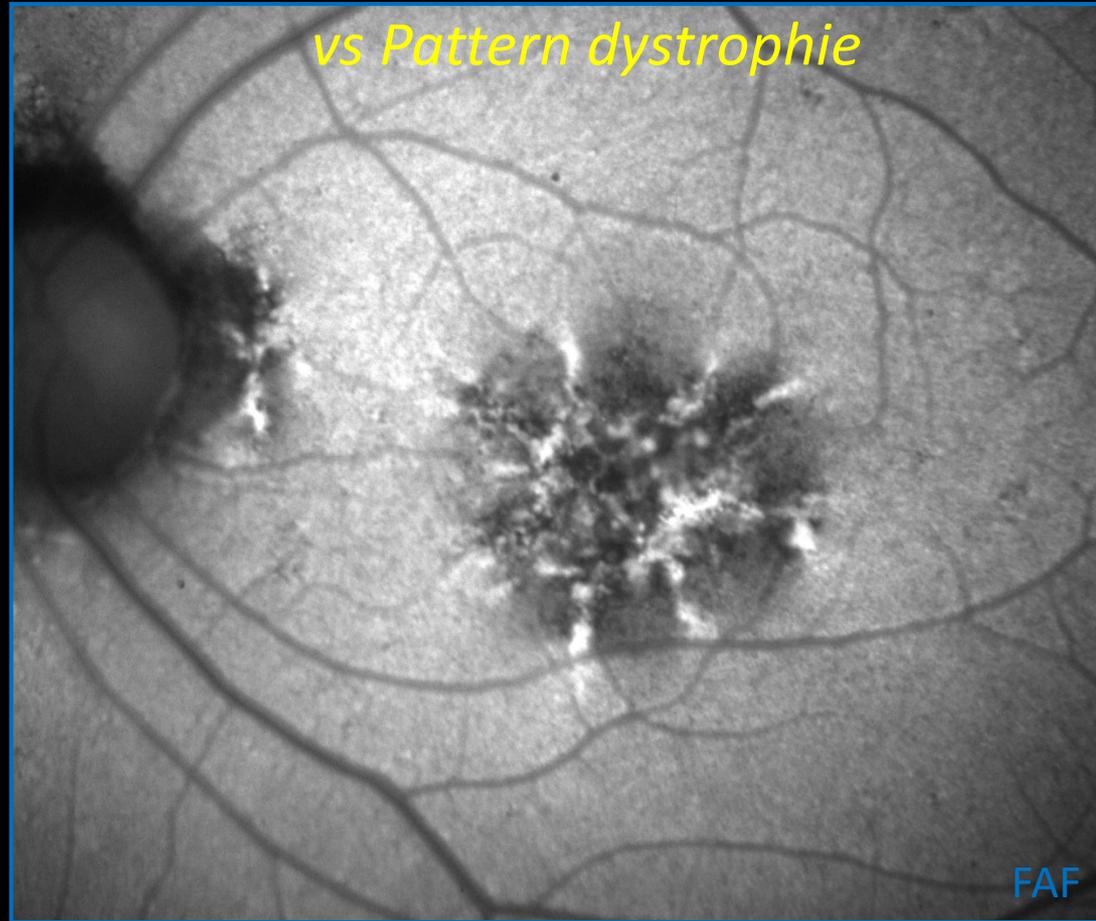
Confluence progressive des drusen maculaires en plaque

DMLA et Dépôts vitelliformes *vs Dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte*

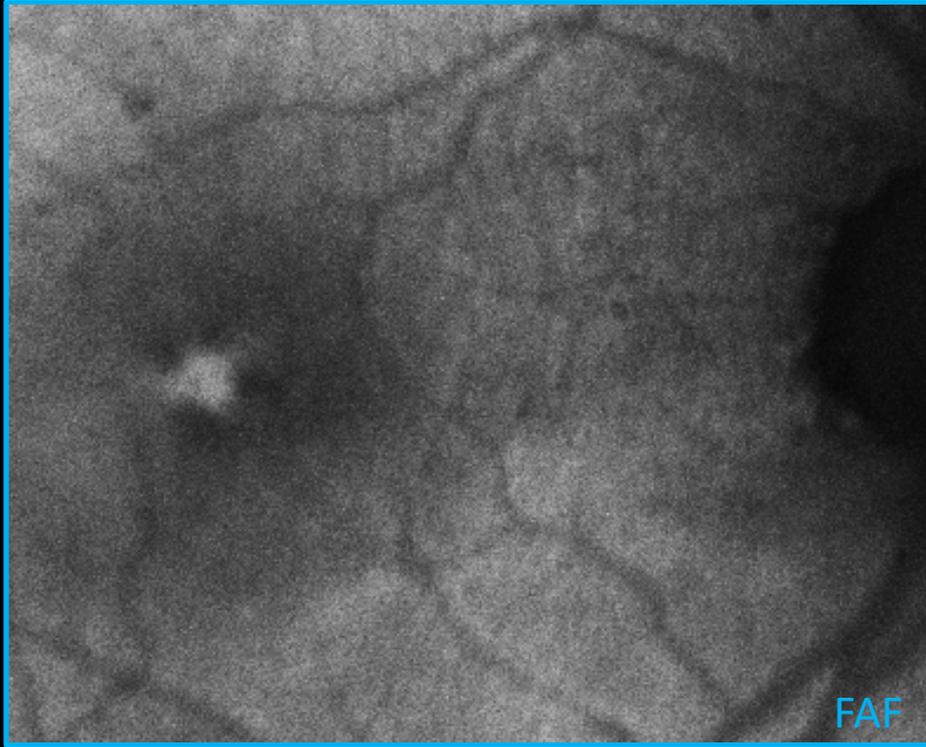


Dystrophie pseudo-vitelliforme: transmission AD, expression variable, histoire familiale +/-
Débute autour de 40-50 ans, pas de drusen, EOG et ERG global normaux

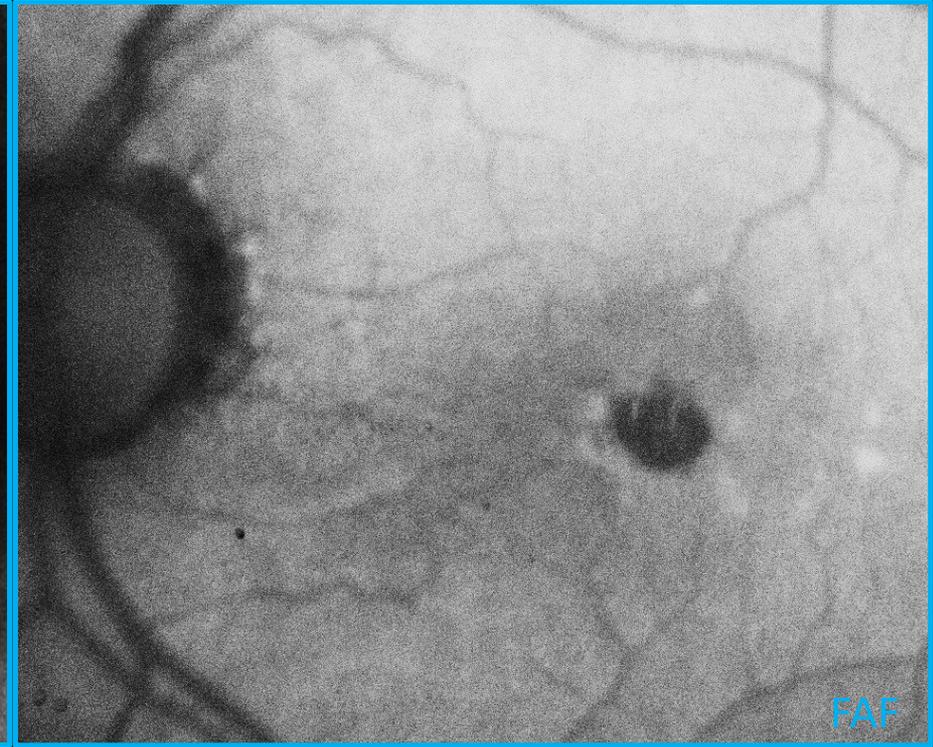
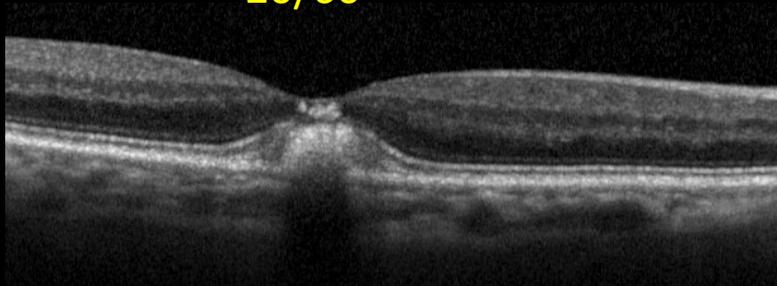
DMLA et Dépôts vitelliformes



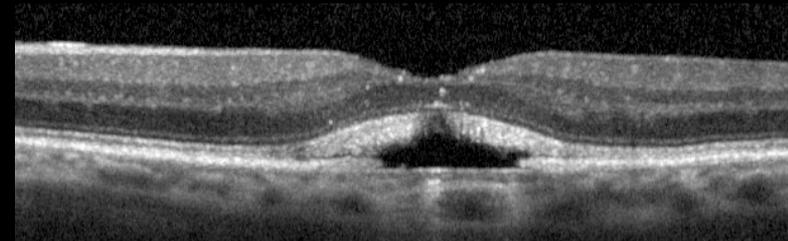
DMLA et Dépôts vitelliformes *vs Pattern dystrophie*



20/60



20/80



DMLA et Dépôts vitelliformes

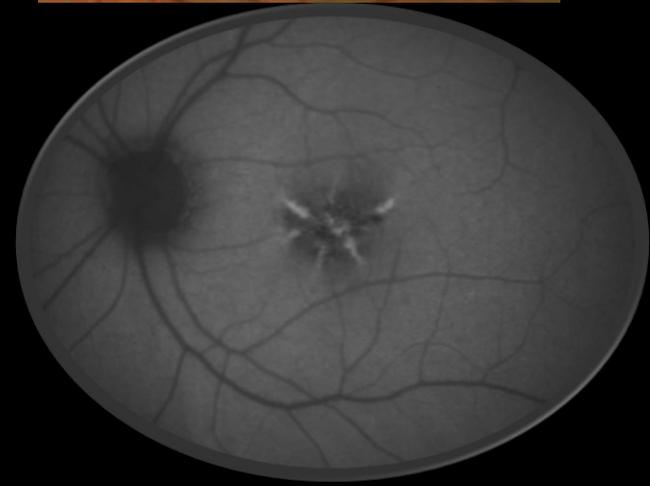
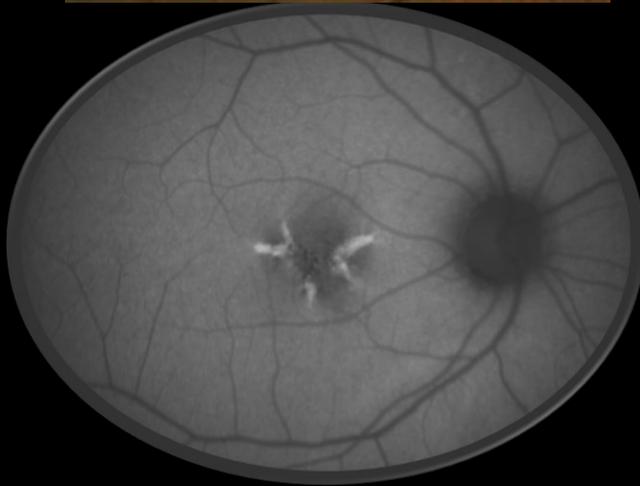
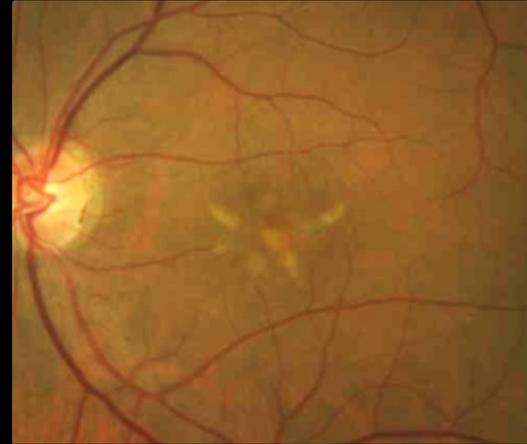
vs Dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte

Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective

Itay Chowers ^{a,*1}, Liran Tiosano ^{a,1}, Isabelle Audo ^{c,d,e,f,1}, Michelle Grunin ^{a,1},
Camiel J.F. Boon ^{b,1}

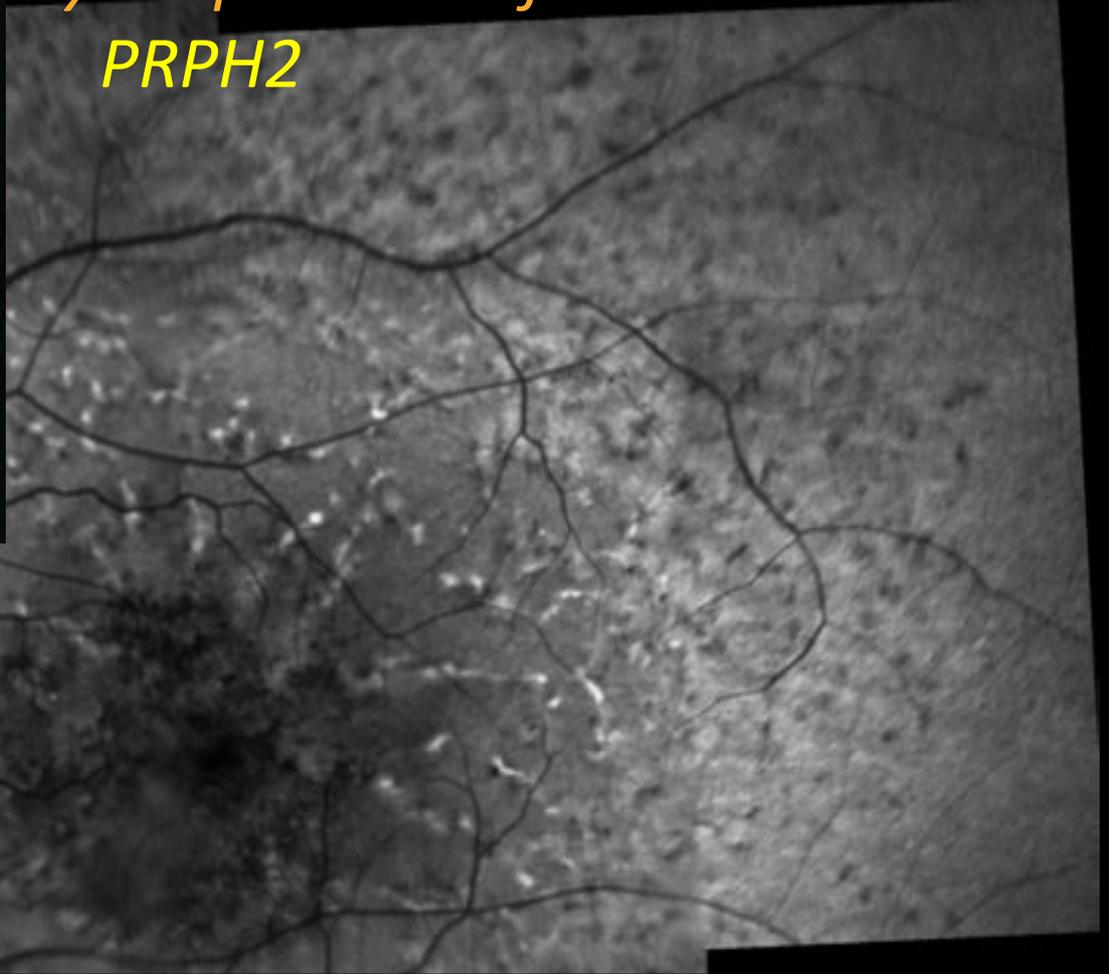
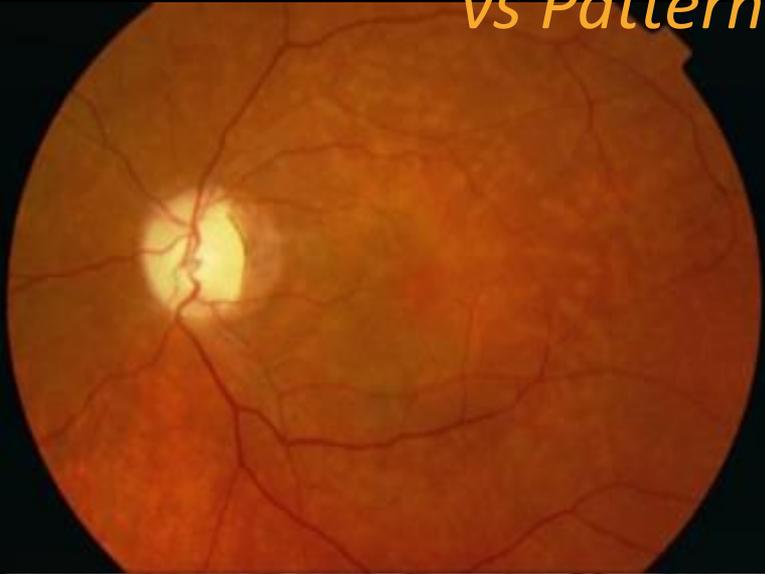
- Description initiale par Gass en 1974: Dystrophie maculaire AD
- Groupe de pathologies de génotypes et phénotypes variables
- Classiquement
 - mutation gène rds ou PRPH2 (chromosome 6)
 - Évolution du matériel vitelliforme vers l'atrophie
 - EOG et ERG plein champ normaux
- Pas de critères diagnostiques stricts → confusion
- Diagnostic différentiel difficile avec la DMLA
- Spectre de pathologies avec un phénotype similaire dont seulement une minorité ont une mutation sur le gène périphérine ou PRPH2, BEST1, IMPG1, or IMPG2

DMLA et AEPs réticulées *vs Pattern Dystrophie* PRPH2



Pattern Dystrophy : transmission AD, expression variable, parfois pas d'histoire familiale
Débute autour de 40-50 ans, pas de drusen, EOG et ERG global normaux

DMLA et AEPs réticulées *vs Pattern Dystrophie Multifocale*



Multifocal Pattern Dystrophy : transmission AD, expression variable, histoire familiale +/-
Débute autour de 40-50 ans, pas de drusen

Dépôts et AEPs réticulées

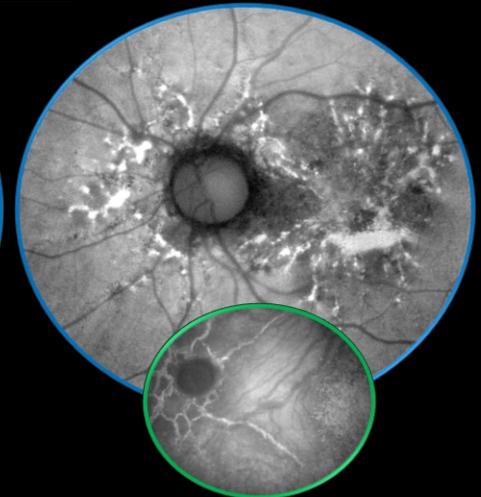
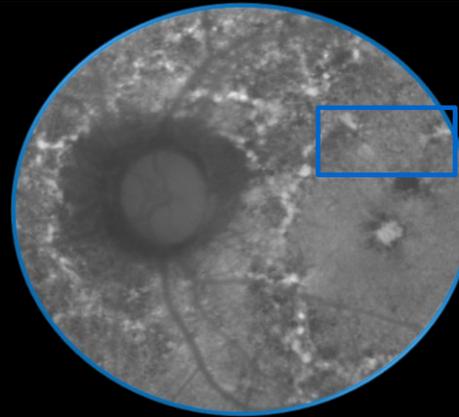
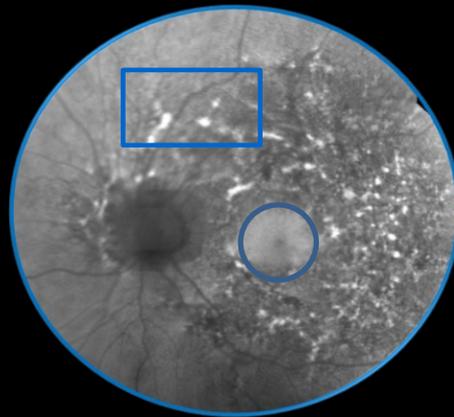
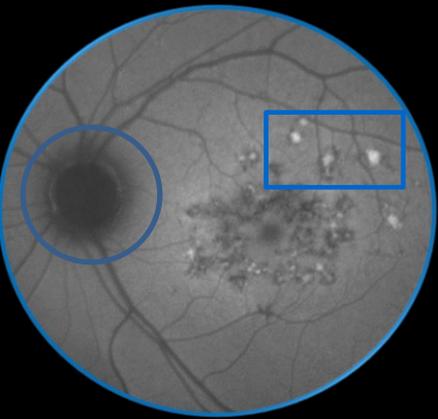
"pattern dystrophies"

STARGARDT

MIDD

MULTIFOCAL
PATTERN DYSTROPHY

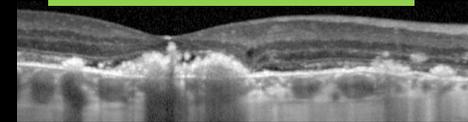
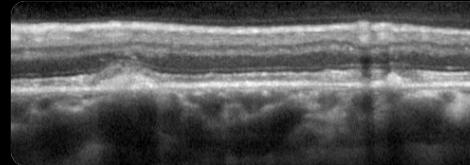
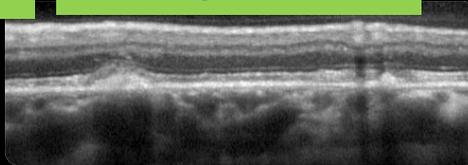
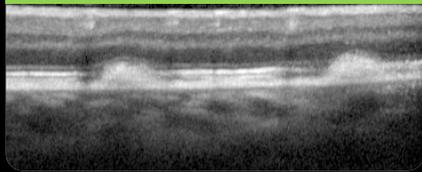
PXE



Épargne péripapillaire

Épargne fovéa

Stries angioïdes



Vitelliform flecks

Vitelliform flecks

Vitelliform flecks

Matériel vitelliforme

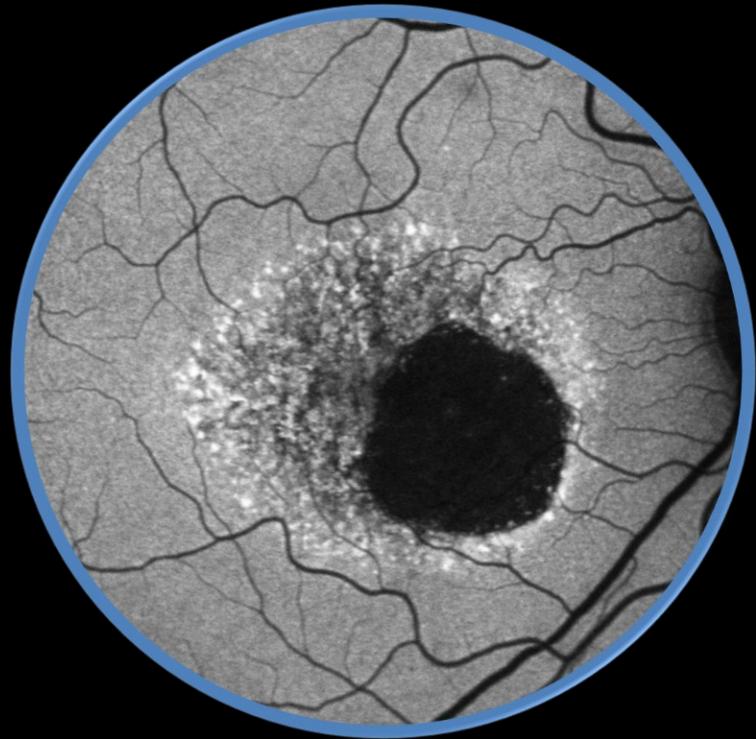
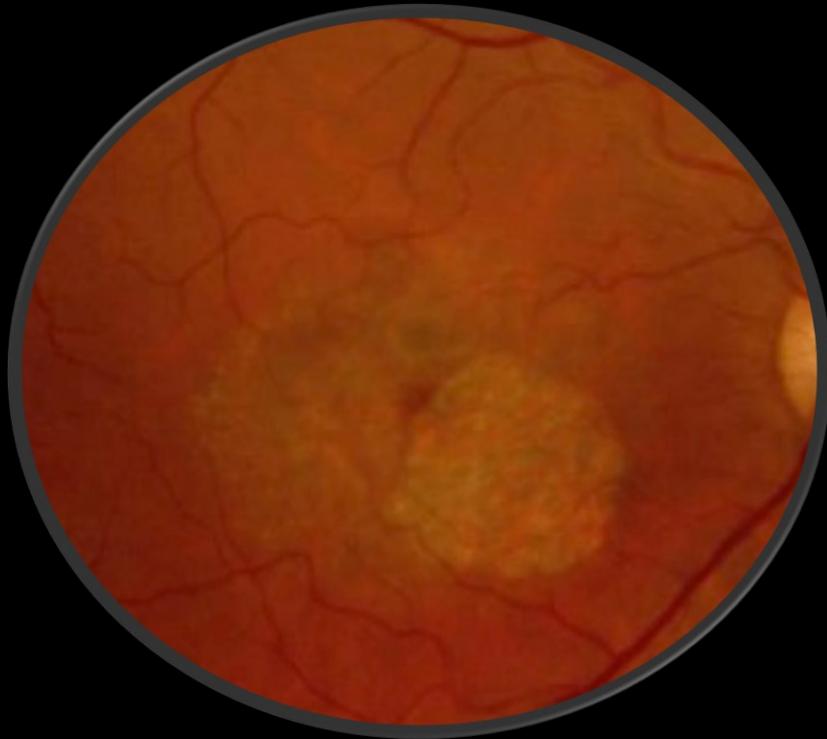
ABCA4

A3243G

Peripherin/RDS

ABCC6

DMLA et Atrophie *vs Sclérose Aréolaire Centrale* *PRPH2*



Sclérose aréolaire centrale: transmission AD, début 30 à 60 ans, fines migrations pigmentaires ou dépôts maculaires puis plages atrophiques paracentrales

DMLA et Atrophie vs Sclérose Aréolaire Centrale PRPH2

- 4 stades cliniques
- **Stade 1**: fines AEPs paracentrales avant 50 ans
- **Stade 2**: plage d'atrophie modérée ronde ou ovale paracentrale
- **Stade 3**: une ou plusieurs plages atrophiques paracentrales extrafovéolaires
- **Stade 4**: atrophie profonde centrale affecte la fovéa



The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations
in the *peripherin/RDS* gene

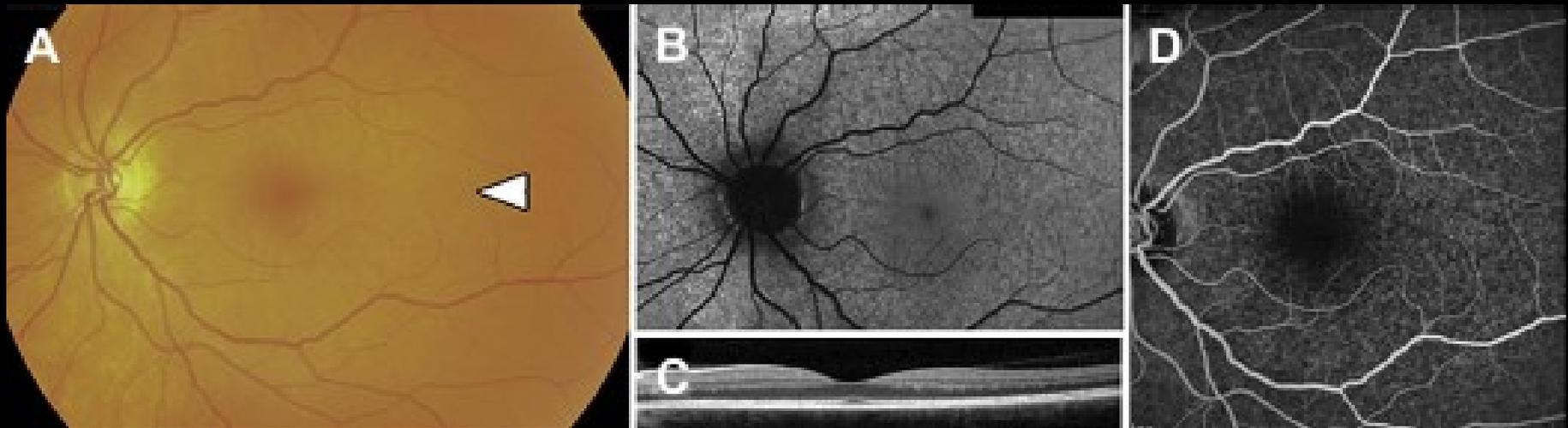
Camiel J.F. Boon^a, Anneke I. den Hollander^b, Carel B. Hoyng^a, Frans P.M. Cremers^b,
B. Jeroen Klevering^a, Jan E.E. Keunen^{a,*}

Habituellement pas de drusen ou flecks
mais possible dépôts drusen-like

DMLA et Atrophie *vs* Maternally Inherited Diabetes Deafness (MIDD) *m* A3243G

Mitochondrial Retinal Dystrophy Associated
with the m.3243A>G Mutation

Paul de Laat, MD,¹ Jan A.M. Smeitink, MD, PhD,¹ Miriam C.H. Janssen, MD, PhD,^{1,2}
Jan E.E. Keunen, MD, PhD,³ Camiel J.F. Boon, MD, PhD,^{2,4}



Grade 1: discrets remaniements hypoautofluorescents

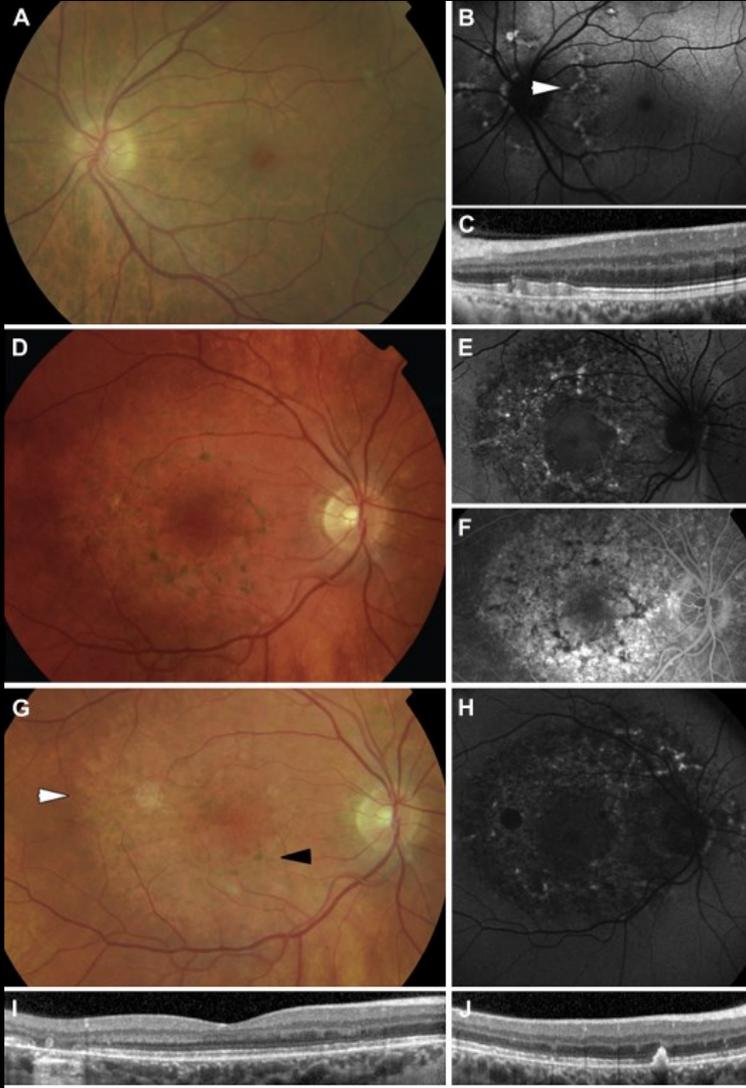
DMLA et Atrophie

vs MIDD

m A3243G

Mitochondrial Retinal Dystrophy Associated
with the m.3243A>G Mutation

Paul de Laat, MD,¹ Jan A.M. Smeitink, MD, PhD,¹ Miriam C.H. Janssen, MD, PhD,^{1,2}
Jan E.E. Keunen, MD, PhD,³ Camiel J.F. Boon, MD, PhD,^{3,4}



Grade 2: flecks dépôts jaunâtres
hyperautofluorescents

Petites zones atrophiques

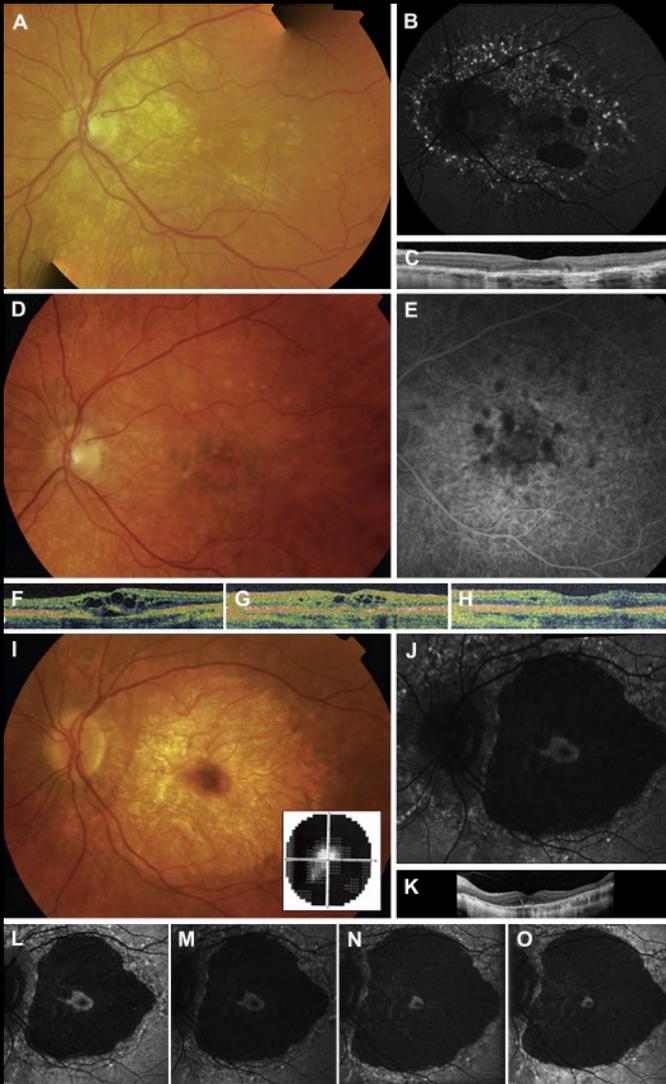
DMLA et Atrophie

vs MIDD

m A3243G

Mitochondrial Retinal Dystrophy Associated
with the m.3243A>G Mutation

Paul de Laat, MD,¹ Jan A.M. Smeitink, MD, PhD,¹ Miriam C.H. Janssen, MD, PhD,^{1,2}
Jan E.E. Keunen, MD, PhD,³ Camiel J.F. Boon, MD, PhD,^{3,4}



Grade 3: atrophie avec épargne fovéolaire

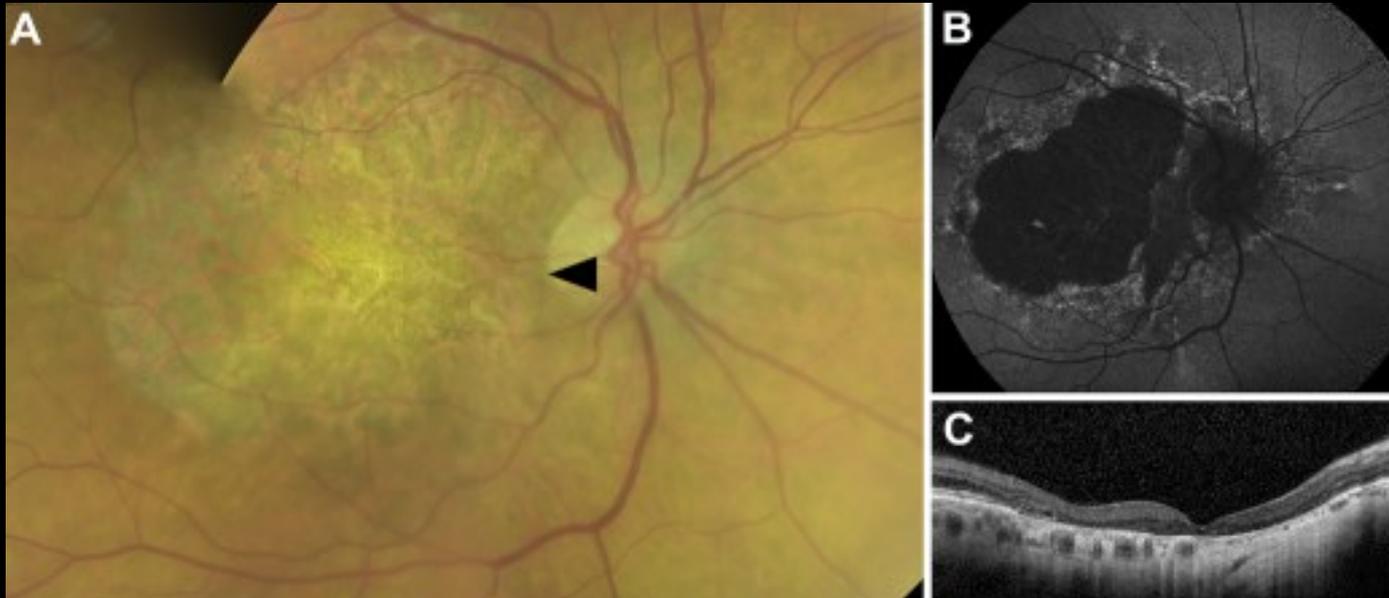
DMLA et Atrophie

vs MIDD

m A3243G

Mitochondrial Retinal Dystrophy Associated
with the m.3243A>G Mutation

Paul de Laat, MD,¹ Jan A.M. Smeitink, MD, PhD,¹ Miriam C.H. Janssen, MD, PhD,^{1,2}
Jan E.E. Keunen, MD, PhD,³ Camiel J.F. Boon, MD, PhD,^{3,4}



Grade 4: atrophie centrale

Atrophie géographique

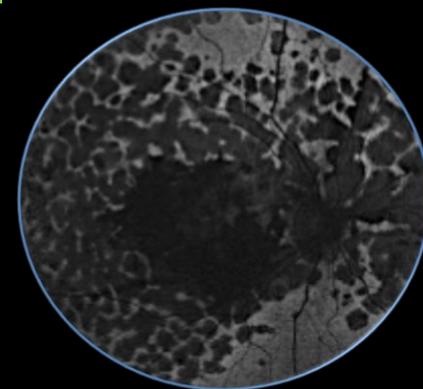
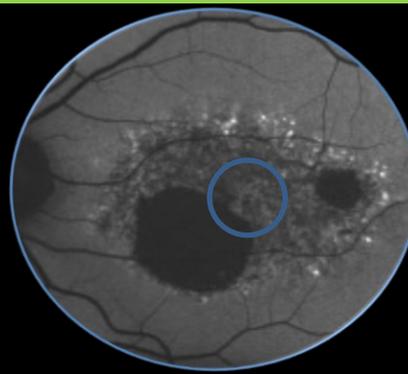
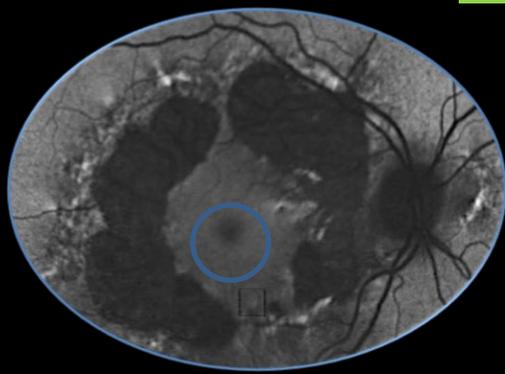
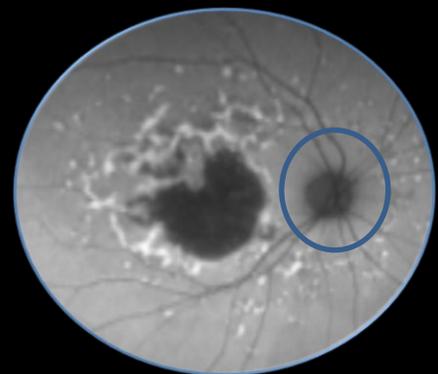
Si c'était génétique?

STARGARDT

MIDD

Sclérose Aréolaire
Centrale

Sorsby

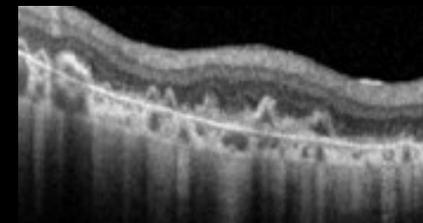
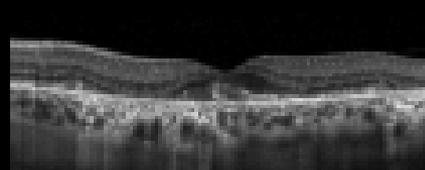
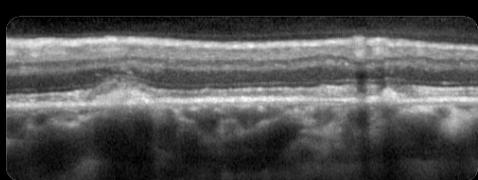
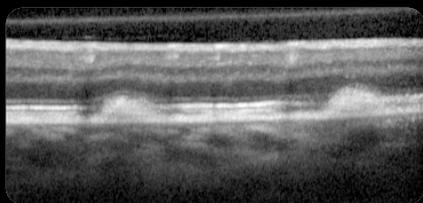


Épargne péripapillaire

Épargne fovéa

Épargne fovéa

Atrophie extensive



Dépôts étendus

Dépôts étendus

Dépôts maculaires

Ghost drusen

ABCA4

A3243G

Peripherin/RDS

TIMP3

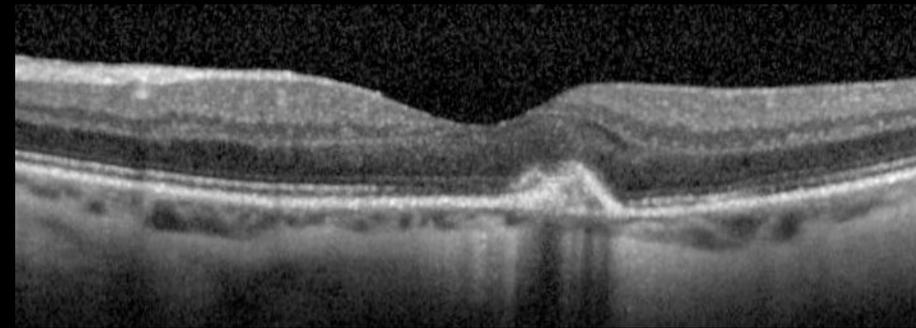
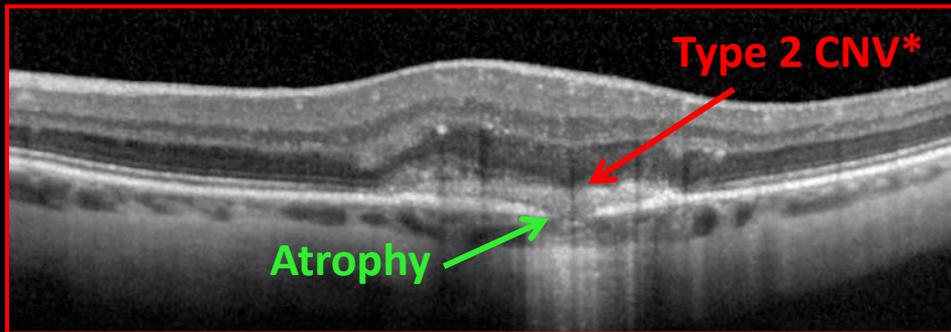
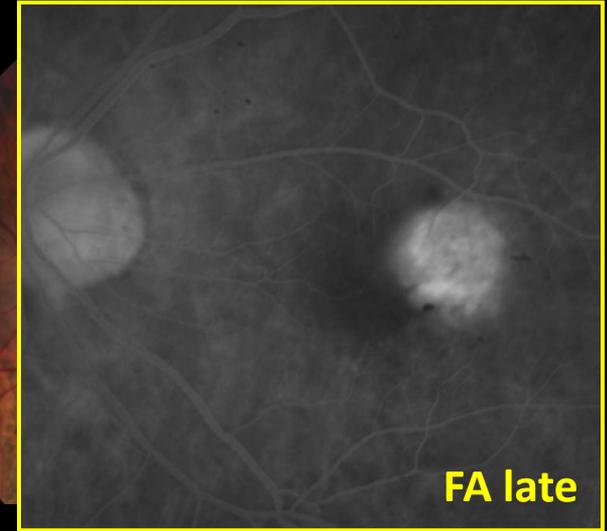
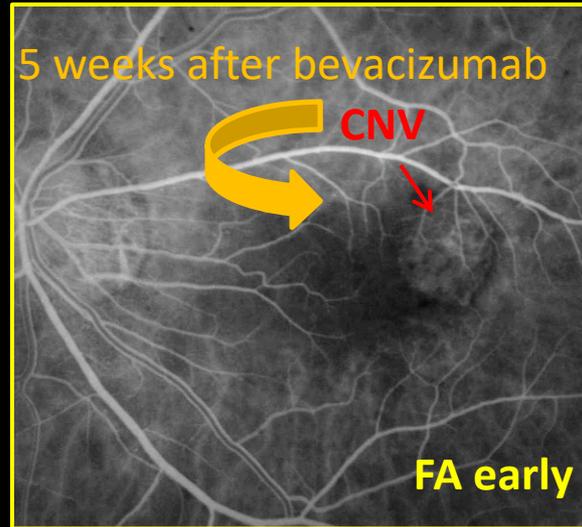
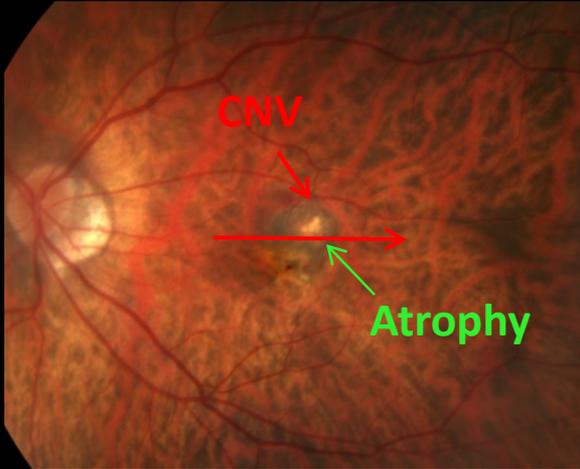
Nom	Gène	Age de début	Mode transmission	Dépôts Drusen	GA	NVC
Stargardt	ABCA4	Avant 25 ans Possible > 50 ans	AR	SDD Flecks	+	rare
PXE	ABCC6	Vers 40-50 ans Possible > 50 ans	AR	SDD Dépôts réticulés	+	+
AOFVM	PRPH2	Vers 40-50 ans Possible > 50 ans	AD	Dépôts réticulés	+	rare
CACD	PRPH2	Vers 30-50 ans Possible > 50 ans	AD	+/-Dépôts réticulés	+	-
MIDD	Mito A4343G	Vers 30-50 ans Possible > 50 ans	mère	Dépôts réticulés	+	-
Sorsby	TIMP3	Vers 30-50 ans Possible > 50 ans	AD	SDD Ghost drusen	++	++

Les néovaisseaux choroïdiens

- De nombreuses pathologies, notamment dégénératives, peuvent se compliquer de néovaisseaux choroïdiens
- Myopie forte
- Inflammation
- Traumatisme
- Infection
- CRSC
- Tumeurs....

Choroidite multifocale

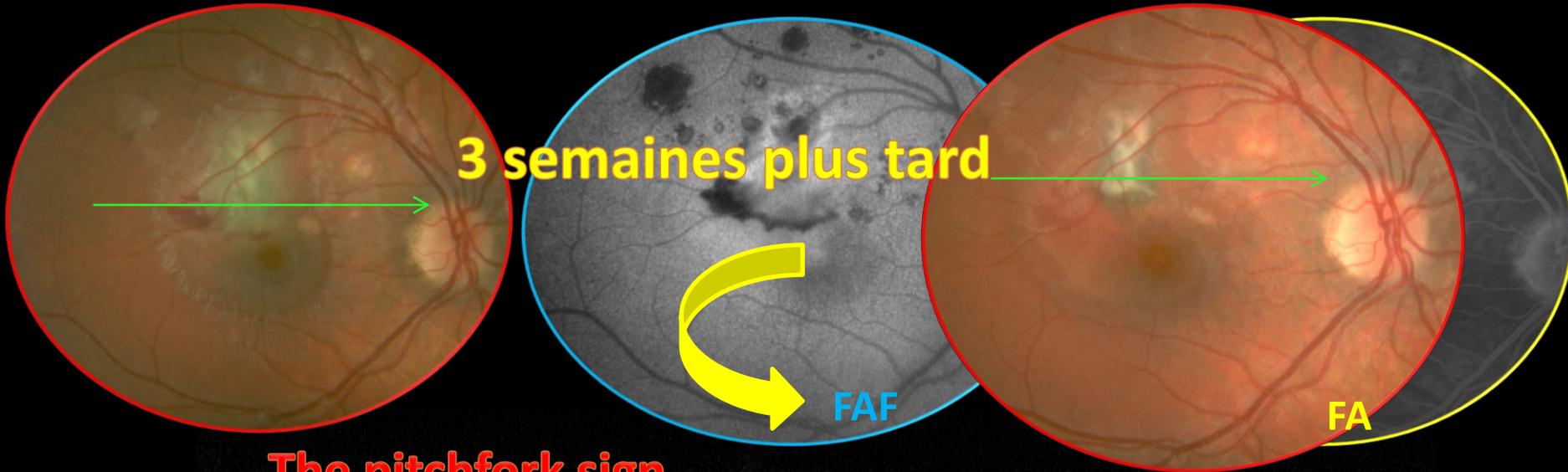
NEOVASCULARIZATION



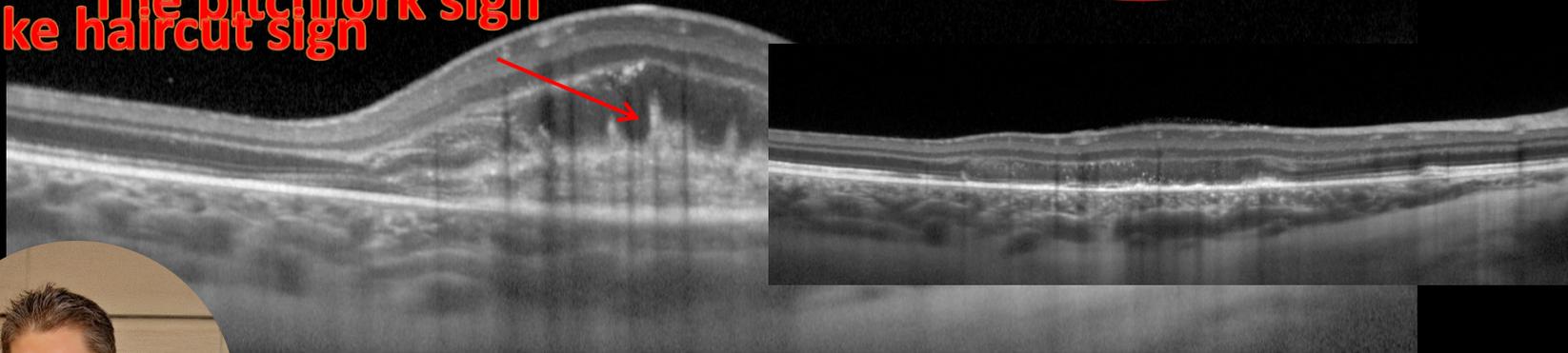
* Gass-Freund classification

Choroidite Multifocale

CNV et INFLAMMATION



The spike haircut sign
The pitchfork sign



THE "PITCHFORK SIGN"
A Distinctive Optical Coherence
Tomography Finding in Inflammatory
Choroidal Neovascularization

QUAN V. HOANG, MD, PhD,*†‡§ EMMETT T. CUNNINGHAM, Jr., MD, PhD, MPH,¶**
JOHN A. SORENSON, MD,*†§ K. BAILEY FREUND, MD*†‡§§

K Bailey Freund

Choroidite Multifocale

CNV et INFLAMMATION

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY TO DISTINGUISH CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION FROM MACULAR INFLAMMATORY LESIONS IN MULTIFOCAL CHOROIDITIS

POLINA ASTROZ, MD,* ALEXANDRA MIERE, MD,* SARAH MREJEN, MD,† RIM SEKFALI, MD,*
ERIC H. SOUIED, MD, PhD,* CAMILLE JUNG, MD,‡ SYLVIA NGHIEM-BUFFET, MD,†
SALOMON Y. COHEN, MD, PhD*†

Analyse de 18 yeux de 11 patients atteints de CMF

L'OCT-a permet de distinguer lésions inflammatoires et CNV

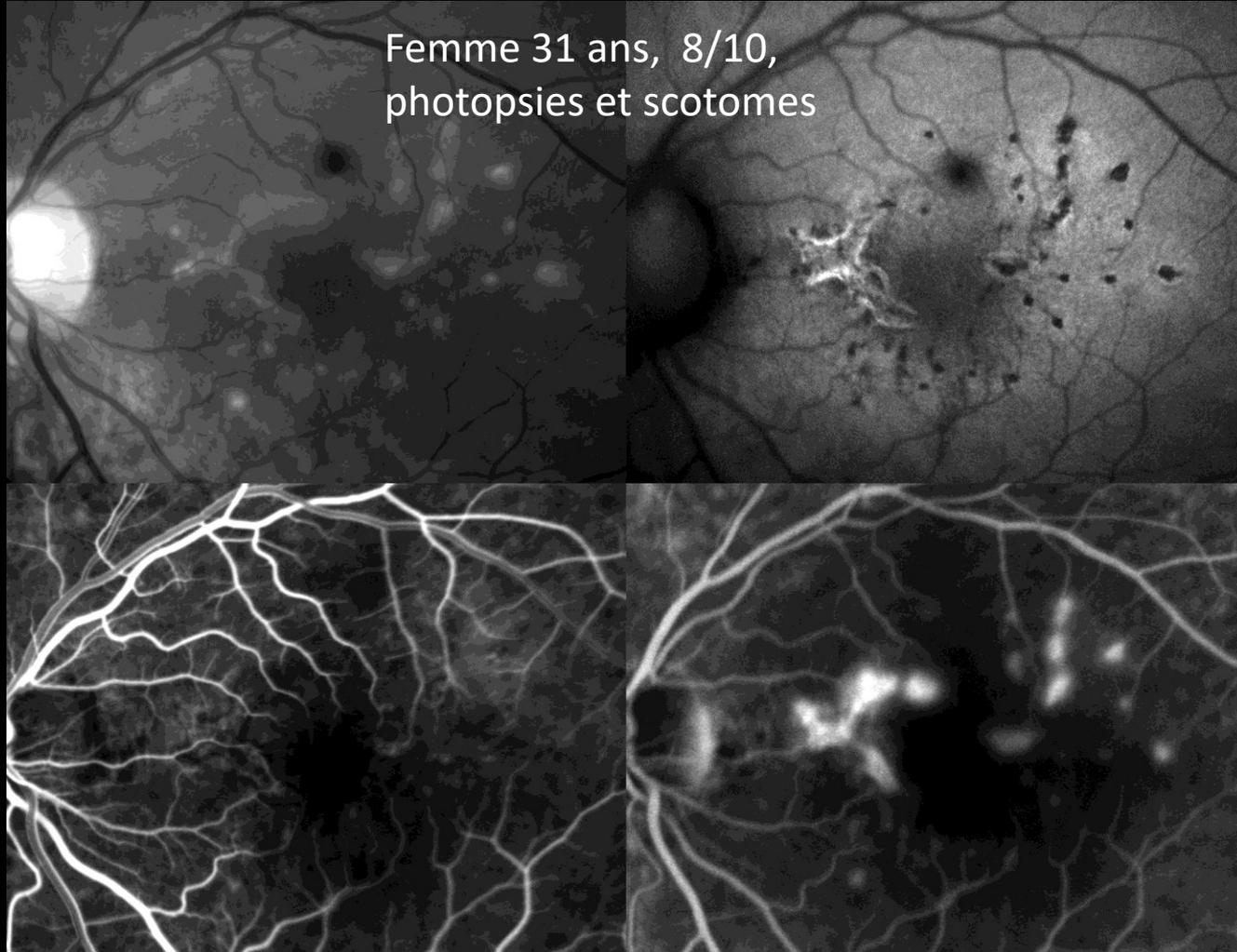
Dans 15% des cas, l'OCT-A a permis de diagnostiquer des néovaisseaux qui étaient passés pour des lésions inflammatoires sur l'imagerie multimodale

L'OCT-a détecte un flux anormal au niveau des lésions néovasculaires actives et inactives

L'OCT-a ne permet pas de distinguer entre néovaisseaux actifs et cicatriciels

Choroidite Multifocale

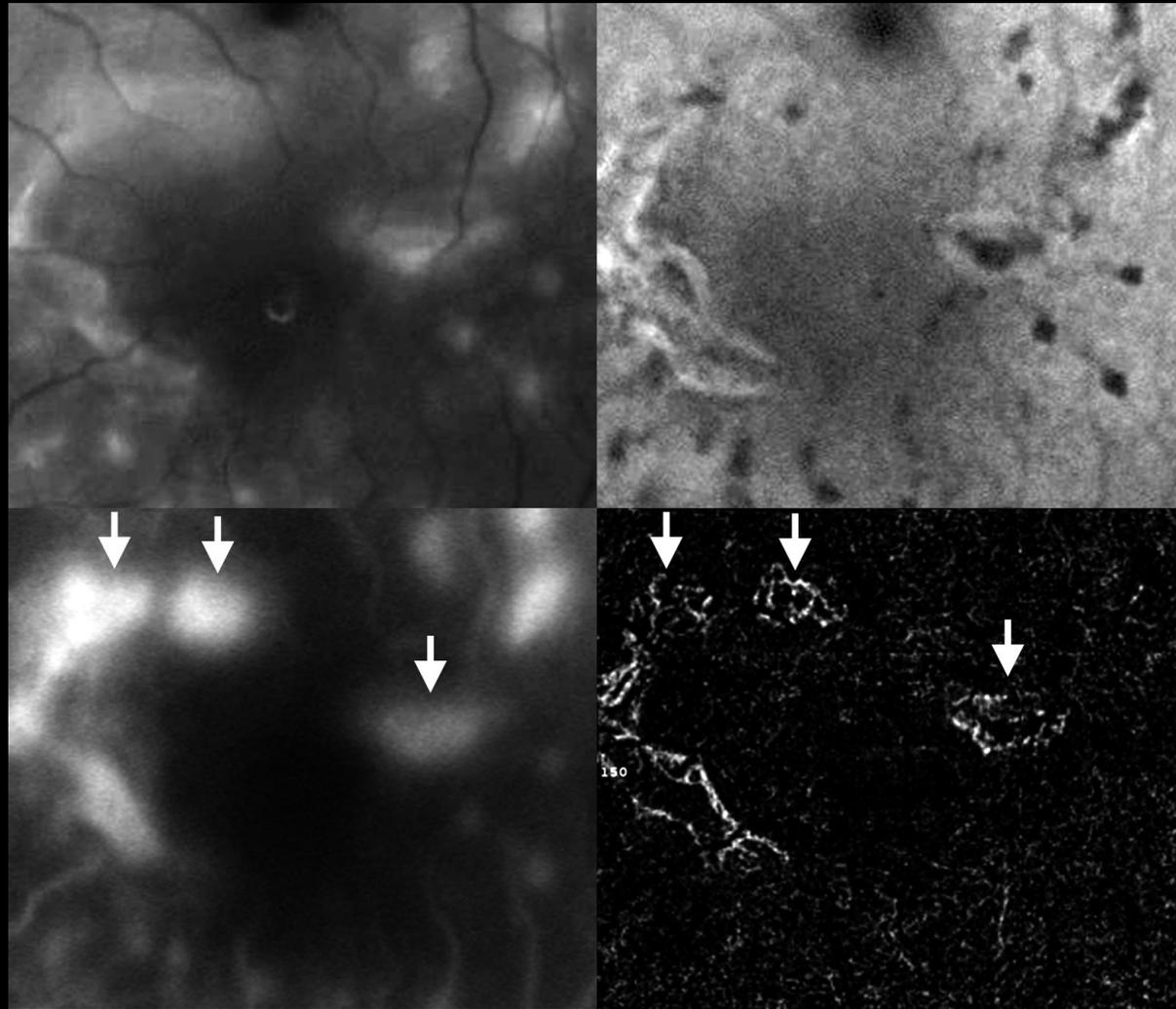
CNV et INFLAMMATION



Astroz P, Miere A, Mrejen S, Sefkali R, Souied EH, Jung C, Nghiem-Bufferet S, Cohen SY. OCT A to distinguish choroidal neovascularization from macular inflammatory lesions in mfc. Retina 2018.

Choroidite Multifocale

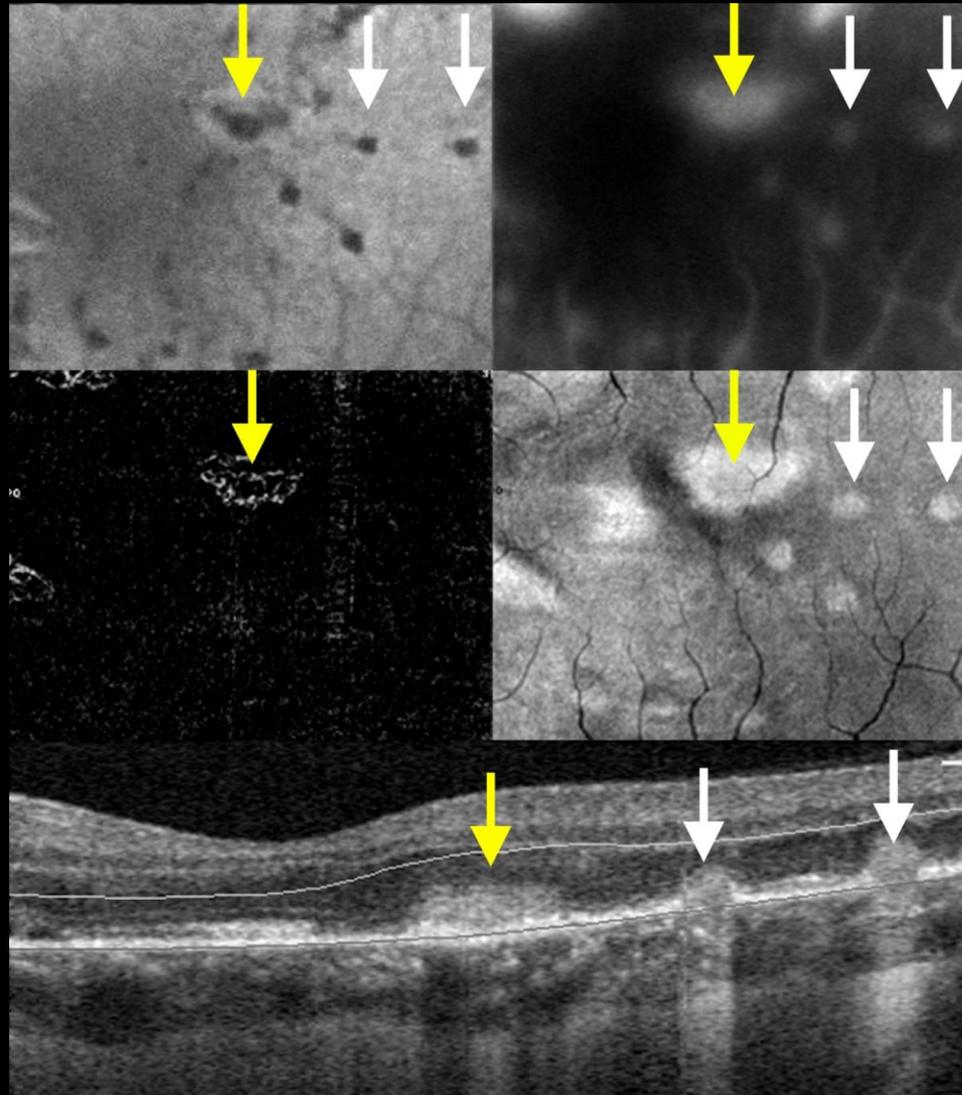
CNV et INFLAMMATION



Astroz P, Miere A, Mrejen S, Sefkali R, Souied EH, Jung C, Nghiem-Bufferet S, Cohen SY. OCT A to distinguish choroidal neovascularization from macular inflammatory lesions in mfc. Retina 2018.

Choroidite Multifocale

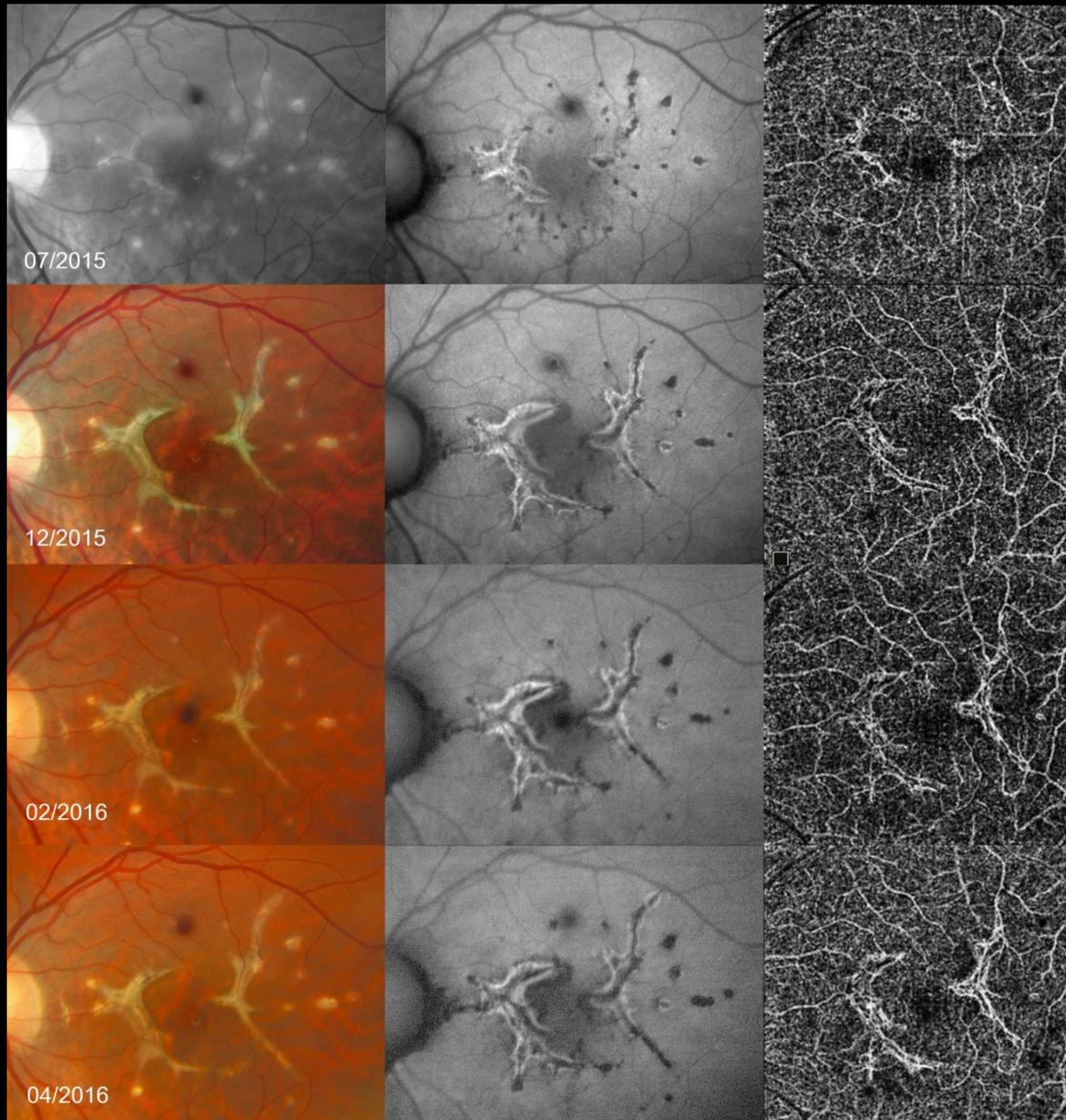
CNV et INFLAMMATION



Astroz P, Miere A, Mrejen S, Sefkali R, Souied EH, Jung C, Nghiem-Bufferet S, Cohen SY. OCT A to distinguish choroidal neovascularization from macular inflammatory lesions in mfc. Retina 2018.

Choroidite Multifocale

CNV et INFLAMMATION



Stries angioïdes



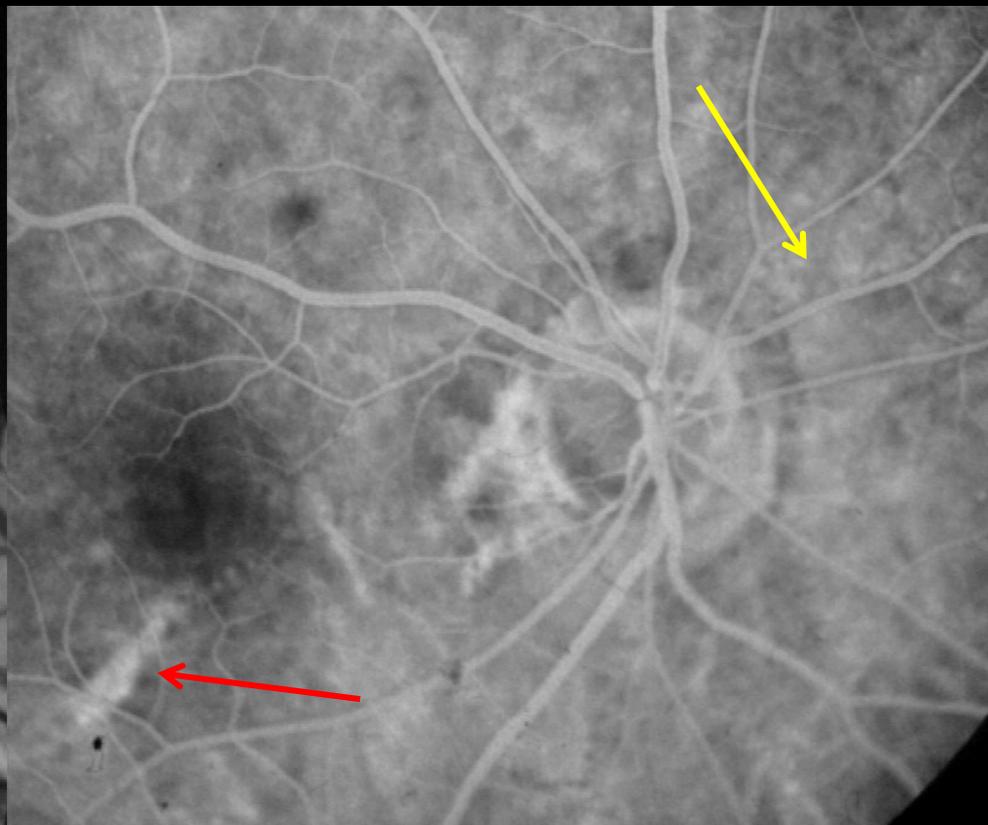
Lignes brunes irrégulières interconnectées, départ péripapillaire

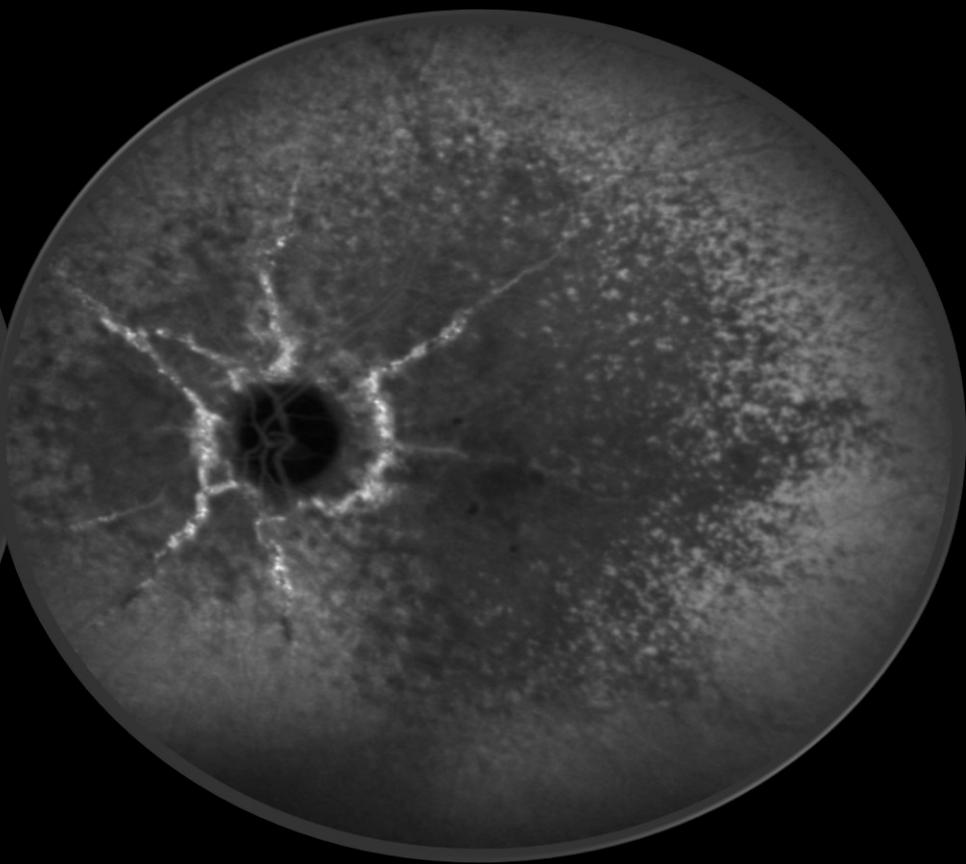
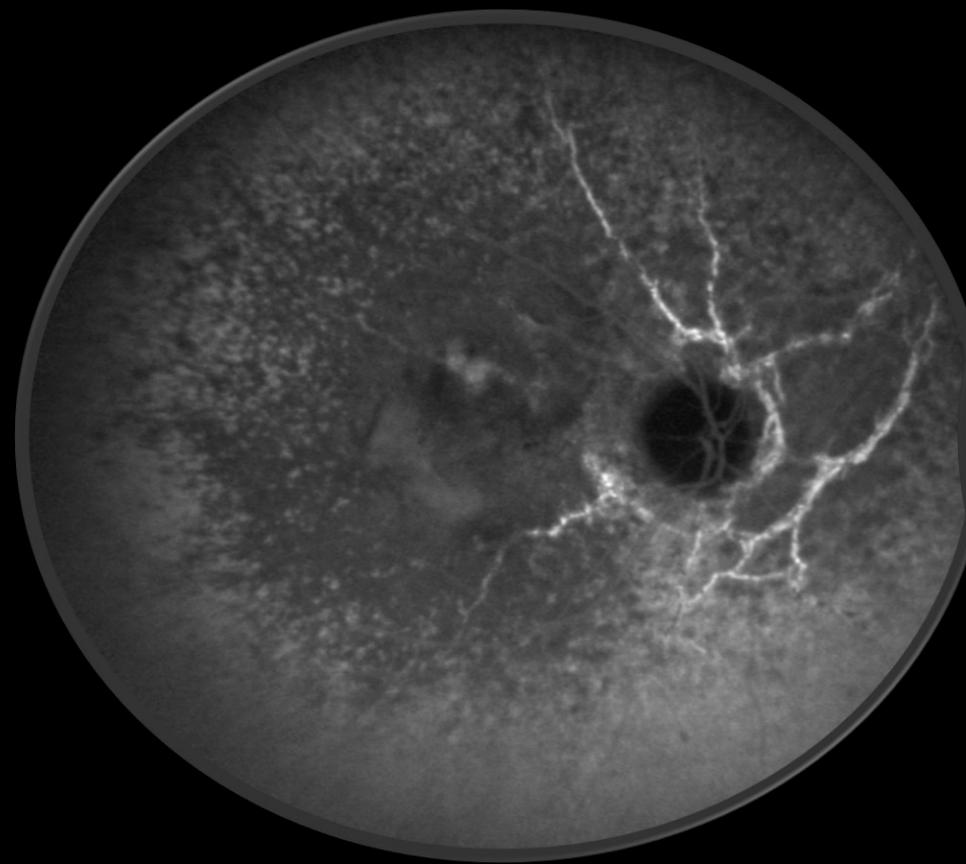
Asymptomatiques en l'absence de néovaisseaux

Angiographie fluorescéine: comportement hétérogène, certaines hyper ou hypofluo

Angiographie ICG: plus homogène, hyperfluor

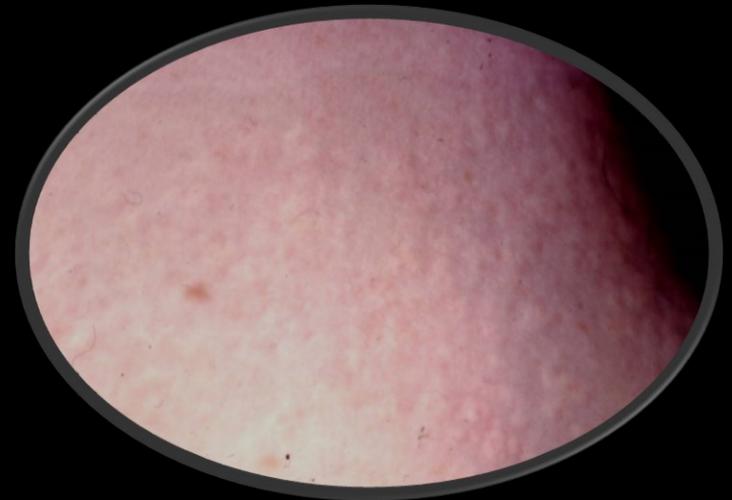
Stries angioides AGF





Pseudoxanthome Élastique

- Papules jaunâtres et confluentes
- Siège :
 - Cou : « Poulet plumé »
à différencier d'une élastose sénile
 - Plis de flexion : coude et aisselles
 - Région péri-ombilicale
 - Haut des cuisses



Pseudoxanthome Élastique

- Manifestations cardio-vasculaires
 - H.T.A. fréquente après 40 ans
 - Artérite des membres inférieurs
 - Anévrismes
 - Infarctus cérébral, coronarien, périphérique
- Atteinte cardiaque
 - Angor, Prolapsus valve mitrale

Signes Associés au PXE

Dystrophies réticulés (pattern dystrophy)

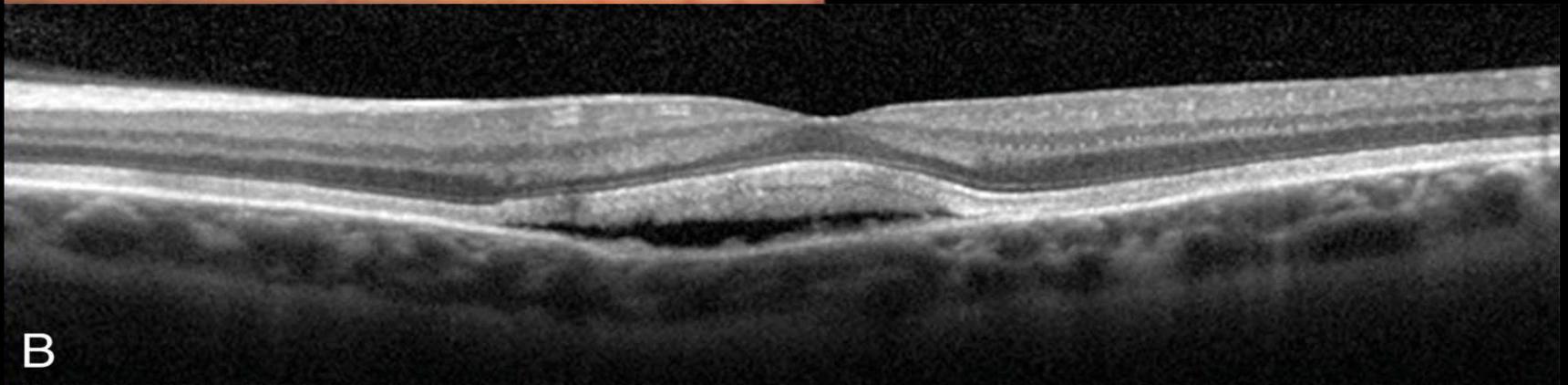
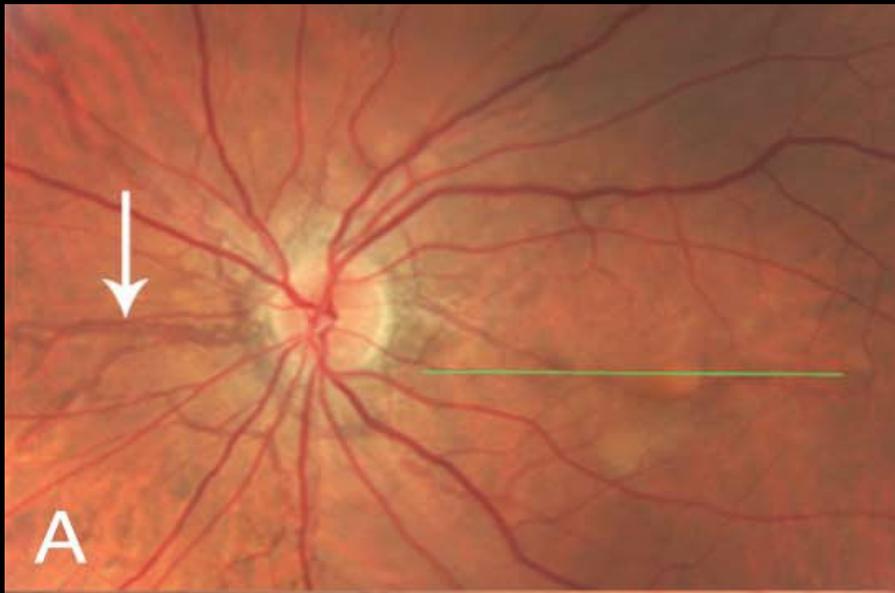
Pseudo-pseudodrusen

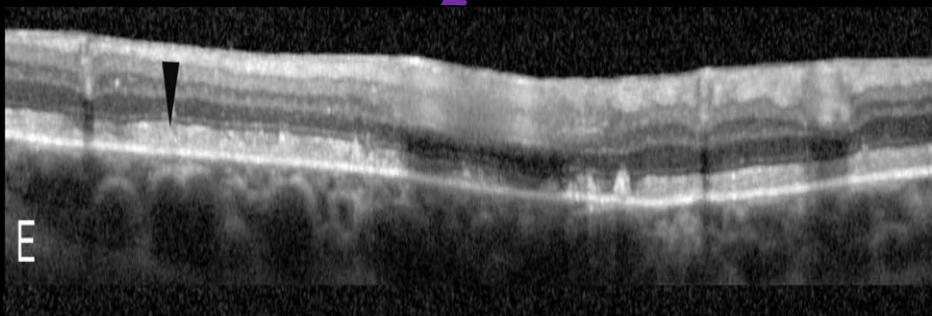
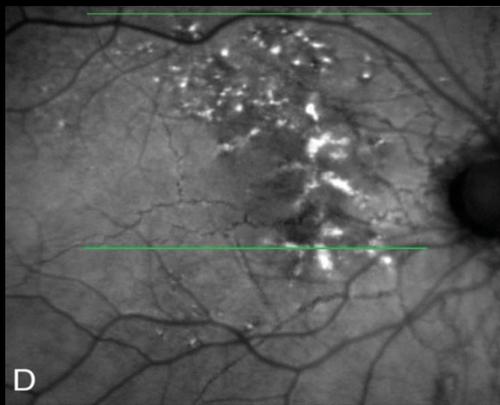
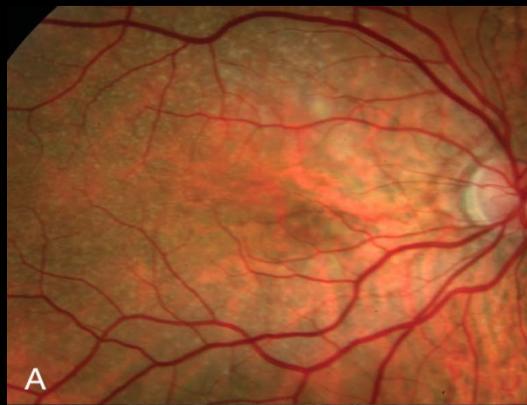
Lames de décollement séreux rétinien

MULTIMODAL FUNDUS IMAGING OF PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM

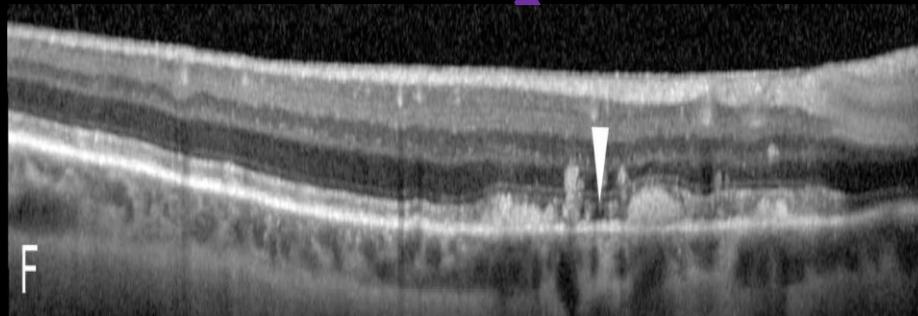
SANDRINE A. ZWEIFEL, YUTAKA
IMAMURA, K. BAILEY FREUND, RICHARD
F. SPAIDE

RETINA 2011;31:482-491

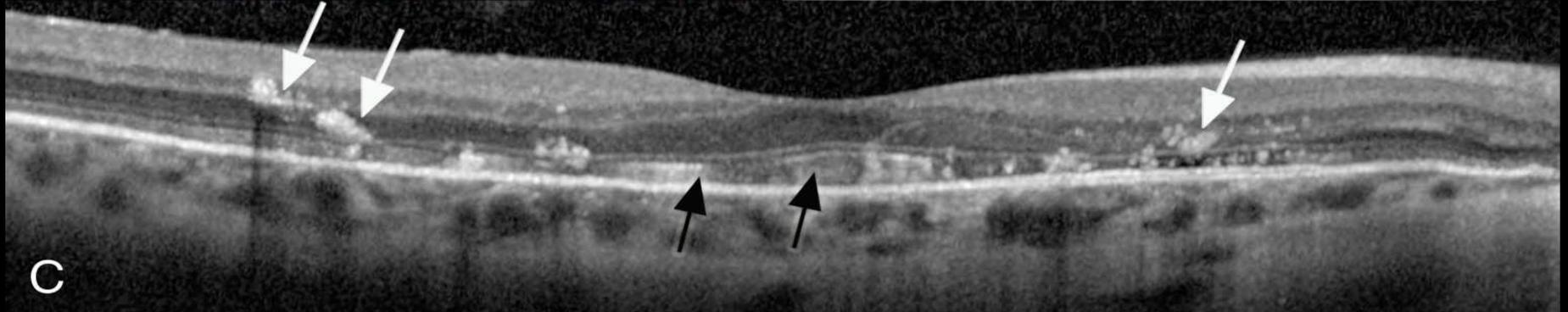
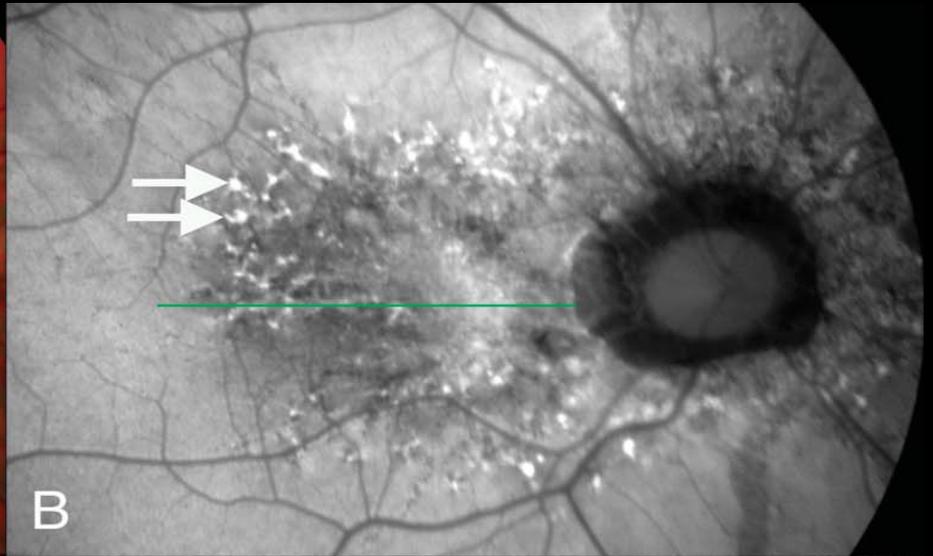
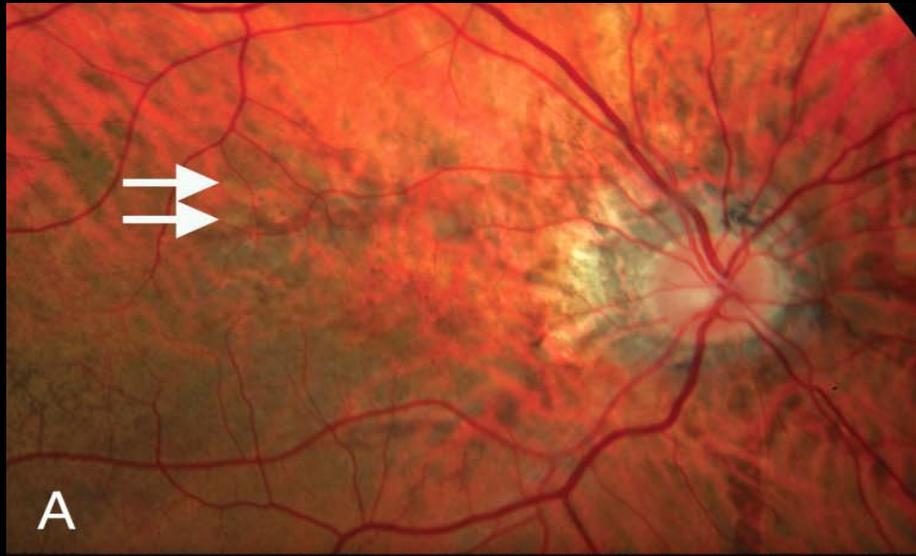




similar to subretinal
drusenoiddeposits



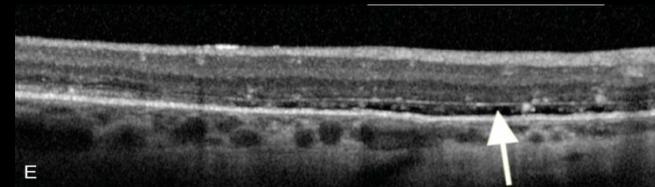
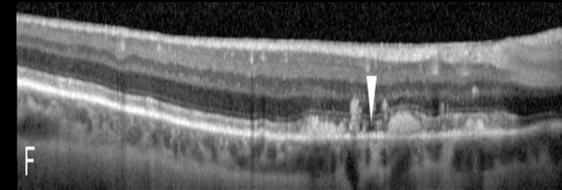
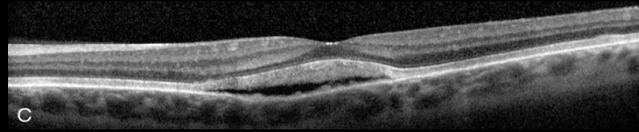
similar to pattern dystrophy



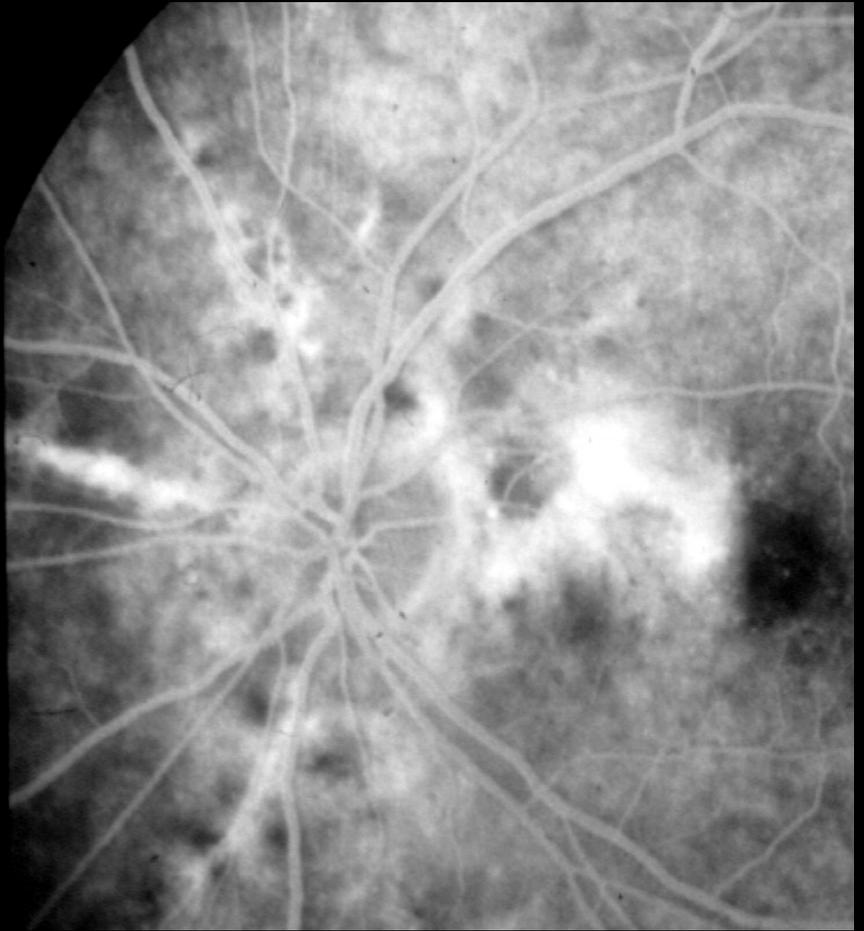
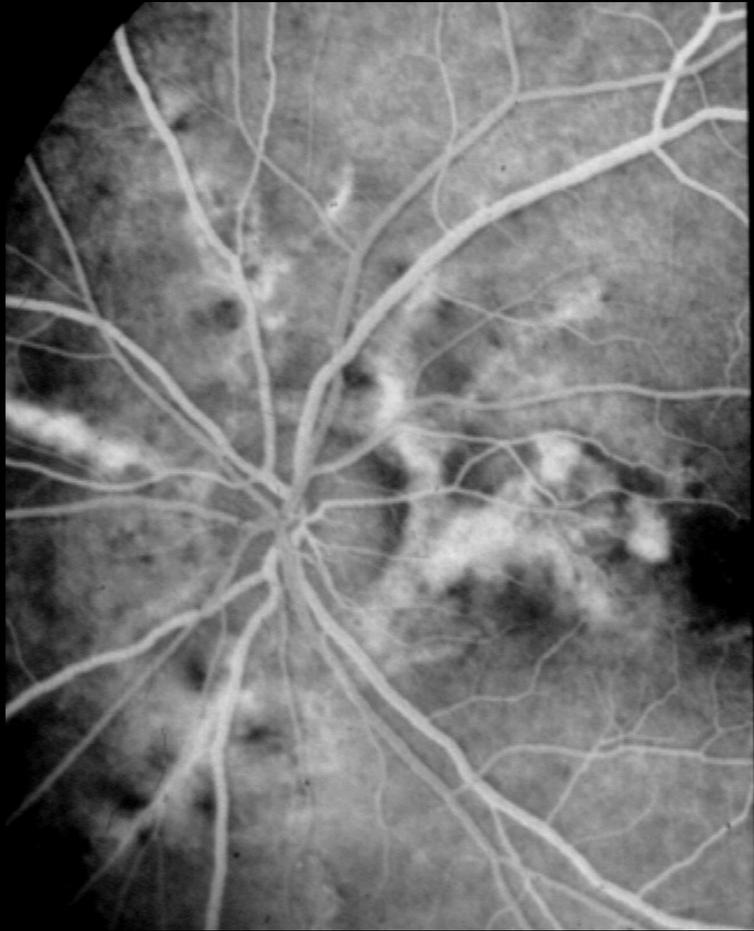
- Trois aspects de matériel:
 - Vitelliforme: jaunâtre hyper autofluo
 - Type drusens réticulaires: hypoautofluo
 - Type pattern dystrophie: hyperautofluo

- Trois aspects de LSR:

- DSR en dôme
- petites accumulations focalisée
- fine lame sur large surface



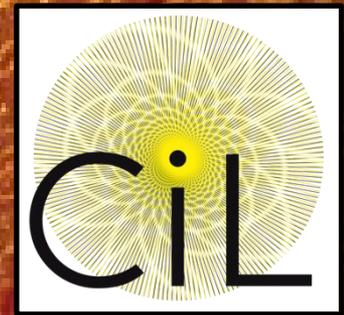
- Le liquide sous-rétinien n'est pas forcément signe de néovaisseau



Pronostic

- Cécité légale
Plus de 50% des patients avant les anti-VEGF
(4 études différentes)
- Bilatéralisation des néovaisseaux
42 à 60% des patients

Révolution des anti-VEGF ++



Merci de votre attention

