

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en rétine (hors DMLA) ?



**S. TICK<sup>1,3</sup>, S. MREJEN<sup>1,2</sup>, P.-O. BARALE<sup>1,3</sup>, J. ZERBIB<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> CHNO des Quinze-Vingt, PARIS,

<sup>2</sup> CIL PARIS,

<sup>3</sup> Centre Ophtalmologique, VINCENNES,

<sup>4</sup> Retina, NICE.

Cette année, un mot ou plutôt deux dans la bouche de toutes et tous : l'intelligence artificielle. Il faut s'y mettre, tout le monde s'y met. Nous y sommes. Les grands acteurs du web, Google en tête, nous ont présenté des avancées majeures, une aide promise. Mais où nous situons-nous, nous médecins, dans tout cela ? Va-t-il rester une place pour l'humain ? Il y a 50 ans sortait en salle le film *2001, l'odyssée de l'espace*, film pionnier dans l'analyse de l'évolution humaine, de la place de la technologie et de l'intelligence artificielle. Mais *2001*, c'est aussi HAL, l'ordinateur réputé infailible qui, sentant une menace pour son intégrité et s'estimant indispensable, entreprendra de se débarrasser de ses partenaires humains.

Alors je voudrais commencer cet article par un éditorial écrit par Sarah Mrejen à l'issue d'EURETINA en septembre 2018.

### L'intelligence artificielle, éditorial

**S. MREJEN**

La révolution de l'intelligence artificielle (IA) est en marche et elle glane avec elle nos espoirs et nos peurs. N'ignorons ni les uns ni les autres, et travaillons à faire de nos espoirs la réalité de demain et de nos peurs des moteurs d'exigence permanente. Laissons nos espoirs nous guider et ne laissons pas nos peurs nous contrôler.

L'IA n'est plus un rêve mais un outil sans précédent pour le diagnostic, l'enseignement et la recherche qui permet d'esquisser des perspectives extraordinaires pour l'avenir. Espoirs d'améliorer notre qualité de soins et de traitements, de dépister et de traiter plus tôt, de développer une médecine préventive et pas seulement curative. Des questions inéluctables de stockage et d'accès aux *Big Data*, d'intérêts commerciaux et de secret médical se posent et des débats passionnants se préparent.

Nous vivons dans un monde où nous invitons sans cesse et de plein gré la machine dans notre intimité... mais saura-t-elle en taire les secrets ?

Éternel débat du rapport de l'homme à la machine...

Je ne crains pas que la machine ou la technologie, aussi performante soit-elle, remplace l'humain, car elle ne sera jamais douée d'émotions, de pensées, de sens de l'humour, de curiosité, d'imagination, d'inspiration... Certes, elle peut apprendre mais, pour l'instant, se nourrit de ce qu'on lui donne à apprendre, ce

qui nous rend responsable de l'outil que l'on développe. Au lieu de nous interroger sur le remplacement de l'homme par la machine, peut-être devons-nous nous demander... suis-je moi-même en tant que médecin devenu parfois (trop souvent ?) un peu trop machinal ?

Je regarde des images, j'applique des algorithmes de traitement, j'explique, je standardise... Toute la médecine moderne vise à standardiser nos conduites diagnostiques thérapeutiques et nos gestes chirurgicaux seront jugés d'autant plus parfaits qu'ils seront reproductibles. Cependant, ce qui fait l'art de la médecine et le talent du chirurgien, c'est de s'adapter aux situations inédites, à chaque patient dans ce qu'il a d'unique, non seulement au niveau de ses images d'OCT mais aussi de sa sensibilité, de son histoire, de ses émotions.

### Rappelez vous... la médecine est un art.

Alors, plutôt que de se demander si la machine va nous remplacer, cessons nous-mêmes d'agir machinalement, de suivre sans écouter chacun de nos patients en appliquant des règles ou des recommandations... Essayons de développer davantage chez nous, en tant que médecins, ce qui nous distinguera toujours des machines, c'est-à-dire l'écoute, l'empathie, notre réserve commune d'émotions, notre sens de l'humour et nos expériences partagées.

Aucun algorithme ne saurait définir à quel moment prendre la main de l'autre pour qu'il ne s'enferme pas dans une inexplicable peur. Aucune boîte noire ne saurait sourire pour faire s'esquisser en miroir un sourire aux coins des

## I L'Année ophtalmologique

yeux pleins de larmes. Aucune binarisation ne saurait mêler quelques mots d'espoir à l'annonce inacceptable de la perte de ce que l'on n'est pas encore prêt à sacrifier. Ce qui fait l'unicité de chacun et ce que nous avons tous en partage... nos émotions.

L'intelligence humaine n'est pas artificielle, elle est sensible. Là où la machine binarise pour apprendre, l'homme apprend par cœur, c'est-à-dire avec ses émotions...

En psychanalyse, on dit que chaque peur révèle un désir ou une tentation cachée dans notre "boîte noire" à nous... Alors, la peur d'être remplacés par la machine n'est-elle pas la tentation inavouée d'oublier notre humanité? Car cette tentation-là, je le crains, s'est déjà manifestée trop souvent par le passé.

### Intelligence artificielle et applications dans la prise en charge des pathologies rétinienne

J. ZERBIB, S. TICK

#### 1. Améliorer l'accessibilité aux soins ?

L'intelligence artificielle a donc fait son entrée dans notre vie quotidienne, et tout naturellement dans le domaine de la médecine. En radiologie, pour interpréter une mammographie ou une radio de thorax, dans le domaine de la dermatologie pour détecter et diagnostiquer des cancers de la peau... Les applications sont vastes.

Un des premiers champs d'application en ophtalmologie est la rétinopathie diabétique (RD). En 2018, la FDA (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a autorisé le premier dispositif médical utilisant l'IA dans le dépistage de la rétinopathie diabétique. Le dispositif, baptisé IDx-DR (fig. 1), est validé pour la détection de la rétinopathie diabétique grâce à un algorithme analysant des



Fig. 1 : le dispositif IDx-DR approuvé par la FDA dans le dépistage automatisé de la rétinopathie diabétique.

rétinophotographies. Il est, aux États-Unis, uniquement autorisé chez l'adulte à partir de 22 ans.

Dans un pays où la perte visuelle due à la rétinopathie diabétique concerne chaque année 24 000 patients, "ce programme permet la commercialisation d'un dispositif d'IA qui le rend utilisable par des professionnels de santé qui ne sont normalement pas habilités à dispenser des soins oculaires", explique la FDA. Michael D. Abràmoff publiait en août 2018 dans *Nature Digital Medicine* la première étude pivotale de détection automatique utilisant ce dispositif sur 10 sites distincts et chez 900 patients diabétiques sans antécédent connu de rétinopathie diabétique. Après acquisition des images, l'analyse, se faisant en 20 secondes (deux images de 45° : pôle postérieur et quadrant nasal), a été comparée à une analyse "humaine" au sein du centre de lecture du Wisconsin. Les anomalies détectées sont les microanévrismes, les décollement de rétine, les

hémorragies et les exsudats lipidiques. Sur l'ensemble de la cohorte, il a été retrouvé une sensibilité diagnostique de 87 % et une spécificité de 90 %, ainsi qu'une imagerie exploitable chez 96 % des patients. Il est à noter que le système a par ailleurs une sensibilité de 97,6 % pour l'identification des patients nécessitant une prise en charge rapide.

L'objectif primaire de santé publique annoncé est de permettre ce repérage efficace des patients nécessitant une évaluation et un traitement ultérieur par un rétinologue spécialiste et donc une réduction des coûts liés à la perte visuelle des patients atteints de rétinopathie sévère.

Une étude de vraie vie publiée en avril 2019 chez 1 616 patients a, par ailleurs, récemment montré que la spécificité et la sensibilité de ce dispositif sont meilleures comparativement à une méthode classique d'analyse en cas de RD dite "menaçant la vision"

## I L'Année ophtalmologique

(respectivement 97,8 %/100 %) qu'en cas de RD "au-delà de modérée" (95 %/79,4 %).

L'intérêt de ce dispositif est démontré dans le dépistage des stades tardifs de RD. Une des questions à se poser est clairement le diagnostic des formes très débutantes pour lesquelles il paraît moins efficient. Il s'agit ici d'une véritable question de santé publique et de l'enjeu politique porté au dépistage et à la prévention. Améliorer l'accessibilité au soin est en effet un enjeu primordial mais, en cas de généralisation de l'utilisation de ces dispositifs, il faudra sans doute ne pas perdre de vue l'intérêt de diagnostiquer les formes débutantes afin d'en prévenir leur évolution et l'équilibre du diabète, primordial chez ces patients pluripathologiques.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- ABRAMOFF MD, LAVIN PT, BIRCH M *et al.* Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *npj Digital Medicine*, 2018;1:39;doi:10.1038/s41746-018-0040-6.
- VERBRAAK FD, ABRAMOFF MD, BAUSCH GC *et al.* Diagnostic accuracy of a device for the automated detection of diabetic retinopathy in a primary care setting. *Diabetes Care*. 2019;42:651-656.
- TREDER M, LAUERMANN JL, ETER N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:259-265.
- PRAHS P, RADECK V, MAYER C *et al.* OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:91-98.

### 2. Aide au diagnostic des pathologies rétinienne

Les systèmes d'IA paraissent très performants et étendus aux différents domaines de la médecine et de

l'ophtalmologie. Ils présentent un spectre large : dépistage, télé-médecine, aide à l'ophtalmologiste dans par exemple la rétinopathie du prématuré. Des algorithmes ont également été mis en place, comme dans le glaucome, pour détecter la neuropathie glaucomeuse sur des clichés du fond d'œil ou pour dépister les déficits glaucomeux débutants sur des champs visuels.

Peater Keane a présenté, pour la première fois à EURETINA, une évaluation d'un prototype d'OCT en intelligence artificielle développé par le *Moorfield Eye Hospital* et la société DeepMind. L'article a été publié en septembre 2018 dans *Nature Medicine* et repris dans de nombreux quotidiens et hebdomadaires non médicaux. Ces équipes ont développé des algorithmes "d'apprentissage profond" ou *deep learning* dans le but de proposer un diagnostic et un délai de prise en charge dans les pathologies rétinienne. Une base de données de segmentations, de diagnostics correspondants et de délais recommandés de prise en charge est enregistrée par l'appareil. Plus de 14 800 *mapping* et 8 diagnostics possibles ont été intégrés : normal, néovaisseau choroïdien, œdème maculaire, trou maculaire complet, trou lamellaire maculaire, chorioretinopathie séreuse centrale, traction vitréo-maculaire et atrophie géographique. Le diagnostic est posé par l'appareil sous forme de pourcentage (probabilité que le diagnostic soit celui-là) et classé ensuite en urgent/semi-urgent/non urgent/surveillance. L'analyse des segmentations automatiques des images prend en compte 15 facteurs différents. Cette analyse a été comparée à celle faite par l'homme. Le taux d'erreur semble identique à celui d'experts rétiniens ayant plus de 12 ans d'expérience.

Pour conclure ce paragraphe, une des réflexions aujourd'hui est probablement l'estimation de la limite de cette technologie quand elle est comparée à l'expérience médicale, celle qui nous permet, grâce à l'analyse multimodale,

à l'échange entre praticiens, au fait d'avoir vu un jour une pathologie rare, un "mouton à cinq pattes". Tout cela est pour l'instant bien loin d'être remplacé par l'IA même si cette avancée est indéniablement extraordinaire. L'ordinateur ne saura jamais que ce nous lui apprenons... Cela incite à la réflexion.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- LI Z, HE Y, KEEL S *et al.* Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology*, 2018;125:1199-1206.
- DE FAUW J, LEDSAM JR, ROMERA-PAREDES B *et al.* Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*, 2018;24:1342-1350.

### Les nouveaux acronymes en pathologie rétinienne, exemple des PEVAC

#### S. MREJEN

Lors de l'article "Quoi de neuf en rétine?" l'année dernière, nous vous avons parlé du syndrome de pachy-choroïde péripapillaire ou PPS. Ces dernières années ont, en effet, été marquées par l'apparition de nouveaux acronymes en pathologie rétinienne. Dans le cadre notamment des pathologies vasculaires, ont été décrites la PAMM (*paracentral acute middle maculopathy*) et la PEVAC (*perifoveal exudative vascular anomalous complex*). Cette année, nous vous parlerons donc de cette dernière.

#### PEVAC

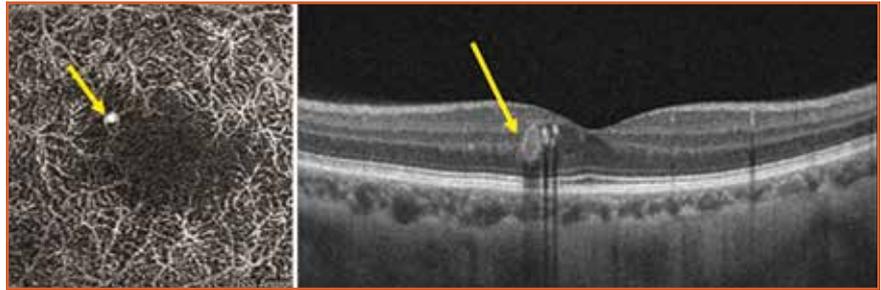
En 2011, Querques *et al.* rapportaient 2 cas d'une nouvelle entité appelée PEVAC. Un peu plus tard, en 2017, une étude multicentrique de B. Freund, L. Yannuzzi et E. Souied présente 15 yeux. Il s'agit donc d'un microanévrisme isolé unilatéral qui peut se compliquer d'exsudats lipidiques, de kystes intra-rétiniens et d'hémorragies. C'est un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé des causes systémiques

d'anomalies vasculaires, en particulier le diabète et l'hypertension artérielle, ainsi que des causes locales telles que des occlusions veinulaires de drainage maculaire, des télangiectasies maculaires de type 1 unilatérales ou encore une anastomose rétino-choroïdienne ou RAP (*retinal angiomatous proliferation*).

L'anomalie vasculaire est strictement localisée au niveau maculaire et l'examen rétinien périphérique est normal, ce qui sera confirmé sur l'angiographie à la fluorescéine. Sur cette angiographie, le microanévrisme est hyperfluorescent aux temps précoces, avec diffusion modérée aux temps tardifs. Sur l'OCT-b-scan structurel, le microanévrisme apparaît comme une lésion ronde à paroi hyperreflective et lumière hyporeflective. Les complications à type d'exsudats lipidiques ou de kystes intrarétiniens peuvent aussi être mis en évidence sur l'OCT structurel (**fig. 2**).

En 2018, nous avons rapporté une série concernant nos 8 patients pris en charge au CIL (Mrején-Uretsky, *Retina*, 2018). L'âge moyen des patients était de 68 ans (de 45 à 84 ans). 5 patients avaient été diagnostiqués initialement comme syndrome d'Irvin-Gass (1 cas), télangiectasies maculaires de type 1 (1 cas) et RAP (3 cas). L'anomalie vasculaire anévrysmale était localisée soit au niveau du réseau capillaire rétinien superficiel, soit du réseau profond dans 2 cas, soit visualisée au niveau des 2 plexi sur l'OCT-angiographie. Sur l'OCT-angiographie, une raréfaction capillaire pouvait être visualisée autour du microanévrisme dans 6 cas sur 8. Dans 2 cas sur les 8, l'exsudation a pu être résolue de façon prolongée après photocoagulation focale au laser thermique dans 1 cas accessible et répondeur après 13 IVT d'anti-VEGF dans 1 cas. La réponse de l'exsudation aux IVT d'anti-VEGF est inconstante dans cette entité.

Le PEVAC est une nouvelle entité assez rare à identifier grâce au bilan d'imagerie par OCT, OCT-angiographie et angio-



**Fig. 2** : PEVAC en OCT-A et OCT-B-Scan. D'après *Retina*, 2018.

graphie à la fluorescéine, et à distinguer des anastomoses rétinochoroïdiennes liées à la DMLA car la prise en charge et le pronostic visuel sont différents.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

- QUERQUES G, KUHN D, MASSAMBA N *et al.* Perifoveal exudative vascular anomalous complex. *J Fr Ophthalmol*, 2011;34:559.e1-4.
- MREJEN-URETSKY S, LE HM, NGHIEM-BUFFET S *et al.* Insights into perifoveal exudative vascular anomalous complex. *Retina*, 2018 [Epub ahead of print].

#### La thérapie génique, une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge de l'amaurose congénitale de Leber associée à la mutation du gène *RPE65*

**P.-O. BARALE**

L'amaurose congénitale de Leber (LCA) est une maladie rare autosomique récessive due au développement anormal des cellules photoréceptrices. 11 types de LCA sont décrits en raison de l'implication de plusieurs gènes. La mutation bi-allélique du gène *RPE65* est impliquée dans la rétinite pigmentaire (RP-20) et la LCA de type 2. La thérapie génique dans la LCA 2 a été décrite pour la première fois en 2008.

Le gène *RPE65* code pour la protéine *RPE65*, une isomérase présente dans la couche d'épithélium pigmentaire rétinien (RPE). L'âge d'apparition des

dystrophies rétiniennes associées à la mutation *RPE65* bi-allélique est variable et peut aller de l'enfance à l'âge adulte. La nyctalopie et les signaux scotopiques plats ou sévèrement réduits sur l'électrorétinogramme (ERG) sont des symptômes qui persistent quel que soit l'âge d'apparition. Les signes et symptômes qui se manifestent à des âges différents sont les suivants : nystagmus et défaut de fixation et de suivi, qui sont souvent observés à des âges plus précoces, et perte de champ périphérique, plus généralement détectée plus tardivement. La cécité nocturne est observée dans les formes précoces et tardives de la maladie, en raison de la perte de fonctionnalité des bâtonnets.

La thérapie génique utilisée dans cette pathologie et très récemment commercialisée est le Luxturna (voretigène neparvovec). Le voretigène neparvovec est un vecteur destiné au transfert de matériel génétique, qui utilise la capside d'un vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) comme véhicule pour délivrer l'ADNc de la protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (hRPE65) au niveau de la rétine. Luxturna est dérivé d'un AAV présent naturellement et largement chez l'homme, par des techniques de recombinaison génétique. Le 19 décembre 2017, la FDA a approuvé la commercialisation de cette molécule aux États-Unis. L'AMM européenne a été obtenue le 22 novembre 2018 et, le 5 décembre 2018, la 1<sup>re</sup> patiente a été traitée hors-US au CHNO des Quinze-Vingt dans le service du Pr Sahel.

Après vitrectomie 3 voies et réalisation du décollement postérieur du vitré, l'injection de Luxturna se fait dans l'espace sous-rétinien et est suivie d'un échange fluide-air. La quantification des modifications de performance dans l'étude publiée en 2017 était évaluée de la façon suivante : chaque ambiance lumineuse pour laquelle le patient réussissait avec succès un parcours défini avait un score attribué. Le score plus élevé réalisé était pris en compte par apport à l'évaluation initiale. À 1 an, le changement de score moyen bilatéral était de 1,8 (SD 1,1) dans le groupe traité *versus* 0,2 (1,0) dans le groupe contrôle ( $p = 0,0013$ ).

En France, chez la première patiente traitée aux CHNO des Quinze-Vingt, il a été retrouvé une amélioration notable de la vision scotopique dès la première semaine suivant le traitement du premier œil, une meilleure stabilité de la fixation permettant une amélioration marquée de son champ visuel monoculaire et binoculaire, et une amélioration des scores d'acuité visuelle. L'inconvénient majeur de ce traitement est aujourd'hui son prix, d'environ 700 000 euros pour les deux yeux.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

- RUSSELL S, BENNETT J, WELLMAN JA *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860.
- LLOYD A, PIGLOWSKA N, CIULLA T *et al.* Estimation of impact of RPE65-mediated inherited retinal disease on quality of life and the potential benefits of gene therapy. *Br J Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
- MORIMURA K, FISHMAN GA, GROVER SA *et al.* Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998;95:3088-3093.
- THOMPSON DA, GYÜRÜS P, FLEISCHER LL *et al.* Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:4293-4299.