Brèves

Atrophie géographique : des critères diagnostiques et des marqueurs de l'évolutivité !

• Sadda SR, Guymer R, Holz FG *et al*. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*, 2018;125:537-548.

• Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G *et al*. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*, 2017;124:464-478.

La définition de l'atrophie géographique a longtemps été imprécise, peut être parce que le terme avait initialement été utilisé pour désigner l'atrophie de l'épithélium pigmentaire des choroïdites serpigineuses [1]. C'est seulement au milieu des années 1970 que Blair d'une part et Sarks d'autre part ont utilisé le terme "*Geographic Atrophy of Retinal Pigmentary Epithelium*" pour désigner les formes évoluées, non exsudatives de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) [2,3].

En 2016, le premier rapport du groupe CAM (*classification of atrophy meeting*) -Group, soulignait la faiblesse de la nomenclature avec d'importantes disparités de définition entre les auteurs [4]. Le terme "atrophie géographique" ne permet pas de quantifier le degré d'extension des lésions de la rétine externe vers l'épithélium pigmentaire et vers la choriocapillaire. Aucun consensus n'avait en outre été établi pour définir la taille minimale des plages d'atrophie. Surtout, les auteurs de ce premier rapport CAM faisaient remarquer que la constitution de séries homogènes de patients est indispensable à la démonstration de l'effet thérapeutique d'un médicament. La nécessité d'une meilleure définition de la maladie était donc un préalable.

C'est l'amélioration des moyens d'imagerie et en particulier de l'OCT qui a finalement permis d'apporter une meilleure définition des formes non exsudatives de la DMLA. Les auteurs du groupe CAM se sont accordés pour associer le terme "atrophie géographique" à la présence de lésions atrophiques de la rétine externe à bords nets, associées à une perte de photorécepteurs, d'épithélium pigmentaire rétinien (EP) et de la choriocapillaire sous-jacente. La définition de l'atrophie géographique repose actuellement sur l'OCT même si d'autres moyens diagnostiques permettent de compléter le bilan.

Les **clichés couleurs (CP)** restent le premier outil d'imagerie dont disposent de nombreux praticiens et il est donc utile que certains critères diagnostiques reposent sur la description de clichés couleurs. L'**autofluorescence (FAF)** a longtemps été l'élément principal permettant de repérer les plages d'atrophie et d'avoir une certaine notion de leur évolutivité. Depuis le milieu des années 2000, l'amélioration de la technologie a permis d'utiliser l'autofluorescence dans des essais cliniques concernant la progression des plages d'atrophie [5]. La technique repose sur l'analyse d'un rayonnement du spectre visible, elle a donc l'inconvénient d'éblouir les patients et surtout d'être relativement dépendante de la transparence des milieux. Enfin, l'absorption du rayonnement bleu par le pigment maculaire xanthophylle a conduit à développer une technique d'autofluorescence en vert [6]. Pour toutes ces raisons, certains auteurs ont développé la **réflectance en proche infrarouge (NIR)** qui permet d'obtenir des images assez superposables à celles de l'autofluorescence en s'affranchissant d'un éventuel trouble des milieux et d'une absorption par le pigment maculaire [7]. L'aspect des images est cependant un peu influencé par l'épaisseur de la choroïde sous-jacente aux zones d'atrophie. Le développement progressif de l'**OCT** avec l'avènement en 2008 du *spectral domain* a permis de disposer d'images précises avec reconstruction dans différents plans qui permettent une analyse volumétrique de la perte tissulaire au cours du processus d'atrophie. L'OCT permet ainsi de détecter des lésions avant qu'elles ne soient détectables avec les autres moyens diagnostiques. En 2015, Wu et *al.* avaient corrélé l'aspect OCT et en FAF de lésions d'atrophie géographique débutante [8]. Sur la base des images OCT, les auteurs du groupe CAM définissent 4 stades d'atrophie géographique en fonction de la présence de lésions de la rétine externe et de l'EP : cRORA désigne une atrophie géographique complète intéressant l'EP et la rétine externe.

Les autres stades désignent des lésions moins évoluées : iRORA désigne une atrophie incomplète de l'EP comme de la rétine externe ; cORA désigne une atrophie complète de la rétine externe et iORA désigne une atrophie incomplète de la rétine externe.

Le ***tableau I*** et la ***figure 1*** reprennent les critères définissant la cRORA.

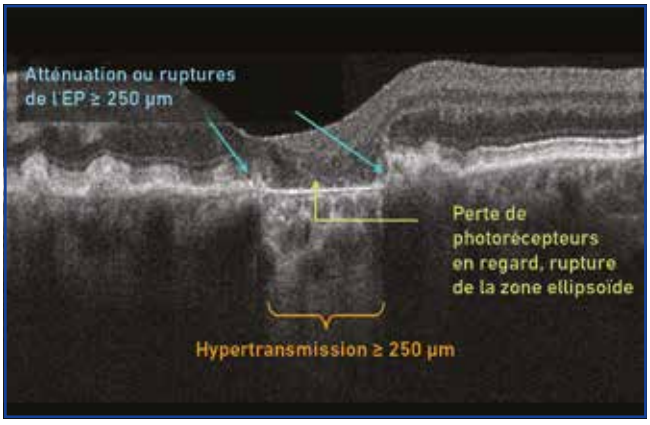

Fig. 1 : Critères OCT définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cRORA) (cliché T. Desmettre).

Brèves

OCT	Autofluorescence (FAF)	Reflectance IR (NIR)	Clichés couleur
Zone d'hypertransmission ≥ 250 µm Zone d'atténuation ou d'interruption de la ligne de l'EP ≥ 250 µm Signes de dégénérescence des photorécepteurs en regard : amincissement de la couche nucléaire externe, perte de la limitante externe, perte de la zone ellipsoïde. Critère d'exclusion : signes de déchirure de l'EP maculaire	Lésions à bords nets Hypoautofluorescence : "noir" similaire à celui de la papille ou des vaisseaux rétiniens* Diamètre, ≥ 250 mm (aire 0,05 mm²) Critère d'exclusion : signes de déchirure de l'EP maculaire ou artéfact	Lésions à bords nets Hyperréflective Diamètre ≥ 250 mm (aire 0,05 mm²) Critère d'exclusion : artéfacts	Lésions à bords nets Hypopigmentation Majoration de la visibilité des vaisseaux choroïdiens Diamètre ≥ 250 mm (aire 0,05 mm²)
* en cas d'autofluorescence éparse au pourtour des plages d'hypofluorescence, de drusen refractiles (calcifiés) ou de matériel résiduel au sein des zones d'atrophie le signal peut apparaitre grisâtre vs noir			

Tableau I : Critères définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cRORA) en OCT avec observations complémentaires par les autres techniques (autofluorescence, réflectance infrarouge, clichés couleurs. D'après Holz FG *et al. Ophthalmology*, 2017;124:464-478.

• Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB *et al.* The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:369-390.

Les traitements qui sont envisagés pour l'atrophie géographique visent tous à freiner l'évolution des lésions et non pas à rétablir la rétine et l'EP tels qu'ils étaient antérieurement. Il apparaît donc important de pouvoir évaluer la progression des lésions et même de déterminer quels sont les patients les plus à risque d'évolution à court terme. L'article de Monika Fleckenstein publié dans le dernier numéro de *Ophthalmology* reprend ces notions à partir d'une revue extensive de la littérature.

Les lésions de l'atrophie géographique débutent généralement au pourtour de la fovéola, épargnant longtemps la zone centrale. Ces lésions évoluent progressivement avec une majoration progressive de leur taille, une lente coalescence et une extension *in fine* à la partie centrale de la fovéa. Dans l'ensemble, les taux de progression de l'atrophie géographique rapportés dans la littérature se situent entre 0,53 et 2,6 mm²/an (médiane, 1,78 mm²/an). Les marqueurs de l'évolution identifiés par les auteurs sont les suivants :
– la **taille de la lésion** : les patients ayant des plages d'atrophie de petite taille ont une évolution plus lente (0,74 mm²/an chez les patients dont des lésions ont une surface moindre que celle de la papille. Les auteurs relativisent un peu ce critère qui pourrait traduire l'hétérogénéité des séries de la littérature plutôt qu'un pronostic individuel ;
– le **caractère ± focal des lésions** : pour une surface d'atrophie égale les patients ayant une lésion unique ont une évolutivité moindre que les patients ayant des lésions multiples. De même les patients passant d'une lésion unique à des lésions multiples ont une majoration du potentiel évolutif de leurs lésions ;
– la **localisation des lésions** : les lésions extrafovéales progressent moins vite que les lésions fovéales. Pour certains auteurs, l'épargne fovéale reflète la moindre sensibilité des cônes à l'atrophie par rapports aux bâtonnets périfovéaux [9, 10]. C'est bien sûr la perte de ces bâtonnets périfovéaux qui explique la relative héméralopie des patients dès le stade de maculopathie liée à l'âge (MLA) ;
– la **distribution de l'autofluorescence au pourtour des zones d'atrophie** : il semble que l'hyperautofluorescence aux bords des plages d'atrophie ne marque pas seulement un excès de lipofuscine mais surtout une réorientation des cellules de l'épithélium pigmentaire traduisant la désorganisation tissulaire. Selon Holz, les patients ayant des zones d'autofluorescence éparses (*trickling*) sont ceux dont les lésions progressent le plus rapidement (3,02 mm²/an) [11] (***fig. 2***). Cette notion a été largement confirmée par d'autres auteurs ;

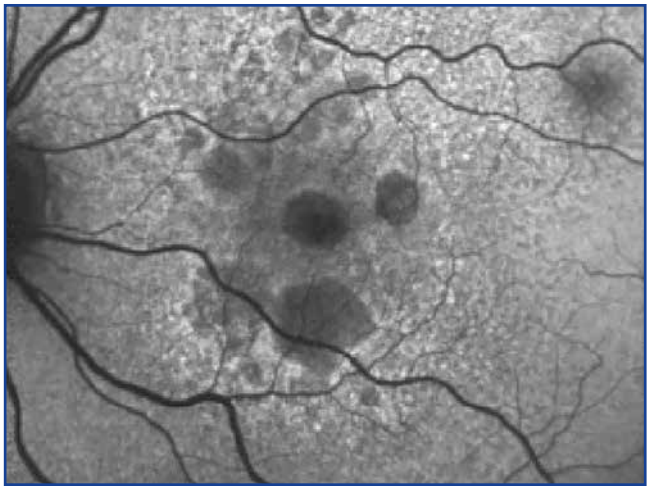

Fig. 2 : L'hyperautofluorescence éparse (*trickling*) est un marqueur important de l'évolutivité de l'atrophie géographique. D'après Fleckenstein M *et al. Ophthalmology*, 2018;125:369-390.

– l'**extension des zones l'hyperautofluorescence au pourtour des plages d'atrophie** est aussi un critère évolutif. La taille de la zone d'hyperautofluorescence et une forme en anneau ou en coque témoignent d'un potentiel évolutif plus important ;
– en OCT, les **anomalies de structures aux bords des plages d'atrophie** regroupent des soulèvements irréguliers de l'EP, une séparation de la ligne EP/membrane de Bruch, un amincissement de la couche nucléaire interne. Elles sont associées à des taux de progression plus rapide de l'atrophie. La séparation de la ligne EP/membrane de Bruch est aussi repérée chez les patients ayant une distribution éparse de l'hyperautofluorescence aux bords des plages d'atrophie. Elle pourrait correspondre à une majoration des dépôts laminaires basaux une fois le processus d'atrophie déclenché vers la rétine externe [12] ;
– la présence d'une **rupture de la zone ellipsoïde** permettrait de prédire la localisation des futures zones d'atrophie mais probablement pas le taux de progression ;
– la présence de **tubulations rétiniennes** a été associée à des taux de progression de l'atrophie plus importants ;
– l'**épaisseur choroïdienne** en regard de la zone fovéale a été inversement corrélée à la rapidité de progression de l'atrophie dans plusieurs études mais dans une étude cette corrélation inverse était limitée au groupe des patients ayant en outre des pseudodrusen réticulés ;
– la présence de **tractions vitréorétiniennes** a été corrélée aux taux de progression de l'atrophie, peut être parce qu'elles peuvent constituer un élément supplémentaire pour la désorganisation tissulaire rétinienne ;
– la présence de **pseudodrusen réticulés** est un marqueur important d'évolutivité de l'atrophie. Ces pseudodrusen sont aussi un élément en faveur d'une progression des formes intermédiaires de MLA vers une atrophie géographique. Enfin, ces pseudodrusen réticulés sont plus souvent observés chez les patients ayant des atrophies géographiques multifocales ;
– la présence d'une **atrophie sur l'œil adelphe** est un marqueur important d'évolutivité de l'atrophie ;
– les **marqueurs génétiques**, en particulier ceux du polymorphisme du CFH ou le gène ARSM2 ne sont pas associés à l'évolutivité de l'atrophie dans toutes les études ;
– l'épargne centrale longtemps conservée explique que le **chiffre d'acuité visuelle** ne soit logiquement pas associé à l'évolutivité de la maladie. En revanche, certains auteurs ont montré l'intérêt de la mesure de l'acuité en vision scotopique qui serait inversement corrélée au taux de progression de l'atrophie [13].

En conclusion, les facteurs qui semblent les plus pertinents parce qu'ils ont été identifiés dans plusieurs cohortes sont **la taille des lésions**, **la localisation des lésions**, **le caractère multifocal de l'atrophie**, **la distribution de l'hyperautofluorescence autour des lésions** et l'**atteinte de l'œil adelphe**.

Actuellement, il n'existe pas de système de score avec une pondération de ces facteurs qui permettrait de déterminer un index de progression pour chaque patient. La standardisation récente des critères diagnostiques de l'atrophie géographique et la progression vers l'identification des marqueurs d'évolutivité sont en tous cas des éléments qui permettront probablement de développer ce type d'outils à l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gass J. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases, ed 1. St Louis: Mosby; 1970.
2. Blair CJ. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. A manifestation of senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1975;93:19-25.
3. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol*, 1976;60:324-341.
4. Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurenghi G *et al*. Geographic atrophy: Semantic Considerations and Literature Review. *Retina*, 2016;36:2250-2264.
5. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S *et al*. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*, 2014;121:1079-1091.
6. Wolf-Schnurrbusch UE, Wittwer VV, Ghanem R *et al*. Blue-light versus green-light autofluorescence: lesion size of areas of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:9497-9502.
7. Elsner AE, Burns SA, Weiter JJ *et al*. Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus. *Vision Res*, 1996;36:191-205.
8. Wu Z, Luu CD, Ayton LN *et al*. Fundus autofluorescence characteristics of nascent geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1546-1552.
9. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
10. Owsley C, McGwin G, Jackson GR *et al*. Cone- and rod-mediated dark adaptation impairment in age-related maculopathy. *Ophthalmology,* 2007;114:1728-1735.
11. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M *et al*. S. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:463-472.
12. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Martens C *et al*. Fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography characteristics in a rapidly progressing form of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:3761-3766.
13. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP *et al*. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology*, 2014;121:693-701.

T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.