

Le dossier – Un nouveau regard sur la périphérie rétinienne dans le diabète

L'OCT-A nous donne-t-il des informations sur la rétinopathie diabétique périphérique ?

RÉSUMÉ : L'OCT-A permet par un examen non invasif de la rétine une analyse de la structure et de la localisation des anomalies vasculaires associées à la rétinopathie diabétique (RD) : microanévrismes, anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR), et néovaisseaux pré-rétiniens. De plus, grâce à de nombreux indices, il permet d'évaluer de façon quantitative la perfusion maculaire.

La plupart des études s'entendent sur le fait qu'il existe un lien entre l'état du réseau vasculaire maculaire et le stade de la RD. Les mesures de la zone avasculaire centrale (ZAC) présentent un niveau de corrélation faible avec le stade de la RD. Alors qu'il semblerait que la densité vasculaire soit davantage corrélée, même s'il existe une discordance entre les études sur la nature de l'indice le plus performant. Ces outils ne se substituent pas encore aux méthodes standardisées recommandées par la classification ETDRS (rétinographies), d'autant plus que les mesures en OCT-A ne nous fournissent pas de valeurs seuils spécifiques de chaque stade de l'ETDRS. Des avancées dans ce domaine sont donc nécessaires avant de pouvoir éventuellement classer, diagnostiquer et suivre la RD en s'affranchissant de l'évaluation du fond d'œil par rétinographie.



F. FAJNKUCHEN ^{1, 2},
A. GIOCANTI-AUREGAN ¹

¹ Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY,
² Centre d'imagerie et de Laser, PARIS.

Rationnel

L'OCT-angiographie (OCT-A) fournit une analyse de la structure et de la localisation des anomalies microvasculaires associées à la rétinopathie diabétique (RD) : microanévrismes, anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR). Il identifie et caractérise, par ailleurs, les complications de la RD : œdème maculaire (OM) et néovaisseaux [1, 2]. Sur le plan physiopathologique, l'OCT-A a également permis de mieux comprendre certains mécanismes associés à l'apparition d'un OMD. Toutefois sur le plan de l'analyse structurelle, l'OCT-A n'apporte pas de plus-value considérable par rapport aux examens existants (fond d'œil, rétinographies, angiographie à la fluorescéine, et OCT). Les informations qualitatives fournies par l'OCT-A complètent ces examens, sans s'y substituer, et ne sont

indispensables ni au diagnostic du stade de la RD, ni à l'analyse de l'œdème.

1. À quoi peut nous être utile l'OCT-A dans le bilan d'une RD ?

L'OCT-A fournit une excellente évaluation qualitative et quantitative de la perfusion maculaire. Cet examen permet l'analyse des différents plexus et s'affranchit des diffusions de l'angiographie à la fluorescéine qui perturbent l'analyse des détails vasculaires. Il comprend de nombreux indicateurs quantitatifs permettant de caractériser la perfusion maculaire.

De nombreuses études ont souligné le lien entre perfusion maculaire et perfusion périphérique. Ainsi, dès 2014, Sim *et al.* retrouvent une association entre la perfusion rétinienne évaluée en ultra grand champ et l'ischémie maculaire

Le dossier – Un nouveau regard sur la périphérie rétinienne dans le diabète

évaluée par la taille de zone avasculaire centrale (ZAC) [3].

2. Existe-t-il une corrélation suffisamment importante entre ischémie maculaire et stade de RD périphérique, pour que l'OCT-A puisse se substituer à l'évaluation subjective de la perfusion périphérique (classification ETDRS de la RD); ou tout au moins l'OCT-A pourrait-il compléter cette évaluation en définissant des phénotypes à risque ?

On sait, en effet, que les patients présentant une RD non proliférante (RDNP) sévère ont 1 risque sur 2 de passer en forme proliférante (RDP) après 1 an de suivi. L'évaluation de la perfusion maculaire en OCT-A pourrait peut-être permettre de prédire le risque de passage à une RDP au sein de cette population.

Cette approche apparaît d'autant plus *a priori* pertinente que dans les études RISE and RIDE, les patients qui ont proliféré malgré un rythme mensuel d'injections d'anti-VEGF sont ceux qui avaient initialement une raréfaction maculaire capillaire en angiographie à la fluorescéine [4].

Nous nous proposons de faire le point sur les données les plus récentes de la littérature s'intéressant à la corrélation entre perfusion maculaire évaluée en OCT-A et stade de RD selon la classification de l'ETDRS.

Les indices d'évaluation de la perfusion maculaire en OCT-A

Les indices d'évaluation de la perfusion maculaire en OCT-A sont très nombreux et ont été développés sur des appareils d'OCT-A différents. Ils apprécient la densité et la morphologie vasculaire, mesurent le retentissement sur la ZAC de la perfusion maculaire, et permettent d'apprécier l'élargissement des espaces inter-capillaires.

>>> **La densité vasculaire (VD)**: elle est exprimée en pourcentage et correspond au rapport entre la surface occupée par les vaisseaux rétiens et l'ensemble de la surface de la zone explorée (**fig. 1**). Cet indice utilise une méthode de binarisation qui a pour but de définir un seuil au-dessus duquel le signal reçu est enregistré (1) ou non enregistré (0).

Ceci a pour but de ne tenir compte que du signal qui correspond vraiment à un flux intravasculaire et d'éliminer les signaux parasites qui sont alors considérés comme des artefacts. Différentes méthodes de binarisation sont utilisables (filtres, seuil...) et combinées pour créer une image. La densité vasculaire est calculée sur l'image ainsi binarisée.

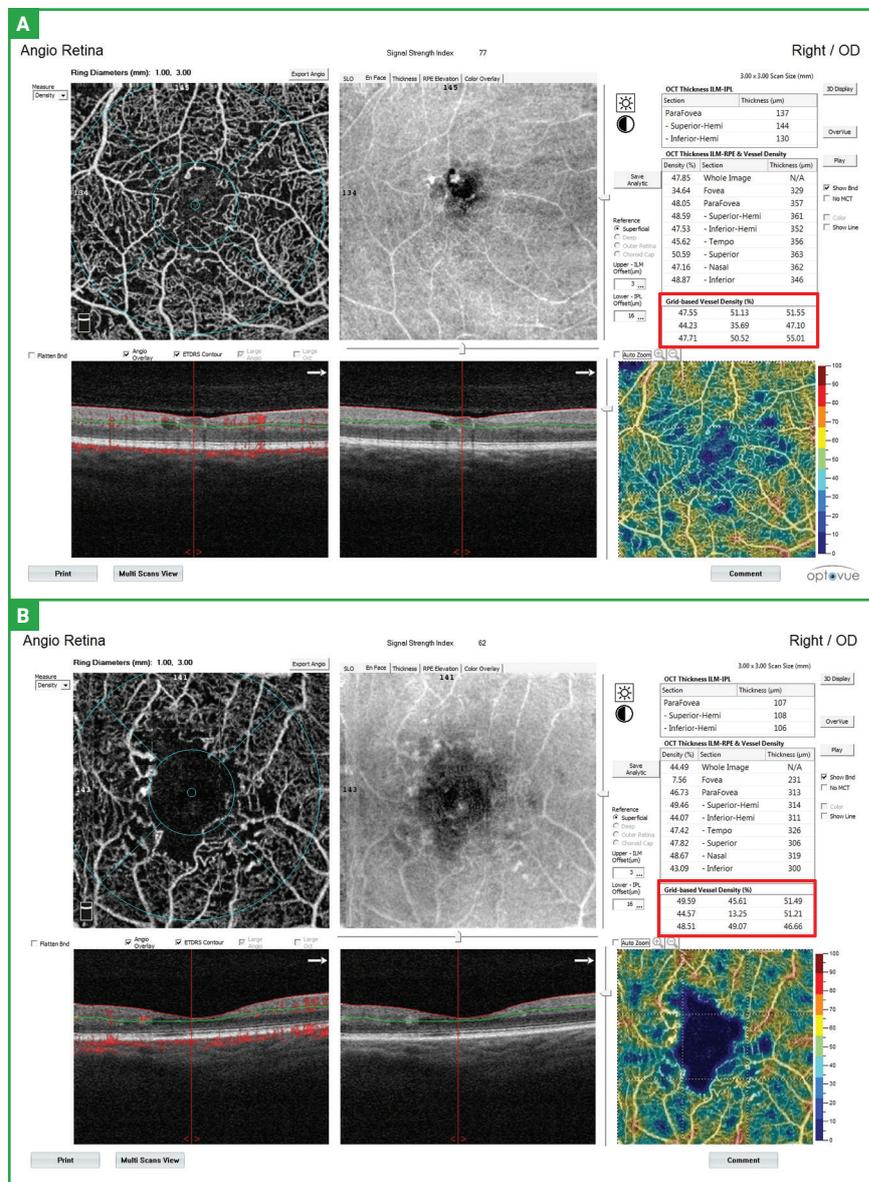


Fig. 1 : Évaluation de la densité vasculaire sur l'appareil OCT-A Optovue. **A :** patient diabétique ayant une irrégularité de la ZAC avec zones de ruptures de la maille anastomotique péric fovéolaire et abaissement modéré de la densité vasculaire évaluée en pourcentage (valeurs comprises entre 35,69 % dans la zone centrale et 55,01 %). **B :** patient diabétique avec altérations plus marquées de la perfusion maculaire. La valeur centrale de la densité vasculaire est évaluée 13,25 %.

>>> **Squelettisation et mesure de la *skeleton density* (SD)**: la squelettisation consiste à supprimer l'ensemble des pixels contenus dans l'image binarisée pour ne plus garder qu'un seul pixel dans la largeur du vaisseau. La *skeleton density* (SD) est exprimée en mm⁻¹, elle est le rapport de la longueur en mm de l'ensemble des vaisseaux squelettisés sur la surface en mm² du champ étudié (fig. 2).

>>> **Le vessel diameter index** (VDI ou index de densité vasculaire) est égal au rapport du nombre de pixels de l'image binaire sur le nombre de pixels de l'image squelettisée.

>>> **Fractal dimension (FD) ou dimension fractale**: Les fractales sont des motifs trouvés dans la nature et les systèmes biologiques qui démontrent le même niveau de complexité et de modèle général, quelle que soit l'échelle sur laquelle ils sont mesurés. Le degré de complexité d'une telle forme est décrit par le paramètre "dimension fractale" (FD) dont la valeur est inférieure à la dimension spatiale sous-tendue par le motif. Par exemple, dans un espace à deux dimensions, une structure fractale complexe aura au maximum un score de 2, de même dans un espace à trois dimensions, une structure fractale complexe aura au maximum un score de 3. L'analyse fractale de la vascularisation rétinienne sur des photographies du fond d'œil et des images angiographiques a été réalisée dès 1990.

Plusieurs de ces études ont montré que la vascularisation rétinienne normale présente également une géométrie fractale avec une valeur de FD voisine de 1,7. Étant donné que les maladies microvasculaires, telles que le diabète et l'hypertension entraînent des modifications de l'architecture microvasculaire, on peut supposer que la perte de petites branches vasculaires réduirait la FD. En effet, plusieurs études menées sur des photographies en couleur et des images d'angiographie à la fluorescéine ont montré que les yeux diabétiques

présentent une diminution de FD. Un tel indice est maintenant évalué en OCT-A [5].

En dehors de ces indices caractérisant les vaisseaux rétiens, l'OCT-A permet d'apprécier l'impact d'une anomalie de la perfusion sur la ZAC (fig. 3).

Concernant la ZAC, l'OCT-A nous fournit des renseignements sur ses dimensions (périmètre et surface) ainsi que sur sa circularité par l'évaluation de l'indice de circularité = $4\pi A$ (aire)/P (périmètre).

Par exemple, sur l'angioplex (Zeiss), 4 de ces indices sont accessibles en routine:

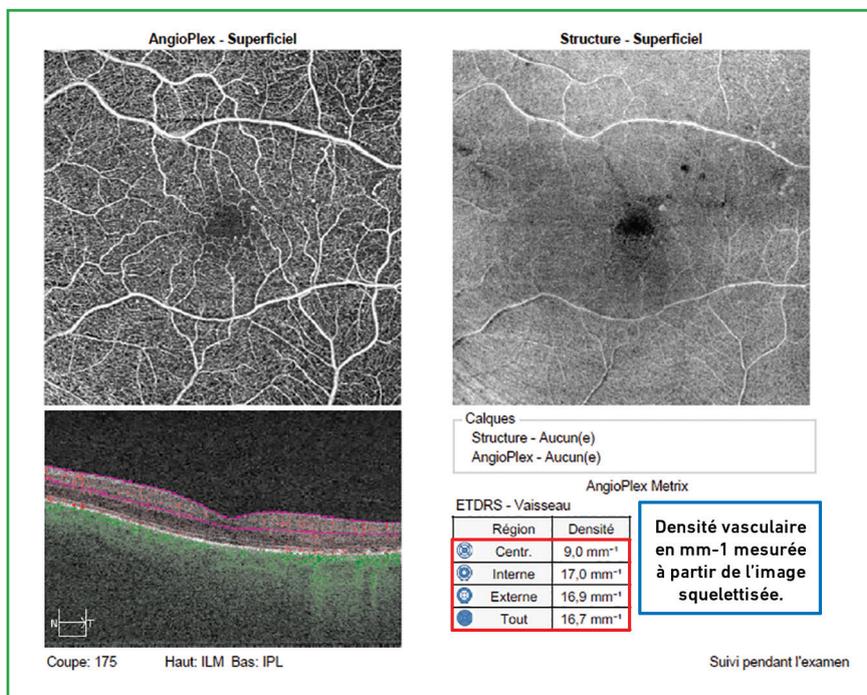


Fig. 2 : Densité vasculaire mesurée sur l'angioplex de Zeiss à partir de l'image squelettisée.

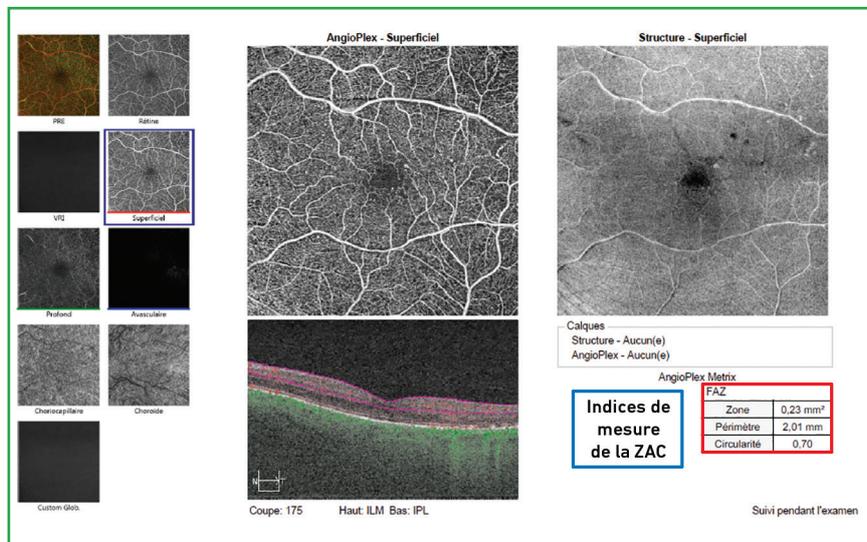


Fig. 3 : Caractéristiques de la ZAC évaluée en routine sur l'angioplex de Zeiss.

Le dossier – Un nouveau regard sur la périphérie rétinienne dans le diabète

VD, SD, dimensions de la ZAC et indice de circularité.

Les études s'intéressant à la corrélation entre l'OCT-A maculaire et la RD périphérique

1. Qu'apprend-on dans la littérature sur le lien existant entre le stade de la rétinopathie diabétique périphérique et l'état du réseau vasculaire maculaire évalué en OCT-A ?

Les études confirment-elles ce lien ? Et si oui, tous les indices précédemment décrits ont-ils la même pertinence pour évaluer la progression de la rétinopathie diabétique ?

Il n'est pas aisé de répondre à ces questions, car même si la plupart des études confirment le lien existant entre état du réseau vasculaire maculaire et RD périphérique, la force de corrélation est très diversement retrouvée selon les études, et surtout il n'y a aucun consensus sur l'indice le plus légitime dans cette évaluation.

2. Les études menées avec l'OCT-A Angioplex (Zeiss)

Durbin *et al.* en 2017 [6] concluent que la mesure de la densité vasculaire en OCT-A est corrélée à la sévérité de la RD et que cet examen permet de classer, diagnostiquer et suivre la RD en s'affranchissant de l'évaluation subjective du fond d'œil. Dans leur étude, ils ont étudié les 4 indices disponibles en routine sur l'OCT-A Angioplex (Zeiss) : l'indice de densité de perfusion en pourcentage (sur image binarisée), l'indice de densité vasculaire en mm⁻¹ (sur image squelettisée), les dimensions de la ZAC au niveau du plexus capillaire superficiel (PCS) et profond (PCP) et enfin l'indice de sphéricité. Ils ont étudié 50 patients diabétiques ayant une RDNP ou sans RD. Dans leur série, seule la densité vasculaire au niveau du PCS est corrélée au

degré de sévérité de la RD. Au niveau du plexus capillaire profond (PCP), la corrélation est plus faible. Les indices liés à la ZAC ne sont pas statistiquement associés à la sévérité de la RD. Enfin, en ce qui concerne la spécificité et la sensibilité de ces examens, c'est à nouveau l'indice de densité vasculaire qui offre le rapport d'aire sous la courbe le plus proche de 1, estimé par les *Receiver Operating Characteristics curves* (courbes ROC).

Une autre série [7] retrouvait une corrélation entre densité vasculaire et RD, mais ne retrouvait pas de concordance avec la précédente étude sur les indices les plus utiles. Kim *et al.* [7] observent en effet que de manière générale : (1) les indices qui rendent compte d'une diminution de la perfusion capillaire (densité squelettisée (SD) et densité vasculaire (VD) binarisée); (2) l'indice reflétant la complexité de la ramification du réseau vasculaire (fractal dimension FD); et (3) l'indice du diamètre moyen des vaisseaux (vascular diameter index (VDI)) sont associés avec le degré d'aggravation de la RD. Mais les terminologies utilisées dans l'article ne sont pas les mêmes que celles de l'article de Durbin *et al.* [6], dans lequel la densité vasculaire est évaluée sur l'image squelettisée, alors que pour Kim *et al.* [7], sur l'image binarisée. Les comparaisons d'études ne sont donc pas aisées, car il n'y a pas de consensus sur la terminologie. De plus, les résultats diffèrent sur l'indice le plus performant.

Dans cette étude, c'est l'analyse de l'image binarisée qui est la plus corrélée au degré de sévérité de la RD, aussi bien au niveau du plexus capillaire superficiel (PCS) que du plexus capillaire profond (PCP).

Enfin, même s'il existe une corrélation entre sévérité de la RD et état de perfusion du réseau vasculaire, aucune de ces études ne définit de seuil quantitatif permettant d'identifier en OCT-A à quel stade de RD le patient se situe.

3. Les études menées avec l'OCT-A Triton (Topcon)

Ting *et al.* [8] ont analysé une centaine de patients en OCT-A répartis en 5 groupes homogènes de patients ayant une sévérité croissante de leur RD (depuis l'absence de RD jusqu'à un stade de RDP). Deux indices ont été analysés : un indice de densité capillaire (CDI = *Capillary Density Index*) et un indice de complexité de l'arborescence du réseau vasculaire (FD = *Fractal Dimension*). L'index de densité capillaire diminue avec la sévérité de la RD. Les modifications du CDI touchent le PCS et le PCP. Mais les différences entre les valeurs de CDI en fonction des stades de la RD sont faibles et statistiquement significatives uniquement dans le PCS. Cependant, de façon étonnante dans cette étude, l'indice de dimension fractale du réseau vasculaire augmente avec la sévérité de la RD.

Une autre étude [9] avait montré que la mesure de la ZAC au niveau du PCS n'était différente de façon statistiquement significative des valeurs retrouvées chez des sujets contrôles sains, qu'à partir du stade de RDNP sévère. Et, que la corrélation entre densité vasculaire et stade de la RD n'était pas linéaire. Ainsi dans cette étude, les patients ayant une RDNP sévère n'avaient pas une densité vasculaire au niveau des PCS et PCP différentes de celles de sujet sain. À nouveau, on constate des résultats discordants par rapport aux autres séries. Ces discordances s'expliquent pour partie par le faible effectif de certaines études, et par la forte étendue des valeurs normales de certains index, notamment ceux liés aux dimensions de la ZAC.

4. Les études menées avec l'Optovue (Angiovie, Avanti)

Mastropasqua *et al.* [10] ont suivi une cohorte de 60 patients : 15 sans RD, 15 avec une RDNP minime, 15 avec une RDNP modérée à sévère, et 15 avec une RDP. Ils se sont intéressés à plusieurs

indices : les dimensions de la ZAC, la densité vasculaire parafovéolaire au niveau des PCS et PCP. Ils ont retrouvé une association entre les altérations de ces indices et le stade de la RD, l'indice le plus statistiquement associé est la densité vasculaire au niveau du PCP, et le moins corrélé est la dimension de la ZAC. Mais, à nouveau, cette étude ne définit pas de seuils de densité vasculaire en OCT-A permettant de dire à quel stade de la RD le patient se trouve.

Enfin Pedinielli *et al.* [11] ont évalué dans le même esprit, 3 indices : un binarisé, un squelettisé et un qualifié d'AFD (*automatic flow detection*) et ils ont constaté que seul ce dernier indice était le plus à même d'identifier des différences de densité vasculaire par rapport à un sujet sain, mais qu'elles n'apparaissent qu'à partir du stade de RDNP sévère.

On le voit les différents indices actuellement disponibles semblent être le reflet de la progression d'une RD mais leur capacité à caractériser le stade de la RD est d'une puissance variable : les données issues des dimensions de la ZAC ne semblent pas suffisamment puissantes et les données issues des mesures de la densité vasculaire apparaissent associées au stade de la RD parfois uniquement à des stades déjà avancés de la RD et n'identifient pas de seuils. D'autres indices plus corrélés avec les stades de la RD et avec des niveaux de seuil sont nécessaires.

Les autres indices : évaluation des espaces inter-capillaires et déviation standard :

– Bhanushali *et al.* [12] constatent que la mesure des espaces entre les larges vaisseaux au niveau des PCS et PCP a une capacité discriminante supérieure à l'évaluation fournie par les densités vasculaires ;

– dans une étude présentée à l'Académie Américaine d'Ophtalmologie en 2017, Rosen *et al.* évaluent la corrélation entre RD et densité vasculaire et proposent des valeurs qui s'apparentent à des seuils.

Ils constatent en effet que les patients diabétiques qui n'ont pas de RD ont une densité capillaire qui s'éloigne de moins de 3 déviations standards (DS) des valeurs constatées chez un sujet sain, que les patients qui ont une RDNP ont une densité capillaire qui s'écarte de 4 à 7 DS des valeurs d'un sujet sain, et que, enfin les patients qui ont une RDP ont des valeurs de densité capillaire qui s'éloignent de plus de 8DS des valeurs d'un sujet sain.

Enfin, en dehors de la problématique des indices et des seuils, et de la zone de segmentation la plus pertinente (PCS, PCP, voire même pour certains intérêts d'analyser le plexus capillaire moyen), d'autres auteurs se sont intéressés au champ d'exploration.

Peut-on apprécier de la même manière les dimensions de la ZAC et la densité vasculaire sur des champs de 3x3mm par rapport à des champs plus larges 6x6, voire 12x12 ?

Deux études se sont penchées sur cette question :

– Ho *et al.* [13] ont montré que la dimension et le remodelage de la ZAC étaient mieux évalués avec les images 3 mm x 3 mm, tandis que les micro-anévrismes étaient mieux analysés sur le 6 mm x 6 mm. Les territoires de non perfusion capillaire étant identiquement visualisés selon les deux modalités ;

– dans une étude comparable, Rabiolo *et al.* [14] retrouvent des résultats qui ne sont pas totalement superposables à ceux de la précédente étude [13]. L'évaluation de la FAZ quel que soit le plexus est un paramètre robuste même si elle est calculée sur des angio-cubes de tailles différentes. Cependant, la fiabilité inter-évaluateurs est plus élevée lorsqu'elle est mesurée dans des champs plus petits. Inversement, les évaluations de la densité des vaisseaux dépendent de la taille de l'angio-cube.

En conclusion, on voit, au regard des données de la littérature qu'il existe un lien évident entre RD et perfusion maculaire, déjà souligné dans des études RISE et RIDE [4]. Ces dernières montrent une progression de certaines RD malgré des injections mensuelles, et montrent qu'il s'agit des RD qui, à l'inclusion ont une densité vasculaire maculaire compromise. Les données issues de l'OCT-A, dans l'appréciation de la RD périphérique, sont probablement à un stade trop préliminaire pour être utilisables en pratique ; notamment en raison de l'absence d'indice discriminant clairement établi et de seuil. Comme dans beaucoup de domaines liés à l'imagerie, l'avènement de l'intelligence artificielle et des aides informatiques nous permettront peut-être de compléter cette évaluation. En effet, certains auteurs [15] constatent déjà une bonne aptitude des aides informatiques à quantifier les données issues de l'OCT-A dans l'évaluation de la RD.

BIBLIOGRAPHIE

1. ISHIBAZAWA A, NAGAOKA T, TAKAHASHI A *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:35-44.
2. COUTURIER A, MANÉ V, BONNIN S *et al.* Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa*, 2015;35:2384-2391.
3. SIM DA, KEANE PA, RAJENDRAM R *et al.* Patterns of peripheral retinal and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-wide-field fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:144-153.
4. BOYER DS, NGUYEN QD, BROWN DM *et al.* RIDE and RISE Research Group. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*, 2015;122:2504-2513.
5. ZAHID S, DOLZ-MARCO R, FREUND KB *et al.* Fractal Dimensional Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes With Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:4940-4947.

-
6. DURBIN MK, AN L, SHEMONSKI ND *et al.* Quantification of Retinal Microvascular Density in Optical Coherence Tomographic Angiography Images in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:370-376.
 7. KIM AY, CHU Z, SHAHIDZADEH A *et al.* Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:362-370.
 8. TING DSW, TAN GSW, AGRAWAL R *et al.* Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:306-312.
 9. AL-SHEIKH M, AKIL H, PFAU M *et al.* Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:3907-3913.
 10. MASTROPASQUA R, TOTO L, MASTROPASQUA A *et al.* Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol*, 2017;10:1545-1551.
 11. PEDINIELLI A, BONNIN S, SANHARAWI ME *et al.* Three Different Optical Coherence Tomography Angiography Measurement Methods for Assessing Capillary Density Changes in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:378-384.
 12. BHANUSHALI D, ANEGONDI N, GADDE SGK *et al.* Linking Retinal Microvasculature Features With Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:519-525.
 13. HO J, DANS K, YOU Q *et al.* Comparison of 3 mm × 3 mm versus 6 mm × 6 mm optical coherence tomography angiography scan sizes in the evaluation of non-proliferative diabetic retinopathy. *Retina Phila Pa*, 2017.
 14. RABIOLO A, GELORMINI F, MARCHESE A *et al.* Macular Perfusion Parameters in Different Angiocube Sizes: Does The Size Matter in Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:231-237.
 15. SANDHU HS, ELADAWI N, ELMOGY M *et al.* Automated diabetic retinopathy detection using optical coherence tomography angiography: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 2018.

Les auteurs ont déclaré exercer des fonctions de consultants pour les laboratoires Allergan, Bayer, Novartis et Optos Plc.