UN SUPPLÉMENT PROMOTIONNEL DE

Ophthalmology Times EUROPE

À L'AVANT-GARDE DU PROGRÈS

MAI 2017

# Imagerie multimodale de l'atrophie géographique

COMPTE RENDU D'UN SYMPOSIUM TENU AU COURS DE LA CONFÉRENCE EURETINA DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DES SPÉCIALISTES DE LA RÉTINE, COPENHAGUE, DANEMARK, 9 SEPTEMBRE 2016

UBM

HEIDELBERG ENGINEERING

# PARTICIPANTS ET DIVULGATIONS DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

**Professeur Giovanni Staurenghi**

Université de Milan et hôpital Luigi Sacco
Milan, Italie

Le Pr Staurenghi a occupé des fonctions de consultant ou de conseiller pour Alcon, Allergan, Bayer, Boehringer, Carl Zeiss Meditec, Genentech, GSK, Heidelberg Engineering, Novartis, Quantel Medical et Roche. Il a reçu des subventions de Centervue, Heidelberg Engineering, Optos, Optovue et Quantel Medical. Il a également reçu des honoraires en tant que conférencier pour Alcon, Allergan, Bayer, GSK, Novartis et Roche, ainsi que des brevets/royalties de la part d'Ocular Instruments.

**Professeur Steffen Schmitz-Valckenberg**

Université de Bonn et centre de référence en imagerie GRADE Reading Center, Bonn
Bonn, Allemagne

Le Pr Schmitz-Valckenberg a reçu des financements pour des recherches et essais cliniques de la part d'Alcon/Novartis, Allergan, Bayer, Bioeq, Carl Zeiss Meditech, Centervue, Genentech/Roche, Heidelberg Engineering et Optos ; il a également reçu des honoraires à titre de consultant de la part d'Alcon/Novartis, Allergan, Bayer et Heidelberg Engineering.

**Professeur SriniVas Sadda**

Université de Californie à Los Angeles, UCLA
Los Angeles, États-Unis

Le Pr Sadda a reçu des instruments de recherche de la part de Carl Zeiss Meditec, Centervue, Heidelberg Engineering, Nidek, Optos et Topcon. Il a reçu des subventions de recherche (DIRC) de la part d'Allergan, Carl Zeiss Meditec, Genentech, Optos et Regeneron. Il a occupé des fonctions de consultant pour Allergan, Carl Zeiss Meditec, Centervue, Genentech, Iconic, Novartis, Optos, Regeneron et Thrombogenics.

Photo de couverture : Sergey Nivens / shutterstock.com

AVERTISSEMENT : Les comptes rendus de ces symposiums et le symposium lui-même ont été produits et financés par Heidelberg Engineering. Copyright 2017. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ou transmise sous quelque forme et par quelque procédé que ce soit sans l'autorisation écrite préalable de Heidelberg Engineering ou d'UBM Medica. Les points de vue et opinions exprimés dans ce supplément ne reflètent pas nécessairement les points de vue et opinions d'UBM Medica, *Ophthalmology Times Europe*, ou *Ophthalmology Times*. Publié par UBM.

# Imagerie multimodale

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) représente 8,7 % de tous les cas de cécité dans le monde. Du fait du vieillissement de la population, on peut s'attendre à une augmentation du nombre de patients atteints.[1] Les projections indiquent que le nombre de personnes atteintes de DMLA dans le monde atteindra 196 millions en 2020 et 288 millions en 2040[1], ce qui ne peut qu'alourdir le poids socioéconomique de la maladie.[2] Une conséquence évidente de ces projections est que la DMLA va devenir trop fréquente pour rester le domaine exclusif des spécialistes de la rétine et qu'elle devra être diagnostiquée, suivie et possiblement traitée par des ophtalmologistes « généralistes ».

La DMLA avancée est associée à une perte progressive de la vision.[3] Il peut s'agir d'une forme humide, lorsqu'une néovascularisation est impliquée, ou d'une forme sèche (non exsudative), comme dans l'atrophie géographique (AG), qui correspond à une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) de la rétine sans néovascularisation évidente. Les deux types de DMLA ne sont pas nécessairement mutuellement exclusives, et peuvent coexister.[4]

Les patients atteints d'AG représentent environ 35 % des patients atteints de DMLA tardive[5] et l'AG est responsable d'environ 20 % de tous les cas de cécité légale en Amérique du Nord.[6]

Le terme de « zones d'atrophie géographique » a commencé à être utilisé en 1970 dans le contexte de la dégénérescence maculaire sénile. (Le terme « DMLA » n'a été introduit dans la littérature qu'en 1984.) Il servait à décrire des zones circulaires ou ovales de dépigmentation, bien définies, présentant un amincissement du tissu sous-jacent, exposant souvent les vaisseaux choroïdiens sous-jacents.[7] Le terme « géographique » semble provenir du mot allemand « landkartenartig » dont la traduction littérale en français est « semblable à une carte ».[7] Cette terminologie est généralement utilisée en médecine pour décrire des lésions qui évoquent la carte d'un continent ou les frontières bien définies d'un pays.[8] Dès les années 1980, il était bien établi que le nom d'atrophie géographique était celui correspondant à la manifestation de la DMLA non exsudative.[7]

L'évolution vers l'AG commence par des anomalies au niveau de l'EP rétinien et des dépôts de matériel extracellulaire, situés principalement entre la membrane de Bruch et l'EP, qui avec le temps vont former des drusens. La maladie évolue jusqu'à l'atrophie, qui correspond à une dégénérescence et une disparition progressives de l'EP, des cellules photoréceptrices et de la couche choriocapillaire de la choroïde dans la zone centrale de la rétine.[2] La fovéa elle-même n'est généralement pas atteinte avant un stade plus tardif de la maladie.[9] Une AG proche du centre de la fovéa est associée à un plus grand risque de perte de la vision, mais la majorité des yeux conserveront une vision normale pendant un certain temps avant que l'atrophie ne s'étende à la fovéa ; parvenus à ce stade, les patients éprouveront une perte croissante de leur vision. Quand il y a perte de vision, celle-ci décline lentement avec les années.[9]

Bien que la néovascularisation choroïdienne, qui aurait autrefois abouti à la formation de cicatrices, peut maintenant être traitée à l'aide de thérapies intravitréennes ciblant le facteur de croissance endothélial antivasculaire (anti-VEGF), la maladie sous-jacente continue de progresser.

Les vitesses moyennes de progression des zones d'AG rapportées au niveau international sont d'environ 1,3 à 2,6 $mm^2$/an.[9–12] Il a été observé une grande variabilité de la vitesse de progression entre les patients : chez certains la progression est très lente, alors que chez d'autres elle est extrêmement rapide.

Bien qu'un traitement intravitréen par anti-VEGF puisse prévenir la progression de la DMLA néovasculaire et entraîner une amélioration de la vision chez certains patients, il n'existe pas actuellement sur le marché de médicaments pour empêcher ou ralentir la progression de l'AG et de la perte de vision qui lui est associée.[4,10] Le lampalizumab, un inhibiteur du facteur D du complément développé contre l'AG par Roche/Genentech, est actuellement en essai de phase III ; les résultats à 1 an relatifs au critère d'évaluation primaire sont attendus pour la fin de 2017.

## Imagerie de l'AG

Pour mettre en évidence les innovations en imagerie multimodale dans l'AG, Heidelberg Engineering a organisé un symposium le 9 septembre 2016, au cours de la 16e conférence de la société européenne des spécialistes de la rétine (European Society of Retina Specialists) qui s'est tenue à Copenhague, au Danemark. « La pratique clinique continue de démontrer l'importance de l'imagerie multimodale pour un diagnostic complet », déclarait le Dr Kester Nahen, directeur général de Heidelberg Engineering. La question qu'il a soulevé était : « quelles sont les modalités d'imagerie les plus pertinentes pour des patients et pathologies donnés ? »

Le Pr Giovanni Staurenghi (Université de Milan et hôpital Luigi Sacco, Italie) a reconnu que sa présentation souffrait d'un certain parti pris, déclarant « Je suis un partisan de l'imagerie multimodale », avant de continuer et expliquer que la mesure de l'acuité visuelle n'est pas une bonne méthode de suivi de la progression de l'AG. L'imagerie est essentielle pour comprendre et pour visualiser les structures anatomiques impliquées. Le Pr Steffen Schmitz-Valckenberg (Université de Bonn, Allemagne) était du même avis, disant que « l'imagerie a un rôle clé quand il s'agit de comprendre la maladie et faire la distinction entre les patients ». Pour le Pr SriniVas Sadda de l'UCLA (Los Angeles, États-Unis), l'élément important est d'avoir un critère d'évaluation fiable et performant pour juger de l'efficacité thérapeutique.

Jusqu'à il y a peu, aucune définition de l'atrophie n'avait été établie qui prenne en compte et tire parti de la puissance de l'imagerie multimodale, et aucunes recommandations n'existaient pour la description ou la quantification de l'atrophie dans le cadre de la DMLA néovasculaire.

## Facteurs pronostiques

Le Pr Schmitz-Valckenberg a expliqué la différence existant entre facteurs pronostiques et facteurs prédictifs. Les premiers concernent l'évolution de la maladie chez un sujet non traité, tandis que les derniers font référence à l'effet du traitement.[13] Aucun traitement n'étant encore disponible pour l'AG, tous les facteurs sont pronostiques. Avec l'arrivée du lampalizumab, médicament expérimental pour l'AG, l'imagerie va bientôt passer de sa seule utilisation dans le suivi de l'évolution de la maladie à un rôle prédictif.

En attendant, une importante question qui reste cependant en suspens est de savoir quels facteurs ont une incidence sur la progression de l'atrophie.

Différents facteurs pronostiques potentiels ont été explorés. Aucun facteur épidémiologique susceptible d'influencer la progression de la maladie n'a été identifié. Il a été montré que l'âge, le sexe, la pression artérielle, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, l'indice de masse corporelle et la vie sédentaire n'étaient pas liés à une augmentation de l'AG dans une étude basée sur la population portant sur 95 personnes.[10] Des facteurs génétiques contribuent significativement à la vitesse de progression de l'AG, mais expliquent moins de 7 % de la variance inter-individuelle des vitesses de progression.[2] Cela dit, Roche explore actuellement l'hypothèse que le facteur I du complément soit un facteur génétique prédictif dans ses essais de phase III sur le lampalizumab, après qu'il a été observé dans l'essai de phase II MAHALO que la progression de la maladie diminuait de 44 % pour la sous-population porteuse de ce marqueur, en comparaison avec une diminution globale de 20 %.[14]

Les biomarqueurs d'imagerie sont prometteurs pour le suivi de la croissance des lésions, et de tels biomarqueurs ont été utilisés dans différentes études. Ainsi, la vitesse de progression antérieure s'est avérée le facteur le plus significatif pour prédire la vitesse de progression ultérieure quand mesurée par rétinographie couleur dans une étude sur l'histoire naturelle de 212 yeux. Toutefois, s'appuyer sur une quantification rétrospective de la croissance relève d'une approche peu susceptible d'être réalisable en clinique.[9,11]

Dans les cas d'AG bilatérale, la vitesse de progression est fortement concordante entre les deux yeux, même quand la taille des lésions est très différente, avec des coefficients de corrélation observés proches de 0,8.[9,11,15]

D'autres facteurs concernent la configuration des lésions d'AG. Les yeux au niveau desquels sont observées des lésions atrophiques multifocales lors de l'examen considéré examen de référence pour un individu donné sont susceptibles de présenter une augmentation de l'atrophie et une baisse de la vision plus rapides que les yeux porteurs d'une lésion unique d'aspect classique, tandis que la mesure de l'indice de non-circularité (le rapport de la surface mesurée sur la surface attendue pour un périmètre donné) a révélé que l'AG progressait d'autant plus vite que la lésion était moins circulaire.[10,16]

Des « motifs » phénotypiques anormaux d'autofluorescence du fond d'œil autour de la lésion d'AG sont corrélés à la progression de la maladie.[12] Certains marqueurs morphologiques, comme des tubulations rétiniennes externes, un soulèvement irrégulier du complexe EP/membrane de Bruch et des anomalies de l'interface vitréorétinienne, ne sont devenus disponibles qu'avec le développement de la tomographie par cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT) et ils sont associés à une expansion plus rapide, à des lésions plus grandes et à une atrophie multifocale.[17]

Parmi les facteurs potentiellement utiles, le Pr Schmitz-Valckenberg a identifié la taille et la circularité observés lors de l'examen de référence de l'individu comme étant ceux expliquant la plus grande partie de la variabilité inter-individuelle de la progression de l'atrophie. Il est donc essentiel de disposer d'outils fiables pour assurer un diagnostic et une évaluation précis de l'atrophie, et pouvoir suivre son évolution.

## Modalités d'acquisition

Jusqu'à récemment, les études visant à identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques pour l'AG ont été handicapées par le fait qu'elles utilisaient la perte de l'acuité visuelle comme critère d'évaluation primaire. De nombreux yeux atteints d'AG conservent une vision normale pendant un certain temps, avant de se détériorer lentement quand la baisse de la vision apparaît.[9] Tous les orateurs du symposium ont montré un grand enthousiasme pour l'imagerie multimodale et tous ont souligné son intérêt, en particulier dans les cas limites, de transition. Comme l'a remarqué le Pr Sadda, « nous avons vraiment besoin de cette combinaison [de technologies] pour savoir ce qui est impliqué, et ce qui ne l'est pas ».

Les progrès en imagerie de la rétine ont nettement amélioré la détection de l'atrophie et des biomarqueurs morphologiques associés à la progression de la maladie. Des critères d'évaluation anatomiques validés ont été acceptés par les organismes de réglementation comme paramètres d'évaluation primaires pour les études cliniques interventionnelles sur l'AG.[4]

Le Pr Staurenghi a présenté une revue des différents types d'imagerie utilisables dans l'AG pour conclure qu'alors qu'aucun type d'image ne fournit à lui seul toute l'information nécessaire, leur combinaison permet de dresser le tableau du type d'AG ou d'atrophie maculaire en présence.

L'imagerie de l'autofluorescence du fond d'œil (FAF) par ophtalmoscopie à balayage laser (SLO) et l'imagerie par OCT « en face » sont les techniques les plus fréquentes utilisées pour quantifier les surfaces d'AG.[4]

### Rétinographie couleur

L'imagerie rétinienne a commencé avec la rétinographie couleur, qui est utilisée depuis des décennies pour le diagnostic et le suivi de l'AG. Elle est toujours utilisée et continuera à l'être dans les essais sur la DMLA pour garantir que les études modernes faisant appel aux nouvelles technologies restent directement comparables aux études plus anciennes. La rétinographie couleur permet la détection de nombreuses caractéristiques associées à l'AG, comme les drusens, les modifications pigmentaires et l'atrophie. Son contraste est relativement faible par rapport à d'autres modalités d'acquisition plus récentes si bien que la mesure précise des lésions atrophiques peut être un défi.[4] Le Pr Sadda s'est étendu sur les problèmes posés par la rétinographie couleur, en rappelant qu'une bonne stéréopsie est essentielle pour déterminer les bords de la lésion et que le contraste n'est pas toujours bon. Il peut être difficile de faire la différence entre une atrophie et une dépigmentation.

### Autofluorescence

L'imagerie par FAF est une technique rapide d'étude de l'EP, qui n'est pas invasive puisqu'aucune injection de colorant n'est nécessaire. Après plus de 10 ans d'utilisation et des milliers d'appareils actuellement en service, l'imagerie par FAF est considérée comme étant la référence pour l'imagerie rétinienne de l'AG. L'utilisation de la FAF dans les études sur la progression de la DMLA et de l'AG, commencée en 2006, a conduit à un changement de paradigme vers l'utilisation de la FAF pour le suivi de la progression de la

DMLA. La surface de l'atrophie mesurée au moyen de la FAF est maintenant acceptée aussi bien par la FDA que par l'EMA comme critère d'évaluation dans les études sur l'AG. Un avantage majeur de la FAF par rapport à certaines des autres techniques est que les images sont assez faciles à prendre, même pour des non-spécialistes.

Une lumière bleue est projetée sur la rétine, entraînant la fluorescence de la lipofuscine qui indique la présence de cellules de l'EP. Des zones d'accumulation excessive de lipofuscine, dans une seule cellule ou du fait d'un chevauchement de cellules (ce qui peut être un signe d'un début de modification dégénérative), apparaîtront comme hyperfluorescentes, tandis que les zones dépourvues d'EP apparaîtront noires (***Figure 1***). Il existe des logiciels qui permettent de mesurer les zones atrophiques. Par exemple, le logiciel RegionFinder de Heidelberg Engineering peut non seulement quantifier les zones d'AG mais aussi suivre leur évolution dans le temps, produisant des vidéos en « time lapse » de la croissance de la lésion qui peuvent contribuer à l'information des patients sur l'évolution de leur maladie. (***Figure 2***)

Les systèmes de FAF commercialisés peuvent être basés sur un rétinographe modifié ou sur la SLO, laquelle utilise un faisceau laser de faible puissance qui balaie le fond de l'œil selon une trame déterminée. La SLO produit des images de très haute qualité, avec un contraste élevé et un faible bruit de fond, et, du fait de son diaphragme confocal, il est possible de la focaliser directement sur le tissu cible d'intérêt, éliminant ainsi la lumière provenant des sources de fluorescence environnantes telles que le cristallin. Cela permet d'utiliser une lumière bleue en SLO confocale et ne pas se limiter à la lumière verte utilisée par les rétinographes conventionnels. Du fait du traitement d'image automatique en temps réel, les images apparaissent instantanément sur écran d'ordinateur et les ajustements peuvent être faits immédiatement.[5]

La FAF ne procure pas seulement des informations sur la zone d'atrophie, mais aussi sur la zone avoisinante. Les « motifs » de FAF observés au niveau de la zone jonctionnelle chez les patients présentant une AG ont été classés en phénotypes qui sont fortement corrélés à la progression de l'AG.[5] L'imagerie infrarouge (IR) et l'imagerie en autofluorescence verte sont souvent utilisées pour compléter la FAF par laser bleu. Selon le Pr Sadda, l'utilisation de l'IR en particulier peut fournir un bon contraste et révéler si la fovéa est épargnée (***Figure 3***). La meilleure visualisation du pseudo-drusen réticulaire est obtenue en utilisant des images d'IR et de FAF. La présence de pseudo-drusen réticulaire est fortement corrélée à la présence d'une AG, et il a été observé que l'AG s'étend dans les régions qui en contiennent.[18]

Le Pr Staurenghi a montré des images du même œil obtenues à l'aide de différents types

**FIGURE 1.** L'atrophie géographique se présente sous la forme d'une tache noire sur une image d'autofluorescence du fond d'œil.

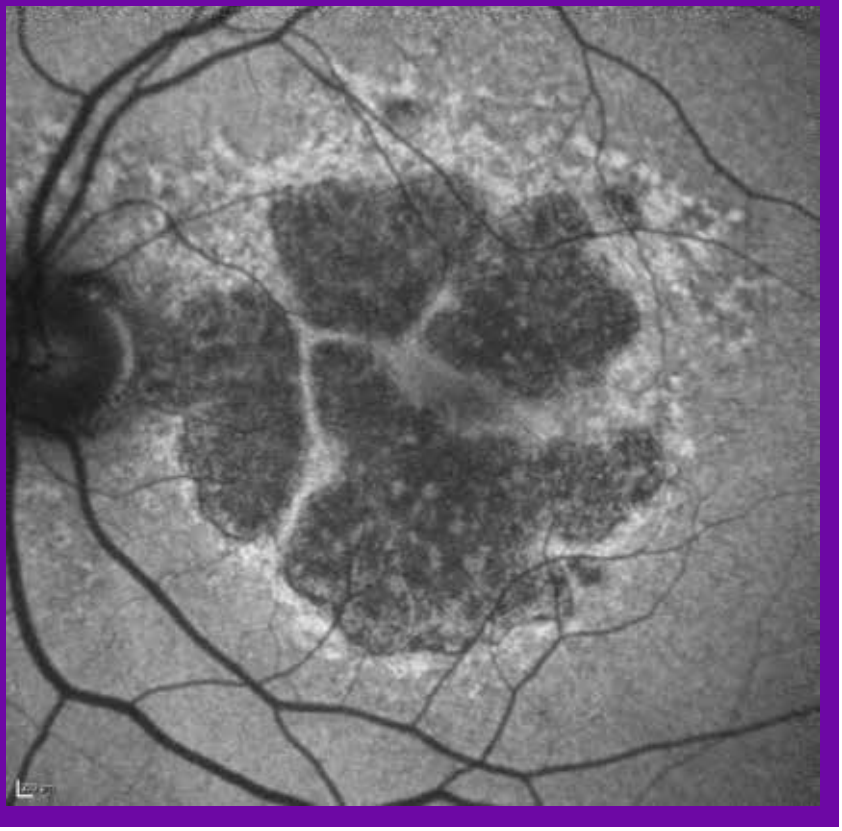
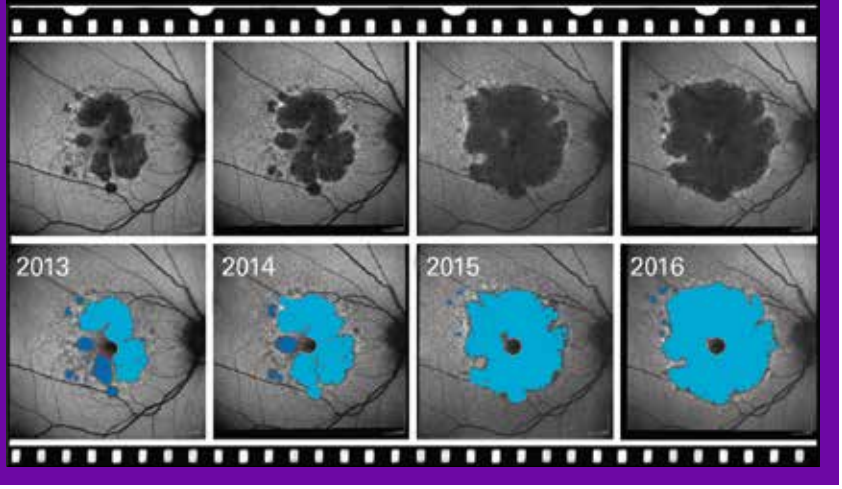


**FIGURE 2.** Le logiciel RegionFinder (Heidelberg Engineering) permet la mesure des zones d'atrophie pour une surveillance étroite de sa progression.



d'autofluorescence pour démontrer qu'il peut être difficile de dire si la fovéa est impliquée dans l'atrophie si on utilise uniquement la lumière bleue, du fait de l'absorption de la lumière bleue par le pigment maculaire (***Figure 4***). La lumière verte, qui a une plus grande longueur d'onde, peut être utilisée efficacement pour contourner le problème confondant posé par le pigment maculaire et ainsi révéler plus clairement la fovéa.

Le Pr Schmitz-Valckenberg a montré des exemples de patients présentant des lésions atrophiques ressemblant à l'AG, dont une seule était véritablement une DMLA (les autres pathologies souvent confondues avec l'AG sont la dystrophie aréolaire centrale de la choroïde et la maladie de Stargardt). La FAF a mieux mis cela en évidence que la rétinographie couleur, permettant une meilleure détection des limites de la lésion et révélant des modifications pertinentes autour de la lésion.

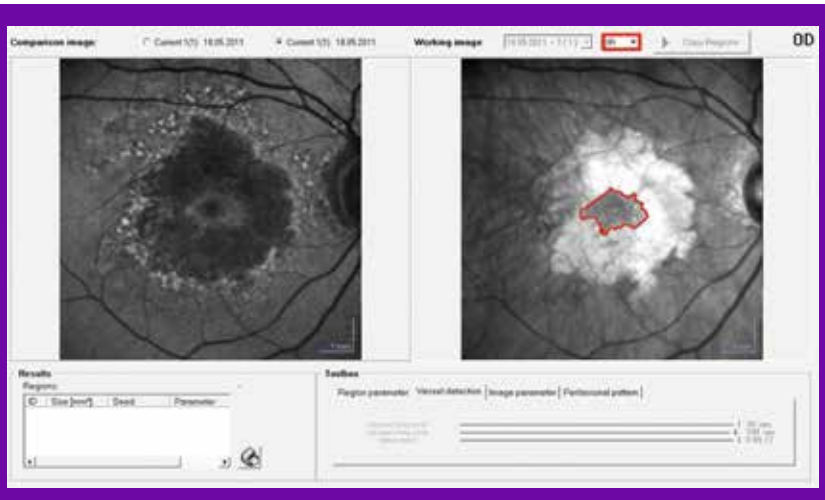



**FIGURE 3.** L'imagerie infrarouge peut fournir un bon contraste et montrer si la fovéa est épargnée dans les cas où l'image d'autofluorescence du fond d'œil n'est pas claire, illustrant les avantages de l'imagerie multimodale de l'atrophie géographique.

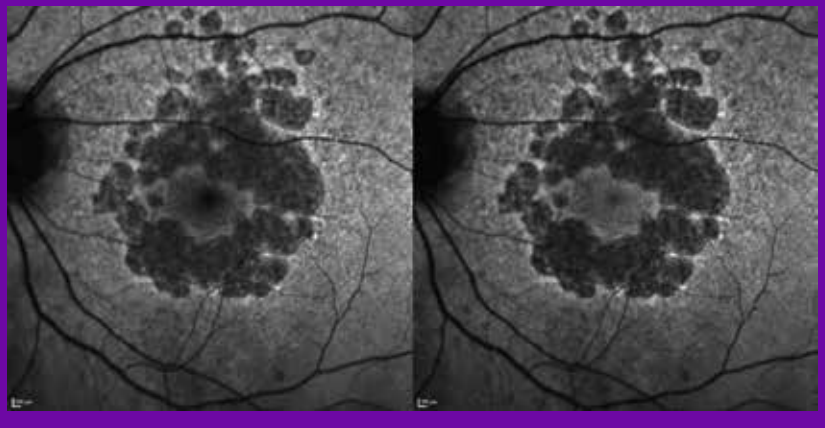


**FIGURE 4.** L'utilisation de différentes longueurs d'onde pour l'autofluorescence permet d'obtenir des renseignements différents. Ici, une autofluorescence en lumière bleue ne permet pas facilement de dire si la fovéa est touchée par l'atrophie (à gauche), tandis que la lumière verte, de plus grande longueur d'onde, contourne le pigment maculaire et révèle clairement les marges de l'atrophie (à droite).

## Tomographie par cohérence optique

Selon le Pr Sadda, les cas de transition peuvent parfois représenter un défi pour l'imagerie en autofluorescence. « Ce n'est pas comme ne pas avoir d'atrophie un jour et en avoir une le lendemain ; ces cas sont évolutifs », a-t-il expliqué. La vitalité de l'EP n'est pas le seul facteur important dans l'AG. Aussi bien la rétinographie couleur que la FAF fournissent des images en deux dimensions qui ne peuvent pas révéler si les photorécepteurs sont intacts.

La beauté de l'OCT réside dans le fait qu'elle fournit des informations en 3 dimensions en coupes transversales et « en face », et qu'elle permet une inspection détaillée des structures fines de la rétine et de l'EP.[4] Chaque couche de la rétine peut être visualisée individuellement pour évaluer la gravité de l'atteinte de l'EP et des photorécepteurs, et les répercussions de l'atrophie peuvent être quantifiées. Il est possible par exemple d'examiner les segments externe et interne. « Des données récentes ont montré que la couche granuleuse interne est épaissie dans les zones d'atrophie, a commenté le Pr Schmitz-Valckenberg. Cela est intéressant car l'opinion actuelle veut que la maladie soit une atteinte rétinienne externe avec préservation des couches rétiniennes internes »[19] L'OCT est également une méthode utile pour examiner les zones entourant l'atrophie, telles que des tubulations rétiniennes externes ou un décollement.

D'un autre côté, l'interprétation d'une imagerie par SD-OCT prend beaucoup plus de temps et demande beaucoup plus de travail que l'examen d'une image unique produite par des modalités d'acquisition plus simples.[4]

Dans une démarche multimodale, les scans OCT transversaux sont étudiés conjointement à, par exemple, des images de FAF afin de pouvoir évaluer de manière approfondie les modifications structurelles et métaboliques associées à l'AG (***Figure 5***).

Pour le Pr Staurenghi, le principal avantage de la nouvelle OCT-angiographie tient au fait qu'elle peut révéler si les capillaires choroïdiens sont présents ou pas et qu'elle permet d'établir une distinction claire entre une AG et une atrophie secondaire à une autre pathologie. Le Pr Schmitz-Valckenberg pense quant à lui que les applications les plus utiles de l'OCT-angiographie dans la forme sèche de la DMLA sont probablement la détection d'une néovascularisation choroïdienne silencieuse ou infraclinique et le diagnostic différentiel (***Figure 6***). « Giovanni [Staurenghi] nous a montré quelques belles images au cours de cette conférence », a-t-il dit. « Il a montré que la détection des capillaires choroïdiens est modifiée chez les patients ayant d'autres causes d'atrophie par rapport aux patients atteints de DMLA. »

## Réunions de classification de l'atrophie

Le Pr Sadda a présenté une vue d'ensemble en profondeur des réunions de classification de l'atrophie (CAM : Classification of Atrophy Meetings), une série de trois réunions d'un regroupement d'experts internationaux qui se sont tenues en 2015 et 2016 et avaient pour objectif d'atteindre un consensus sur la nomenclature et la description de l'atrophie et d'évaluer les technologies d'imagerie actuellement disponibles en termes de détection, quantification et suivi de l'atrophie.[4] Avant chaque réunion, des exercices consistant en des images multimodales de cas particuliers ont été distribués au panel de plus de 60 membres, dont le travail était d'attribuer aux images un libellé et un diagnostic. Par exemple : « S'agit-il d'une AG ? », « Laquelle de cette série d'images montre le premier signe d'atrophie ? » et « Où sont les bords de cette AG ? ». Ce qui était espéré était de parvenir à des zones de consensus et d'identifier les atouts et les difficultés propres à chacune des modalités d'acquisition pour la détection de l'atrophie.

L'axe principal des réunions était une discussion systématique de la place des différentes modalités d'acquisition dans la DMLA. Avant ces réunions, aucune définition de l'atrophie n'avait été établie qui prenne en compte et tire parti de la puissance de l'imagerie multimodale, et aucunes recommandations n'existaient pour la description ou la quantification de l'atrophie. Beaucoup pensaient que des définitions multimodales de l'atrophie seraient nécessaires, mais l'OCT fut choisie comme modalité de base dans l'espoir que cela permettrait de définir un critère d'évaluation précoce de l'atrophie avant que des preuves indubitables ne deviennent visibles avec les autres modalités.

L'OCT permet de déterminer si seuls les photorécepteurs sont atrophiques ou si l'EP

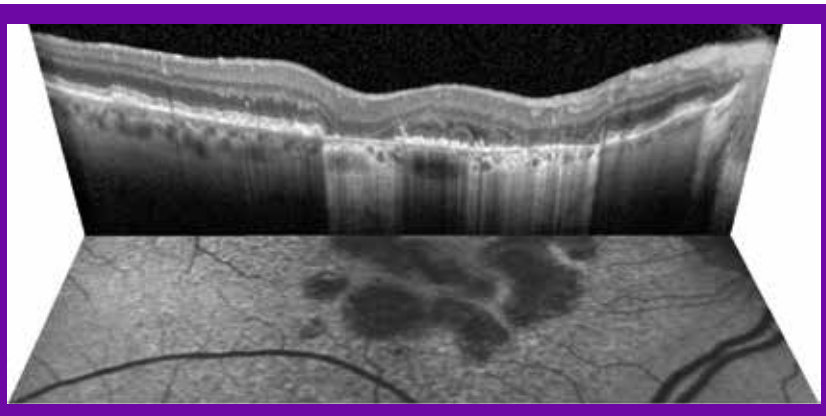


**FIGURE 5.** La réalisation simultanée d'une autofluorescence du fond d'œil et d'une imagerie par tomographie par cohérence optique offre une nouvelle perspective sur la structure et l'activité métabolique de la rétine.

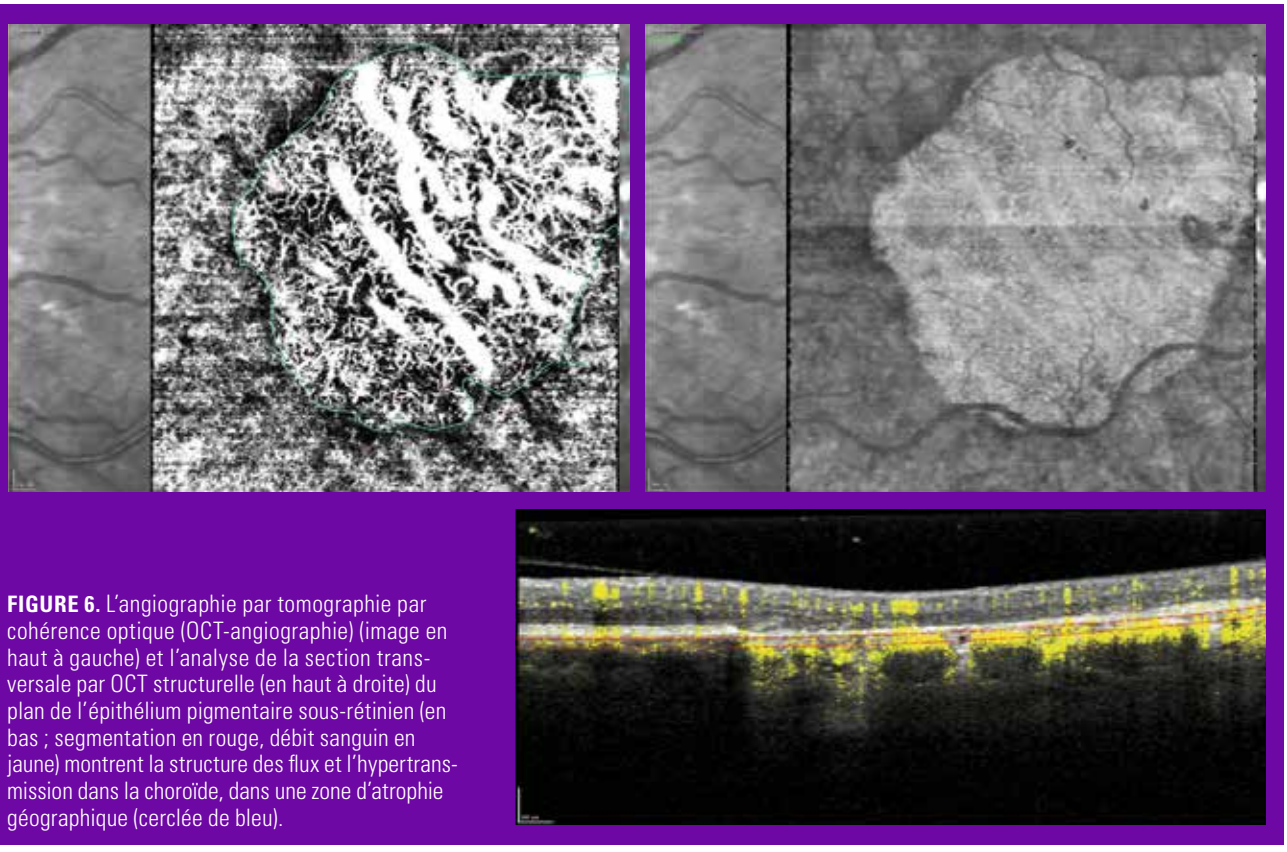


**FIGURE 6.** L'angiographie par tomographie par cohérence optique (OCT-angiographie) (image en haut à gauche) et l'analyse de la section transversale par OCT structurelle (en haut à droite) du plan de l'épithélium pigmentaire sous-rétinien (en bas ; segmentation en rouge, débit sanguin en jaune) montrent la structure des flux et l'hypertransmission dans la choroïde, dans une zone d'atrophie géographique (cerclée de bleu).

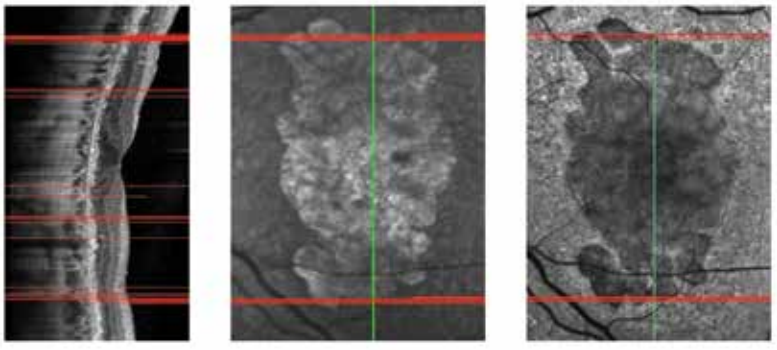


**FIGURE 7.** Il était demandé aux participants de la deuxième réunion de classification de l'atrophie, sans qu'ils ne reçoivent aucune consigne, de déplacer la ligne rouge pour indiquer où ils pensaient que se trouvait le bord de l'atrophie sur des images multimodales du même œil. Chaque ligne rouge représente un évaluateur. Dans ce cas, la dispersion des résultats pour l'image de tomographie par cohérence optique (à gauche) était importante, tandis que les résultats pour les images en infrarouge du fond d'œil (au centre) et d'autofluorescence (à droite) étaient plus clairs.

est également impliqué.

L'axe du CAM-2 était d'essayer, en utilisant l'OCT, de classifier l'atrophie au niveau anatomique, pour déterminer quelles couches rétiniennes étaient concernées. Un exercice intéressant demanda aux experts présents de marquer où se trouvait, à leur avis, la bordure de l'atrophie sur une série d'images rétiniennes, initialement sans leur fournir plus d'instructions (***Figure 7***). L'absence de critères pour définir les limites de l'atrophie et la difficulté à marquer précisément le bord d'une hypertransmission d'OCT à travers l'EP ont conduit à une vaste palette d'avis différents. Le choix arbitraire de l'image qu'au moins 60 % des spécialistes estimaient qu'elle montrait une atrophie a permis d'affiner les critères.

L'un des résultats de CAM-2 a été un document d'orientation détaillé établissant quelles techniques devraient être intégrées dans la recherche et les essais cliniques sur la DMLA sèche et sur la DMLA néovasculaire.[4] La recommandation a été que pour une détection, une quantification et une surveillance précises de l'AG au cours d'un essai clinique, il y avait lieu d'adopter une démarche multimodale incluant la rétinographie couleur, la FAF confocale (excitation à la lumière bleue) et la réflectance dans le proche infrarouge (NIR, 3 champs, 30°), et scans en volume de haute densité obtenus par SD-OCT ou OCT swept source (6 × 6 mm ou 9 × 9 mm, la distance entre les scans ne dépassant pas 120 µm).[4]

## Conclusion

L'imagerie multimodale est essentielle pour dresser un tableau complet lors de l'évaluation de l'AG dans la mesure où les différentes techniques apportent des informations différentes. Des traitements de l'AG étant en cours de développement, le suivi de son évolution en devient encore plus important.

Avec le vieillissement de la population, la DMLA va devenir trop fréquente pour rester le domaine exclusif des spécialistes de la rétine et elle devra être diagnostiquée, suivie et possiblement traitée par des ophtalmologistes « généralistes ». Chaque ophtalmologiste devra se familiariser avec la physiopathologie de l'AG et connaître ses différents phénotypes, faisant la différence entre une AG d'évolution rapide et une maladie plus indolente. Lorsqu'un un traitement de l'AG sera disponible, un nombre croissant d'ophtalmologistes généralistes estimera probablement qu'il leur est nécessaire de commencer à pratiquer des injections intravitréennes.

**RÉFÉRENCES**


1. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):e106–e116.
2. Grassmann F, Fleckenstein M, Chew EY, et al. Clinical and genetic factors associated with progression of geographic atrophy lesions in age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126636.
3. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012;379(9827):1728–1738.
4. Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G, et al; CAM group. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology.* 2017;124(4):464–478.
5. Blue laser autofluorescence. The fusion of imaging technology for today and tomorrow to assess your patients' retinal health. *Ophthalmol Times Europe.* November 2009;suppl. http://ophthalmology-times.modernmedicine.com/sites/default/files/images/OphthalmologyTimesEurope/PDF/Blue-laser-autofluorescence.pdf. Accessed February 11, 2017.
6. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, et al. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1079–1091.
7. Schmitz-Valckenberg S. The journey of "geographic atrophy" through past, present, and future. *Ophthalmologica.* 2017;237(1):11–20.
8. Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurenghi G, et al; CAM (Classification of Atrophy Meeting) Group. Geographic atrophy: semantic considerations and literature review. *Retina.* 2016;36(12):2250–2264.
9. AREDS Research Group. Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1168–1174.
10. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Klein BEK. The epidemiology of progression of pure geographic atrophy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(5):692–699.
11. Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology.* 2007;114(2):271–277.
12. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, et al; FAM Study Group. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):463–472.
13. Italiano A. Prognostic or predictive? It's time to get back to definitions! *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4718.
14. Roche. Roche initiates phase III trials for lampalizumab, first potential treatment for geographic atrophy (GA). Investor Update. Basel, Switzerland: Roche; September 15, 2014. http://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2014-09-15.htm. Accessed February 11, 2017.
15. Fleckenstein M, Adrion C, Schmitz-Valckenberg S, et al; FAM Study Group. Concordance of disease progression in bilateral geographic atrophy due to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):637–642.
16. Danis RP, Domalpally A, Hubbard LD, et al. Index of non-circularity of areas of geographic atrophy (GA) is related to progression rate. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(14):2054 (abstract).
17. Moussa K, Lee JY, Stinnett SS, Jaffe GJ. Spectral domain optical coherence tomography-determined morphologic predictors of age-related macular degeneration-associated geographic atrophy progression. *Retina.* 2013;33(8):1590–1599.
18. Marsiglia M, Boddu S, Bearelly S, et al. Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7362–7369.
19. Ebneter A, Jaggi D, Abegg M, et al. Relationship between presumptive inner nuclear layer thickness and geographic atrophy progression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT299–306.


200301-001 INT.FR17 © Heidelberg Engineering GmbH