

## LE DOSSIER

### DMLA: actualités

# Imagerie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en 2013

**RÉSUMÉ :** L'avènement de processeurs informatiques rapides et le développement de systèmes optiques originaux tels que celui de l'OCT ou celui des HRA ont favorisé le développement de systèmes d'imagerie de la rétine. Ces progrès ont d'ailleurs été associés à l'amélioration de nos possibilités de traitement des néovaisseaux de la DMLA.

Il est utile de préciser la place de nos images pour continuer à les interpréter dans un contexte de sémiologie clinique et de perspective thérapeutique.



→ **T. DESMETTRE<sup>1</sup>,  
S.Y. COHEN<sup>2</sup>**

1. Centre d'Imagerie et Laser,  
LAMBERSART.

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Lariboisière,  
PARIS.

2. Centre d'imagerie et laser,  
PARIS.

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Lariboisière,  
PARIS.

### Clichés couleur et monochromatiques

L'analyse des clichés sans préparation est le préalable indispensable à l'angiographie. Il n'est pas rare que ce soit l'analyse de ces clichés qui fasse le diagnostic d'une affection. Parfois, l'information est jugée suffisante et l'opérateur peut décider de ne pas réaliser l'angiographie. Parfois, c'est un OCT qui sera réalisé en complément des clichés monochromatiques, par exemple lors du suivi des traitements par anti-VEGF.

### Cliché en autofluorescence

Le cliché en autofluorescence traduit "l'état de santé" de l'épithélium pigmentaire (EP). La fluorescence qui est analysée provient en majeure partie d'un composé mosaïque, la lipofuscine, incriminé dans la genèse du stress oxydant de l'EP et dans la diminution des capacités de phagocytose des cellules de l'EP [1].

Dans le cadre de la DMLA, certains aspects caractéristiques des clichés en autofluorescence ont été corrélés à l'évolutivité de la maladie et pourraient donc servir d'indicateurs pronostiques

[2, 3]. Au cours des **stades précoces de la maladie**, la présence de zones d'hyperautofluorescence en regard des drusen séreux et des mottes de pigments suggère un rôle de la lipofuscine dans la pathogénie de ces lésions. L'aspect réticulé de l'autofluorescence chez les patients présentant des pseudodrusen peut témoigner de lésions étendues de l'épithélium pigmentaire prédisposant aux néovaisseaux. Dans les formes **atrophiques évoluées** de DMLA, les zones d'atrophie apparaissent noires. L'augmentation du signal autofluorescent en regard des drusen et au pourtour des plages d'atrophie suggère que la dispersion de la lipofuscine associée aux drusen est un marqueur de la progression de la maladie.

D'autres aspects sont particulièrement caractéristiques en autofluorescence et permettent de différencier des "formes frontières", les dépôts de matériel des dystrophies maculaires ceux d'une maladie de Stargardt à révélation tardive. Enfin, l'aspect des drusen papillaires est devenu classique.

D'une manière générale, le caractère "métabolique" du cliché en autofluorescence lui donne une certaine valeur pronostique.

## LE DOSSIER

# DMLA : actualités

### Angiographie

Plusieurs éléments ont fait l'intérêt de l'angiographie à la fluorescéine en ophtalmologie : la grande solubilité de ce colorant en **solution aqueuse et sa faible toxicité**, qui autorisent une injection intraveineuse chez l'Homme à des concentrations élevées [4], le **spectre d'émission** dans le domaine du visible qui a permis de réaliser des clichés photographiques dès le début des années 1960, la relative imperméabilité des **barrières hémato-rétiniennes** pour la fluorescéine lorsqu'elles sont normales, et enfin la relative **opacité optique de l'épithélium pigmentaire** au rayonnement de fluorescence de la molécule [5].

En effet, les anomalies des barrières hémato-rétiniennes interne et externe sont particulièrement mises en évidence sous la forme de fuites du colorant, et les défauts de l'épithélium pigmentaire sont décelés en raison de leur transparence pour le rayonnement émis par la fluorescéine présente au niveau des vaisseaux choroïdiens.

Ainsi, l'angiographie apporte des informations originales liées à un aspect optique (la pigmentation) et à un aspect biochimique (les barrières hémato-rétiniennes) qui sont souvent intriqués. Ces informations dépendent des propriétés optiques et biochimiques des colorants et des tissus oculaires, en particulier en situation pathologique. Ces informations restent limitées au plan frontal.

### OCT

L'originalité et l'intérêt de cet examen sont d'abord venus de la dimension perpendiculaire de la coupe d'OCT par rapport à celle des autres examens. Cet aspect a donné un caractère complémentaire à l'OCT par rapport aux clichés sans préparation et à ceux de l'angiographie, même pour les premières versions des appareils.

On peut également dire que l'OCT a montré ce qui était jusqu'alors invisible : la neurorétine qui n'était jusqu'ici visible ni en biomicroscopie ni sur les clichés d'angiographie [6]. Dans le cadre de la DMLA, les perturbations de l'architecture fovéale induites par les phénomènes exsudatifs liés aux néovaisseaux ne sont visibles qu'en OCT et font le lien avec les aspects fonctionnels.

Alors que l'angiographie est un examen accompli, l'OCT est encore un examen en devenir. Depuis quelques années, les OCT en *spectral domain* ont apporté une amélioration de la résolution axiale et une plus grande rapidité de l'acquisition des informations. Sur l'appareil Cirrus, la possibilité d'une segmentation de certains plans facilite la surveillance des drusen ou de l'étendue d'un soulèvement de l'épithélium pigmentaire. Sur le Spectralis, l'utilisation du protocole EDI qui constitue une mise au point sur les couches choroïdiennes permet de mieux visualiser les rapports entre les néovaisseaux et les tissus environnants. Une étude récente a montré la possibilité de visualiser le réseau néovasculaire de décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) avec la technique de l'OCT "en face" [7].

A l'avenir, l'avènement d'appareils plus précis et encore plus rapides, apportant des informations sur les flux vasculaires ou sur la fonction cellulaire, viendra probablement encore accentuer l'intérêt de l'OCT.

### Angiographie ou OCT ?

A partir de 1996, l'OCT est progressivement venu apporter à la rétine médicale des éléments liés à un aspect optique des tissus oculaires. De la même manière que pendant les années 1990 l'angiographie ICG avait modifié notre interprétation des angiographies à la fluorescéine, pendant les années 2000, l'OCT a modifié notre compréhension de certaines pathologies du segment postérieur. L'OCT a

beaucoup affiné le diagnostic biomicroscopique. La technique a permis de montrer la hyaloïde postérieure transparente, à peine décollée de la surface rétinienne, de détecter des décollements séreux maculaires derrière des œdèmes maculaires, de ne plus confondre épaissement rétinien et décollement séreux dans les néovaisseaux choroïdiens, de mettre en évidence des cavités kystiques dans la rétine même lorsqu'elles ne se remplissent pas de colorant.

La DMLA constitue un domaine particulier de confrontation des deux types d'examen parce qu'elle a longtemps constitué un domaine de prédilection pour l'angiographie. La meilleure compréhension des néovaisseaux choroïdiens de type occulte a certainement représenté le premier intérêt de l'OCT dans le diagnostic des formes de DMLA.

Par la suite, le suivi des patients traités en thérapie photodynamique a bénéficié des mesures de l'épaisseur de la rétine maculaire en OCT pour quantifier la diminution progressive des phénomènes exsudatifs. Surtout, depuis le milieu des années 2000, l'arrivée des anti-VEGF administrés en intravitréen a encore mieux illustré le rôle de l'OCT.

On remarquera que les distinctions des différents types de néovaisseaux choroïdiens définies en angiographie étaient utiles lorsqu'on utilisait la thérapie photodynamique parce que les indications dépendent du type de néovaisseaux. Par contre, en dehors d'une notion pronostique, elles ne semblent pas particulièrement utiles pour déterminer les indications des traitements anti-VEGF ni pour suivre l'évolution des patients après traitement. Ce type de notion a progressivement relativisé la place de l'angiographie et de la sémiologie angiographique pour la prise en charge des patients atteints de DMLA.

Plus récemment, certains auteurs ont évalué l'intérêt de l'OCT en tant qu'exa-

men de dépistage des complications néovasculaires chez les patients présentant une MLA [8, 9].

## DMLA : l'évolution des finalités thérapeutiques

Le succès de l'utilisation de l'OCT dans le suivi des traitements médicaux ou chirurgicaux des maculopathies révèle finalement un changement dans notre conception de ces maladies ou du but de leur traitement. Par exemple, la finalité du traitement des œdèmes maculaires cystoïdes est bien la diminution de l'épaisseur maculaire et non plus la suppression des diffusions en angiographie. Le même changement conceptuel s'est produit pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens. Après une période où l'objectif du traitement était la coagulation directe des néovaisseaux par laser ou leur occlusion par la PDT, les anti-VEGF ont montré la possibilité d'améliorer les performances visuelles en modulant la croissance des néovaisseaux, l'étanchéité de leur paroi. Ces anti-VEGF permettent aussi d'atténuer ou de faire régresser le volume des néovaisseaux et de diminuer la formation de fibrose. L'imagerie vise donc à objectiver les conséquences des néovaisseaux sur le tissu rétinien sus-jacent, ce que l'OCT fait très bien et qui avait été largement sous-estimé par l'angiographie.

## En pratique : quelques situations typiques pour proposer des arbres schématisant la conduite à tenir et les examens qui s'imposent

### 1. Maculopathie liée à l'âge (MLA)

La prévalence de la maculopathie liée à l'âge (MLA) est de 18 % dans la population des 65-74 ans et monte à 30 % à partir de 75 ans. Ainsi, après 75 ans, près d'un tiers de nos contemporains présentent des drusen et/ou des migrations

pigmentaires maculaires [10]. Devant des drusen séreux et/ou des migrations pigmentaires sans signe évolutif, l'examen biomicroscopique pourra éventuellement être aidé de clichés sans préparation. Un OCT peut être réalisé si l'on suspecte une évolution vers une forme néovasculaire (**fig. 1**).

### 2. DMLA atrophique, non exsudative

Devant une atrophie "simple" le bilan d'imagerie reste succinct. En revanche, il faut garder à l'esprit la possibilité d'une complication exsudative. Presque la moitié des formes néovasculaires (exsu-

datives) surviennent sur le terrain d'une DMLA atrophique [10] (**fig. 2**).

### 3. DMLA exsudative

L'association de drusen séreux à une baisse des performances visuelles associée à des métamorphopsies fait évoquer la présence de néovaisseaux. Les clichés sans préparation montrent alors un soulèvement rétinien maculaire. La présence d'exsudats oriente vers une lésion à caractère chronique. La présence d'une microhémorragie ponctiforme fera évoquer la possibilité d'une anastomose chorio-rétinienne (**fig. 3**). On

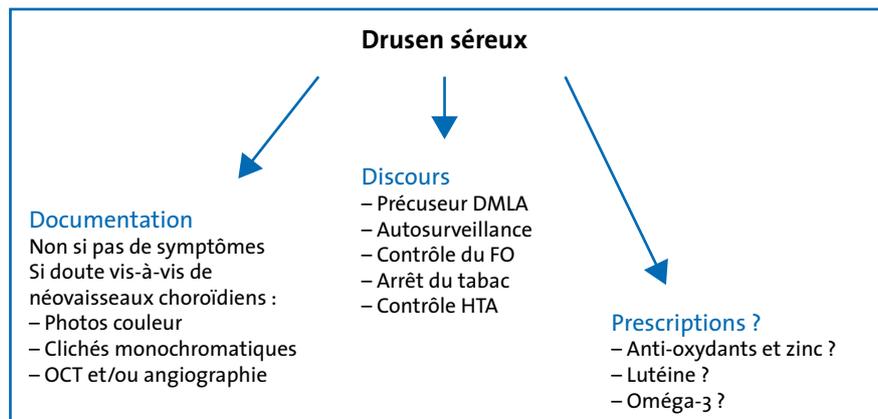


FIG. 1 : Imagerie réalisée habituellement devant des drusen séreux.

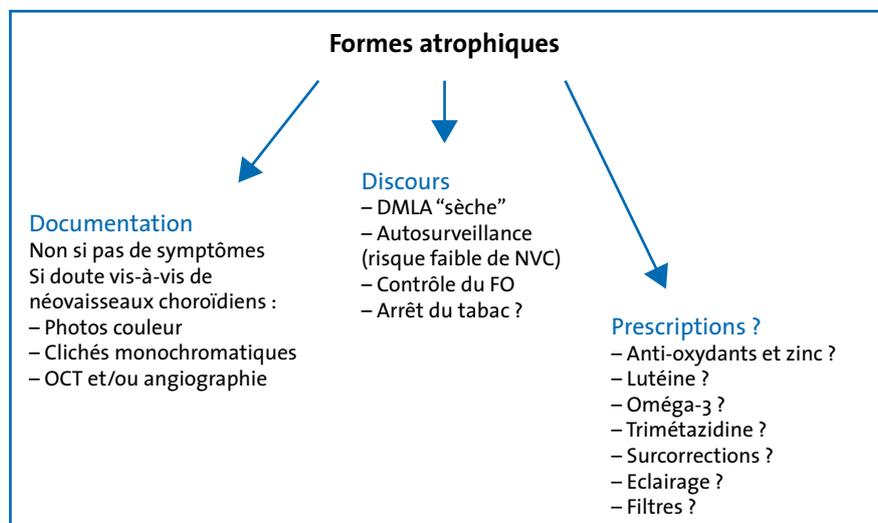


FIG. 2 : Imagerie réalisée habituellement devant une atrophie sans complication néovasculaire.

## LE DOSSIER

# DMLA : actualités

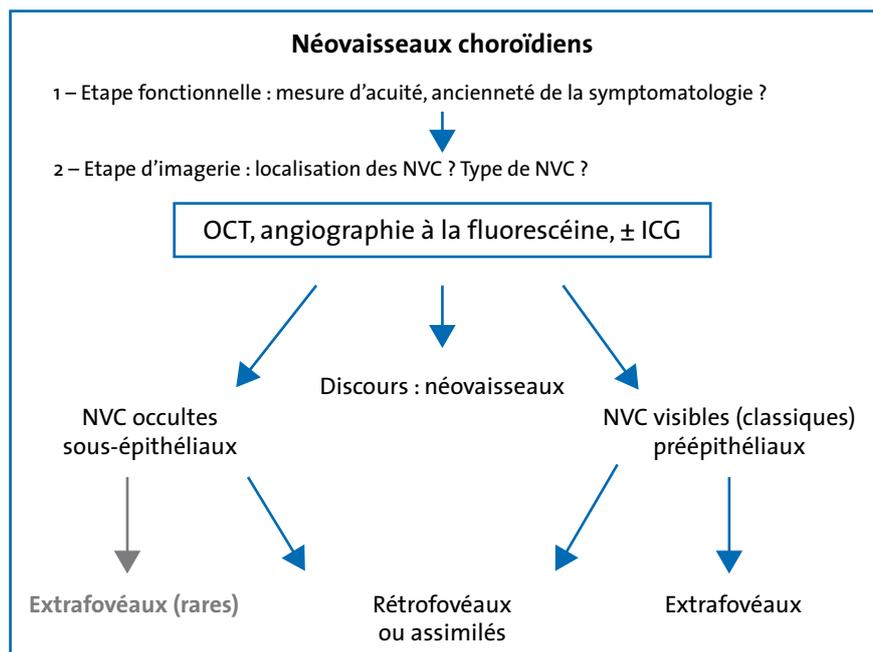


FIG. 3 : Imagerie réalisée habituellement devant la suspicion de néovaisseaux choroïdiens.

décrit ci-après les aspects habituels des différents types de néovaisseaux, mais dans la pratique, il n'est pas rare d'avoir des lésions associées.

### ● **Néovaisseaux visibles (classiques ou pré-épithéliaux) ou néovaisseaux de type I**

Il s'agit de néovaisseaux choroïdiens ayant franchi la membrane de Bruch mais également la couche de l'épithélium pigmentaire. Ils sont donc situés immédiatement sous la neurorétine. En OCT, on observe classiquement une hyperréflexivité accompagnée d'une hyporéflexivité sous-jacente (par effet d'ombre). Le caractère préépithélial des néovaisseaux est généralement évident. On peut souvent distinguer du matériel fibrineux adjacent à la zone d'hyper-réflexivité, ainsi que la zone d'effraction de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire. L'œdème rétinien est assez fréquent, perturbant l'architecture fovéale. On objective le décollement séreux rétinien (DSR) adjacent ou surmontant les néovaisseaux.

En angiographie à la fluorescéine, les néovaisseaux de type visible sont repérés dès les temps précoces, avec un lacis néovasculaire en rayons de roue apparaissant par contraste devant l'épithélium pigmentaire. La diffusion de colorant est également précoce, observée avant la trentième seconde après injection. Elle est maximale aux temps tardifs de l'angiographie. Si l'on réalise des clichés à 10 minutes, on peut parfois observer des logettes cystoïdes qui traduisent la présence d'un œdème rétinien.

L'angiographie permet donc de préciser la localisation de la plage de néovaisseaux par rapport à la fovéola, elle-même appréciée sur le centre de l'arcade anastomotique centrale ou par le centre du pigment xanthophylle.

### ● **Néovaisseaux occultes (rétro-épithéliaux) ou néovaisseaux de type II**

Il s'agit de néovaisseaux choroïdiens qui restent "contenus" sous l'épithélium pigmentaire. En OCT, le diagnostic de ces néovaisseaux repose sur la présence

d'un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire avec une relative hyporéflexivité sous-jacente. Cette hyporéflexivité est surtout un élément de diagnostic différentiel avec le matériel observé dans les décollements de l'épithélium pigmentaires (DEP) drusénoïdes ou les dystrophies pseudovitelliformes. L'association à des phénomènes exsudatifs rétinien (Décollement Séreux Rétinien (DSR) et plus rarement œdème rétinien) traduit le caractère "actif" des néovaisseaux. L'œdème est finalement peu fréquent lors des néovaisseaux occultes "purs".

La présentation en OCT de ces néovaisseaux occultes est extrêmement variable depuis les formes constituées d'un simple décollement plan de l'épithélium pigmentaire souvent surmonté d'un fin DSR jusqu'aux DEP saillants bordés d'un DSR par effet tente.

Bien que le diagnostic des néovaisseaux occultes puisse finalement être posé sur les clichés monochromatiques associés à l'OCT, la définition traditionnelle de ces néovaisseaux repose sur la description en angiographie à la fluorescéine avec une hyperfluorescence inhomogène, progressive, et une diffusion tardive de colorant dont l'origine reste mal précisée par l'examen. Très fréquemment, s'associe la présence de petits points hyperfluorescents disséminés appelés *pin-points* qui traduisent des altérations de l'épithélium pigmentaire. Le diagnostic des néovaisseaux occultes n'est pas toujours si facile en angiographie (et le suivi de leur traitement est encore plus difficile). En pratique, on associe le plus souvent les clichés monochromatiques à l'OCT et à l'angiographie.

Contrairement à ce qui est observé pour les néovaisseaux visibles, les limites exactes des néovaisseaux occultes ne peuvent en règle être précisées par l'angiographie à la fluorescéine, et l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) a longtemps représenté le complément

indispensable à cet examen pour les néovaisseaux occultes. Le recours à l'angiographie au vert d'indocyanine est cependant moins fréquent depuis la démocratisation des OCT et depuis l'avènement des anti-VEGF (fig. 4).

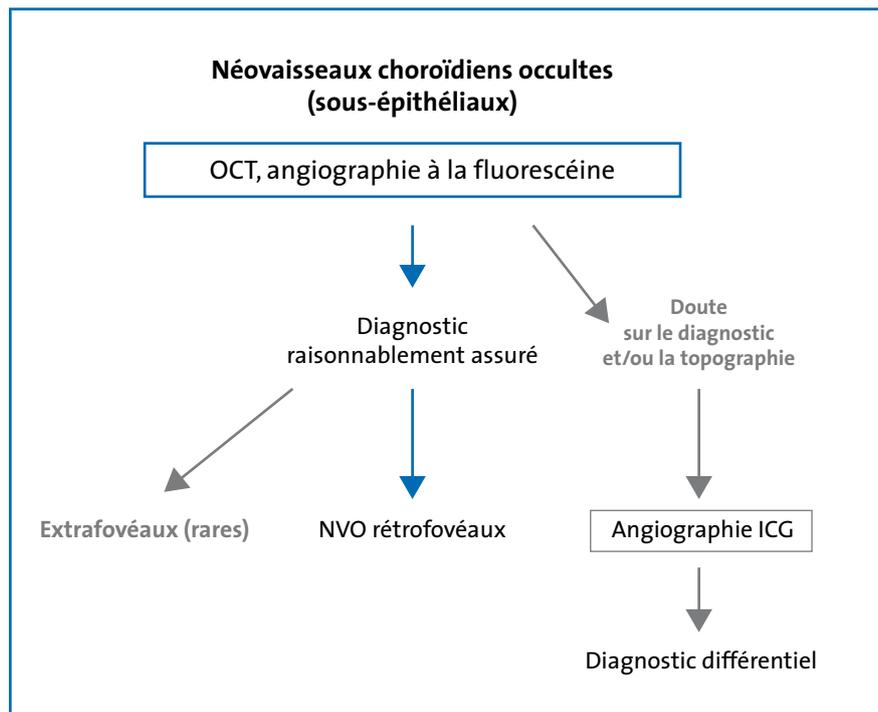
#### ● Anastomoses choriorétiniennes ou néovaisseaux de type III

La présence de néovaisseaux occultes fera rechercher une anastomose souvent repérée par une image en diabolo en regard d'un petit soulèvement de l'épithélium pigmentaire avec une succession d'aspects caractéristiques bien décrits par l'équipe de Créteil [11, 12]. Pour ces anastomoses, l'importance de l'œdème rétinien contraste souvent avec le caractère récent de la lésion. Les anastomoses peuvent d'ailleurs être observées seules, sans néovaisseaux occultes associés.

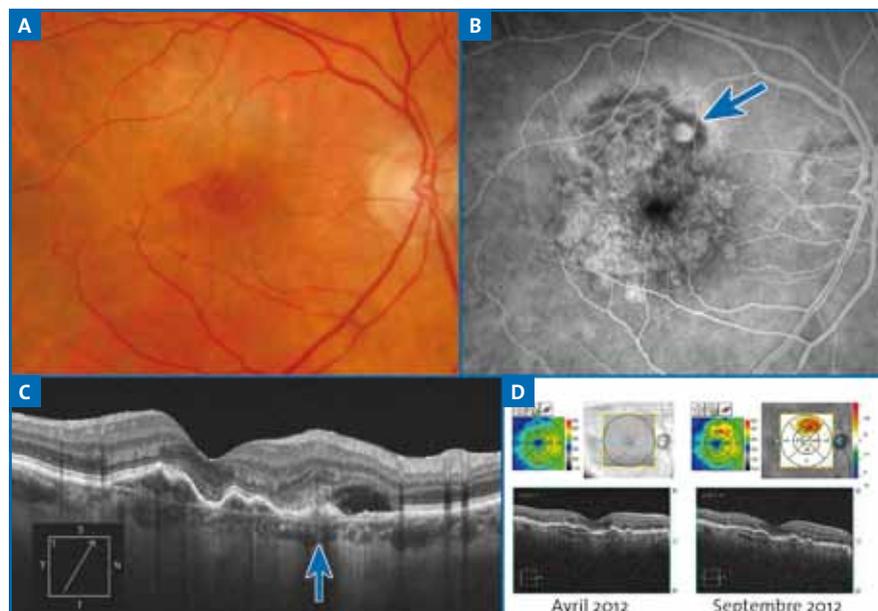
#### ● La place de l'angiographie ICG

La facilité de réalisation des images OCT, leur intérêt grandissant avec chaque nouvelle version des appareils ont été progressivement associés à un certain désintérêt pour l'utilisation au quotidien de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), probablement moins adaptée à la prise en charge actuelle de la DMLA [13].

Dans une activité de rétine médicale actuelle en France, la proportion des patients qui présentent une DMLA est majeure, surtout en raison du vieillissement de la population. Pourtant, en dehors de la DMLA, les indications de l'angiographie ICG restent peu modifiées depuis une quinzaine d'années: il reste important de faire le diagnostic des vasculopathies polypoidales idiopathiques, des hémangiomes choroïdiens parce que leur pronostic et leur traitement sont spécifiques. De même pour certaines pathologies inflammatoires telles que le MEWDS (*Multiple Evanescent White Dot Syndrome*) ou la rétinochoroïdite de Birdshot [14]. Enfin, lorsque l'on



**FIG. 4:** Place habituelle de l'angiographie ICG dans le diagnostic différentiel des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.



**FIG. 5:** Apparition d'un contingent néovasculaire visible à la partie supérieure d'un reliquat de néovaisseaux précédemment stabilisés. **A:** cliché couleur montrant l'effet de relief. **B:** angiographie à la fluorescéine montrant la diffusion précoce du colorant en regard des néovaisseaux visibles (flèche). **C:** en OCT, la coupe oblique de 9 mm montre le reliquat des néovaisseaux rétrofovéaux stabilisés. La flèche repère les néovaisseaux visibles associés à un œdème rétinien et un DSR décalé vers la partie supérieure de la lésion. **D:** le mapping différentiel avec un examen réalisé 5 mois auparavant objective la variation d'épaisseur maculaire.

## LE DOSSIER

# DMLA : actualités

souhaite traiter une CRSC (choriorétinopathie séreuse centrale) chronique, l'angiographie ICG permet de ne pas omettre de point de diffusion. L'aspect en ICG peut aussi avoir dans cette indication un intérêt pronostique [15].

Ainsi, en 2012, les indications de l'angiographie ICG sont moindres qu'auparavant dans le strict cadre de la prise en charge quotidienne de la DMLA. Un certain nombre de pathologies qui peuvent représenter un diagnostic différentiel justifient cependant l'intérêt de cet examen complémentaire.

### Conclusion

La démographie ophtalmologique étant en diminution, le rôle de l'imagerie qui fait gagner un "temps-médecin" précieux prend une importance croissante.

Pour la DMLA, alors que l'angiographie reste utilisée pour un diagnostic initial ou pour une utilisation intermittente, l'OCT est l'examen clef du suivi des traitements des néovaisseaux choroïdiens (fig. 5).

Même si l'angiographie apporte des informations sur les barrières hémato-rétiniennes et la dynamique circulatoire, il est probable qu'en raison des progrès tech-

niques évidents pour chaque génération d'appareil, l'OCT prendra dans les prochaines années le pas sur l'angiographie dans le cadre même du diagnostic initial.

Actuellement, il reste important d'éviter les bilans systématiques et de poser l'indication de nos actes d'imagerie en fonction du service médical qui est attendu pour les patients.

### Bibliographie

- HOLZ FG, BINDEWALD-WITTICH A, FLECKENSTEIN M *et al.* Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143: 463-472.
- SCHMITZ-VALCKENBERG S, FLECKENSTEIN M, SCHOLL HP *et al.* Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2009; 54: 96-117.
- BINDEWALD A, BIRD AC, DANDEKAR SS *et al.* Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46: 3309-3314.
- NOVOTNY HR, ALVIS DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*, 1961; 24: 82.
- ROMANCHUK KG. Fluorescein. Physicochemical factors affecting its fluorescence. *Surv Ophthalmol*, 1982; 26: 269-283.
- GAUDRIC A, HAOUCHINE B. Atlas d'OCT (Tomographie de Cohérence Optique): EMC, Elsevier, Paris; 2007.
- COSCAS F, COSCAS G, QUERQUES G *et al.* En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of fibrovascular pigment epithelium detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53: 4147-4151.
- PADNICK-SILVER L, WEINBERG AB, LAFRANCO FP *et al.* Pilot study for the detection of early exudative age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Retina*, 2012; 32: 1045-1056.
- DO DV, GOWER EW, CASSARD SD *et al.* Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMDDOC Study. *Ophthalmology*, 2012; 119: 771-778.
- QUERQUES G, AVELLIS FO, QUERQUES L *et al.* Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*, 2011; 5: 593-601.
- QUERQUES G, ATMANI K, BERBOUCHA E *et al.* Angiographic analysis of retinal-choroidal anastomosis by confocal scanning laser ophthalmoscopy technology and corresponding (eye-tracked) spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 2010; 30: 222-234.
- QUERQUES G, AVELLIS FO, QUERQUES L, *et al.* Three dimensional spectral domain optical coherence tomography features of retinal-choroidal anastomosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012; 250: 165-173.
- DESMETTRE T, COHEN SY, DEVOISSELLE JM *et al.* Intérêt et indications actuelles de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG). *J Fr Ophthalmol*, 2011; 34: 568-582.
- COHEN SY, DUBOIS L, QUENTEL G *et al.* Is indocyanine green angiography still relevant? *Retina*, 2011; 31: 209-221.
- INOUE R, SAWA M, TSUJIKAWA M *et al.* Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010; 149: 441-446.

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

### Première étude réalisée en France avec le système Sensimed Triggerfish

Les résultats préliminaires de la première étude française utilisant la lentille Sensimed Triggerfish ont été présentés. Le système Triggerfish permet de fournir aux cliniciens des données fidèles sur l'évolution de la PIO en condition de vie "réelle":

- prise en compte des fluctuations à très court terme, telles que celles liées au rythme cardiaque (sport, stress professionnel...);
- mesures de manière continue la nuit, où l'on observe des pics importants de la PIO, sans réveiller les patients et sans perturber les cycles biologiques de leur sommeil;
- mesures ambulatoires, sans nécessiter une position constante (assise ou couchée).

La lentille Sensimed Triggerfish est commercialisée en exclusivité, en France, par les laboratoires Horus Pharma.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Horus Pharma