

I Revues générales

Peut-on faire de la rétine médicale sans l'angiographie à la fluorescéine ?

RÉSUMÉ : L'angiographie à la fluorescéine est un examen clé dans la détection et le suivi des pathologies rétiniennes, mais certaines techniques d'imagerie rétinienne prennent une place de plus en plus importante en rétine médicale.

L'utilisation de l'OCT dans le suivi de la DMLA a réduit l'utilisation de l'angiographie à la fluorescéine, mais l'angiographie doit être réalisée en cas de doute diagnostique ou de mauvaise réponse au traitement anti-angiogénique. Les clichés en autofluorescence sont non invasifs et apportent des informations non négligeables dans les dystrophies maculaires et la DMLA, ainsi que dans l'analyse des lésions calcifiées. L'angiographie ICG complète l'angiographie à la fluorescéine et est indispensable dans le diagnostic de la vasculopathie polypoïdale idiopathique et des néovaisseaux choroidiens occultes. Enfin, l'OCT-angiographie est une technique d'avenir qui permet d'étudier la microcirculation rétinienne et choroidienne tout en s'affranchissant de l'injection du colorant, mais son interprétation reste difficile dans certains cas et elle ne permet pas l'analyse de la rétine périphérique.

Ces techniques d'imagerie restent pour l'instant complémentaires de l'angiographie à la fluorescéine – qui reste un *gold standard* en rétine médicale – et s'inscrivent dans une démarche d'imagerie multimodale.



N. STOLWY¹, F. MATONTI²

¹ Service d'Ophtalmologie, Hôpital Nord, MARSEILLE,

² Centre Monticelli-Paradis, MARSEILLE.

L'angiographie à la fluorescéine a été développée dans les années 1960 et permet d'étudier la dynamique circulatoire et l'imprégnation ou la diffusion du colorant dans les tissus oculaires. Elle est devenue au fil du temps un examen indispensable au diagnostic et au suivi de nombreuses pathologies rétiniennes, et est à l'heure actuelle un examen de référence en rétine médicale.

Cependant, certaines techniques d'imagerie rétinienne, récentes ou plus anciennes, jouent également un rôle clé dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces pathologies, et tendraient à remplacer l'angiographie à la fluorescéine. Quels sont ces examens ? Dans quelles indications sont-ils utiles et peut-on, à l'heure actuelle, se passer

de l'angiographie à la fluorescéine quand on fait de la rétine médicale ?

Intérêts et limites de l'angiographie à la fluorescéine

La fluorescence repose sur l'émission lumineuse provoquée par l'excitation d'une molécule (fluorescéine ou vert d'indocyanine). Lorsqu'elle est excitée par la lumière bleue (488 nm) grâce à un filtre bleu (rétinographes classiques) ou bien un laser bleu (rétinographes à balayage laser SLO), le spectre d'émission de la fluorescéine se situe dans le jaune-vert (530 nm) et ne passe pas l'épithélium pigmentaire ni le pigment xanthophylle central. Cette lumière verte émise par les molécules de fluorescéine est ensuite captée par l'optique de la

caméra. Du fait de son faible poids moléculaire, la fluorescéine est très diffusible à travers les vaisseaux. L'angiographie à la fluorescéine permettra donc d'analyser particulièrement les troubles vasculaires rétiens.

L'aspect dynamique de cet examen est essentiel et repose sur l'analyse des temps de remplissage. L'hyperfluorescence peut être due à une diffusion (œdème maculaire, œdème papillaire, néovaisseaux), un *staining*, un effet fenêtré (atrophie), un *pooling* ou accumulation de fluorescéine dans un espace clos (détachement séreux rétinien (DSR), décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP), logettes d'œdème). Une hypofluorescence peut être observée en cas de non perfusion rétinienne (zone ischémique) ou d'effet masque (hémorragies, exsudats).

Son utilisation est large en rétine médicale et va des pathologies fréquentes comme la DMLA, le diabète, les OVR (occlusions veineuses rétiennes) ou la CRSC (choriorétinite séreuse centrale), mais aussi aux pathologies plus rares comme les dystrophies maculaires héréditaires, les pathologies inflammatoires et tumorales. Cette diversité d'utilisation en fait un examen clé dans le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies.

Cependant, il existe des limites à son utilisation. D'une part, l'examen est rendu difficile voire impossible par la présence de troubles des milieux comme une cataracte ou une hémorragie intravitréenne. Ensuite, le risque d'allergie doit toujours être anticipé et expliqué au patient : une hypersensibilité sévère survient dans 1/1 900 cas et conduit au décès dans 1/220 000 cas [1]. La présence dans la salle d'examen d'adrénaline et d'un chariot de réanimation est indispensable. Enfin, l'utilisation de fluorescéine doit être évitée chez la femme enceinte en l'absence de données rapportées. Et elle doit être injectée à demi-dose chez le patient insuffisant rénal.

Quels examens tendent à remplacer l'angiographie à la fluorescéine ? Pour quelles indications ?

1. Tomographie en cohérence optique (OCT)

Mise en place dans les années 1990, l'imagerie OCT en domaine spectral (OCT-SD), basée sur le principe de l'interférométrie, analyse le spectre du signal de la lumière infrarouge réfléchi [2]. Elle rend possible l'analyse structurale fine de la rétine, en particulier de la macula, et est donc devenue essentielle dans le diagnostic et le suivi des pathologies maculaires. Elle permet de détecter des néovaisseaux choroïdiens liés à la DMLA avec une bonne sensibilité, mais qui reste inférieure à celle de l'angiographie à la fluorescéine dans cette indication [3, 4].

C'est pourquoi il reste recommandé de pratiquer une angiographie à la fluorescéine en cas de suspicion de néovaisseaux choroïdiens non mis en évidence à l'OCT, ou encore en cas de doute avec un diagnostic différentiel. Une fois le diagnostic de certitude établi, le suivi

des DMLA peut se réaliser grâce à l'OCT seul, qui permet de manière objective et reproductible de détecter précocement l'activité des néovaisseaux choroïdiens par la visualisation de DSR ou d'œdème maculaire cystoïde, ou d'une modification de la taille des DEP.

Au cours du suivi, la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine n'est pas indispensable sauf en cas d'évolution atypique de la DMLA, de non réponse au traitement, auquel cas cet examen devra être renouvelé et complété par une angiographie au vert d'indocyanine. Par ailleurs, l'OCT est l'examen clé dans le diagnostic et le suivi des trous maculaires et des syndromes de traction vitéo-maculaires, dans lesquels l'angiographie ne présente aucun intérêt.

Le mode EDI (*Enhanced Depth Imaging*) offre un traitement améliorant le signal des couches choroïdiennes et peut être utile dans le diagnostic de DMLA ou de CRSC. L'association d'une imagerie OCT avec un OCT en mode EDI permet de diagnostiquer une CRSC, sans avoir forcément recours à l'angiographie à la fluorescéine et ICG (**fig. 1**). L'angiographie à la fluorescéine

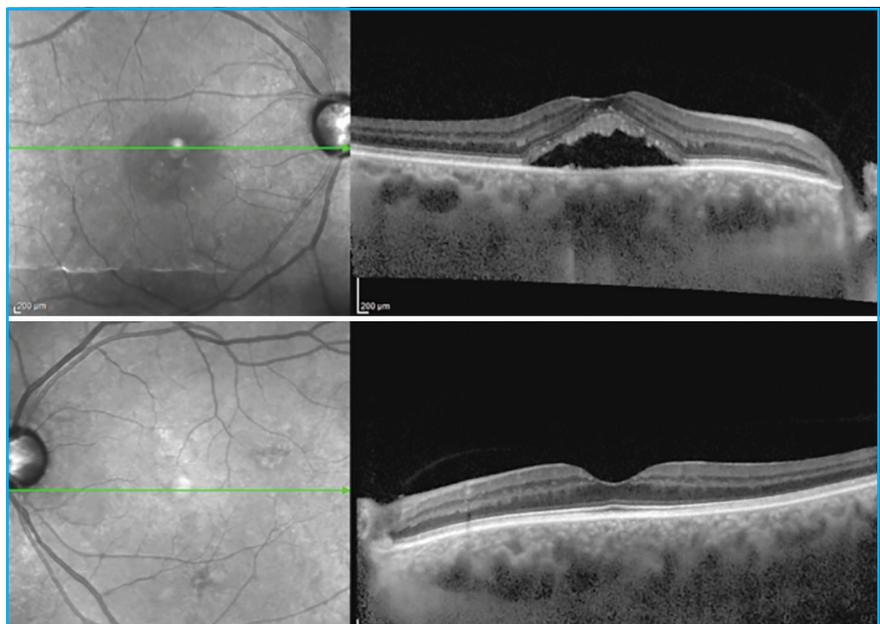


Fig. 1 : CRSC de l'œil droit. L'imagerie OCT-EDI montre un DSR rétrofovolaire et une pachychoïde.

Revue générale

est utile en cas de suspicion de néovaisseaux choroïdiens qui peuvent compliquer les CRSC chroniques, tandis que l'angiographie ICG n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique ou pour guider un éventuel traitement par thérapie photodynamique, ou de doute sur la présence de polypes associés.

2. Clichés en autofluorescence

L'imagerie en autofluorescence est un examen non invasif, rapide et non opérateur-dépendant, qui repose sur les propriétés d'autofluorescence de la lipofuscine, produit de dégradation des articles externes des photorécepteurs phagocytés, et présente dans l'épithélium pigmentaire. Dans certains cas, il y a formation et accumulation de lipofuscine, ce qui conduit à une dégénérescence des photorécepteurs.

Ainsi, l'analyse de la distribution de la lipofuscine grâce à l'analyse de l'autofluorescence rétinienne apporte des informations précises sur l'origine et l'évolution de certaines pathologies rétinienne : atrophie de l'EP, maladie de Stargardt (**fig. 2**), *fundus flavimaculatus*, maladie de Best et DMLA. Elle permet aussi de visualiser les lésions calcifiées comme les druses de la papille, les druses calcifiés et les ostéomes.

3. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

Cet examen impose l'utilisation d'un filtre infrarouge. L'ICG ne permet pas la détection des détails de taille inférieure à 50 µm (contre 5 µm pour la fluorescéine) et est peu diffusible. Il offrira donc une bonne visibilité des vaisseaux choroïdiens. L'intérêt de l'angiographie ICG est indiscutable dans le diagnostic de la vasculopathie polypoidale choroïdienne [5-7] et pour certains néovaisseaux choroïdiens occultes [6]. La vasculopathie polypoidale choroïdienne a une évolution plus défavorable que la DMLA, répond moins bien aux thérapies anti-angiogéniques et peut nécessiter un

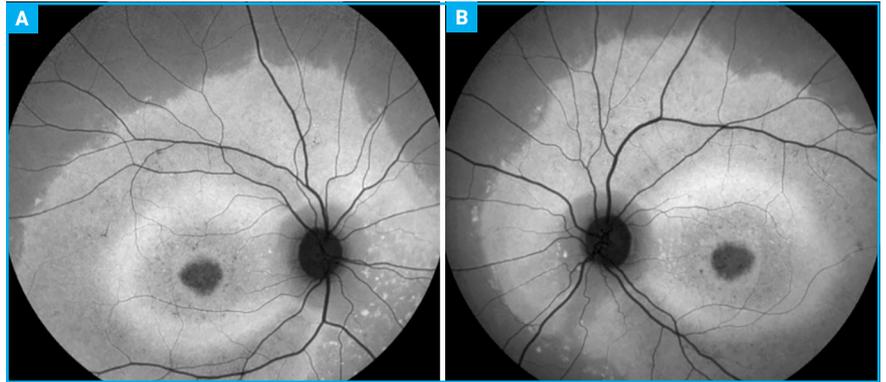


Fig. 2 : Clichés en autofluorescence d'un enfant de 10 ans, adressé pour baisse d'acuité visuelle bilatérale profonde en faveur du diagnostic de maladie de Stargardt: hypoautofluorescence fovéolaire bilatérale élargie et irrégulière correspondant à une zone d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP), couronne hyperautofluorescente correspondant à une richesse de l'EP en lipofuscine réalisant une maculopathie en œil de bœuf, taches flavimaculées hyperautofluorescentes en inféro-nasal de la papille, hypoautofluorescence périphérique relative.

traitement complémentaire par thérapie photodynamique. Ainsi, devant toute DMLA évoluant de manière atypique, ce diagnostic doit être suspecté et une angiographie ICG doit être réalisée.

De plus, l'angiographie ICG peut compléter avantageusement l'angiographie à la fluorescéine dans certaines pathologies telles que la CRSC, les vascularites rétinienne, les macroanévrismes, les

lésions maculaires associées aux stries angioïdes, les pathologies tumorales et les pathologies inflammatoires : les syndromes des taches blanches (MEWDS, AMPPE, etc.), les granulomatoses (**fig. 3**), le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la rétinopathie de Birdshot [6, 8].

Elle peut être extrêmement utile pour diagnostiquer les néovaisseaux de type 3 de la DMLA ou ACR (anastomoses

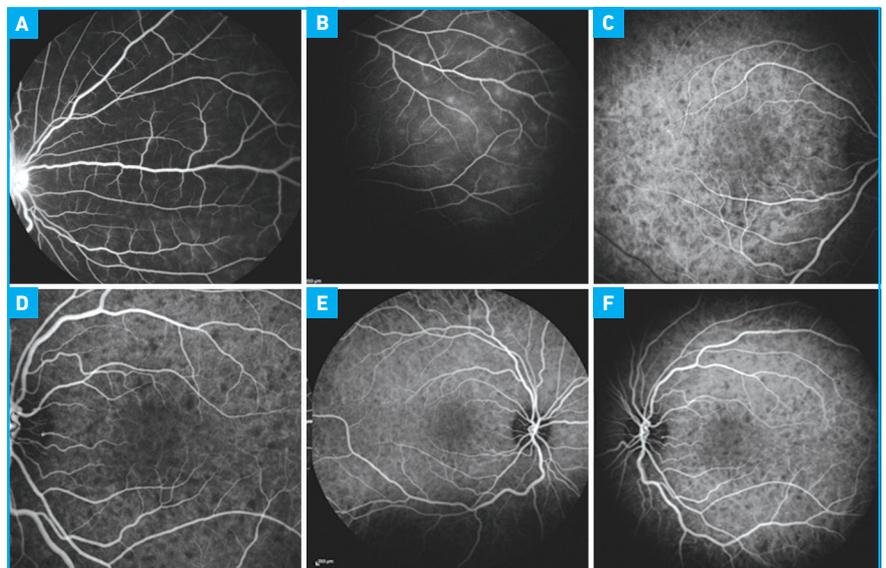


Fig. 3 : Panuvéite granulomateuse bilatérale non-synéchiante non-hypertensive révélant une sarcoïdose chez une patiente de 15 ans. L'angiographie à la fluorescéine (A, B) révèle des lésions de capillaropathies périphériques et une papillite. L'angiographie ICG montre des lésions nummulaires hypofluorescentes aux temps précoces (C, D), persistant aux temps intermédiaires (E, F), et confirmant la présence de granulomes choroïdiens.

choriorétiniennes), ou encore appelés RAP (*retinal angiomatous proliferation*)[9], qui ont un pronostic plus sombre que les autres formes de DMLA et répondent moins bien aux thérapies anti-angiogéniques. Il est important de noter que le risque d'allergie est très rare avec l'utilisation du vert d'indocyanine, contrairement à la fluorescéine.

4. OCT-angiographie

L'OCT-angiographie (OCT-A) est une nouvelle technique d'imagerie et une véritable révolution en rétine médicale. Elle permet d'obtenir des images du réseau vasculaire sans injection de colorant. Des images transversales de la rétine (B-scans) sont obtenues à des temps différents et les modifications survenues entre un temps t1 et un temps t2 correspondent aux éléments en mouvement, c'est-à-dire les hématies.

Une reconstruction 3D permet ensuite d'obtenir une image "en face" (C-scan). Cet examen permet ainsi l'analyse rapide et non invasive de la microcirculation rétinienne et choroïdienne. L'acquisition de l'image peut se faire au niveau du plexus capillaire superficiel (**fig. 4C et E**) ou du plexus capillaire profond (**fig. 4D et F**), ce qui n'est pas possible avec l'angiographie à la fluorescéine.

L'OCT-A est utile dans le diagnostic, le suivi et le dépistage des récurrences des néovaisseaux choroïdiens, dans l'évaluation de la perfusion maculaire en particulier dans les OVR et le diabète, dans l'analyse de la vascularisation péri-papillaire (myopie forte [10], glaucome à pression normale [11, 12], neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) [13]), dans le dépistage de lésions vasculaires infra-cliniques, et en cas de contre-indications à l'angiographie à la fluorescéine. Plus récemment, elle a aussi montré son intérêt dans la détection des télangiectasies maculaires de type 1 [14] et de type 2 [15], ou encore des tumeurs choroïdiennes comme l'hémangiome choroïdien [16].

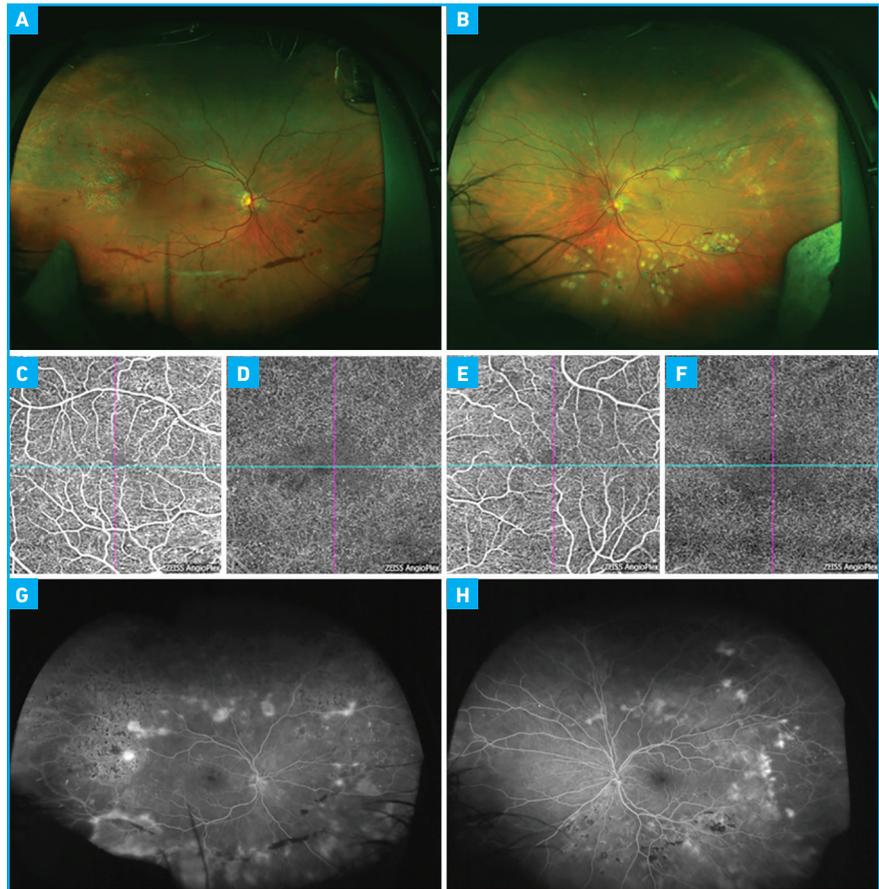


Fig. 4 : Rétinopathie diabétique proliférante bilatérale: rétinophotographie grand champ de l'œil droit (A) et de l'œil gauche (B), OCT-A au niveau du plexus capillaire superficiel de l'œil droit (C) et de l'œil gauche (E) et du plexus capillaire profond de l'œil droit (D) et de l'œil gauche (F), angiographie à la fluorescéine grand champ de l'œil droit (G) et de l'œil gauche (H). L'angiographie montre des microanévrismes, des néovaisseaux rétiens, des zones de non-perfusion rétinienne avec des zones traitées par photocoagulation. L'OCT-A montre une désorganisation vasculaire mais ne met pas en évidence les lésions anévrismales présentes (remerciements Dr Conrath, Centre Monticelli-Paradis).

Sa sensibilité et sa spécificité dans la détection de néovaisseaux choroïdiens liés à la DMLA par rapport à l'angiographie à la fluorescéine avec ou sans ICG est bonne [5] et son utilisation est de plus en plus courante en pratique clinique.

Cependant, elle reste difficile dans certains cas comme les hémorragies sous-rétiniennes ou les DEP de taille importante (**fig. 5**). Sa sensibilité est également moins bonne dans les néovaisseaux choroïdiens de type 1 du fait de la difficulté de visualisation sous la couche de l'épithélium pigmentaire. Pour toutes ces raisons, l'OCT-A est encore réalisée conjointement avec l'angiographie en pratique clinique.

L'OCT-angiographie présente plusieurs limites. Elle peut présenter des artefacts de mouvements rendant difficile son interprétation. Du fait de défauts de mesures, l'OCT-A met mal en évidence les lésions à haut débit vasculaire ou à débit turbulent comme les hémangioblastomes rétiens du Von Hippel-Lindau, les microanévrismes (**fig. 4**) et les macroanévrismes, ainsi que les lésions à faible débit vasculaire qu'elle détectera comme une absence de vascularisation, même si la vascularisation est en réalité présente. De plus, son champ d'acquisition est strictement limité à la macula et ne permet pas l'analyse de la périphérie rétinienne.

Revue générale

POINTS FORTS

- L'OCT maculaire est indispensable dans le diagnostic et le suivi des pathologies maculaires, dont la DMLA, mais l'angiographie à la fluorescéine garde un rôle clé en cas de mauvaise réponse au traitement.
- L'angiographie à la fluorescéine permet l'analyse de la rétine périphérique, notamment dans le diabète et l'OVCR.
- Associée à l'angiographie au vert d'indocyanine, l'angiographie à la fluorescéine permet le diagnostic des pathologies chorioretiniennes inflammatoires et tumorales, des néovaisseaux choroïdiens et de la vasculopathie polypoïdale choroïdienne.
- Les clichés en autofluorescence permettent le diagnostic des lésions calcifiées et le suivi des lésions atrophiques rétinienne.
- L'OCT-angiographie apporte des informations sur le réseau vasculaire sans injection de colorant. Elle est utilisée pour l'instant en combinaison avec les autres techniques d'imagerie rétinienne.

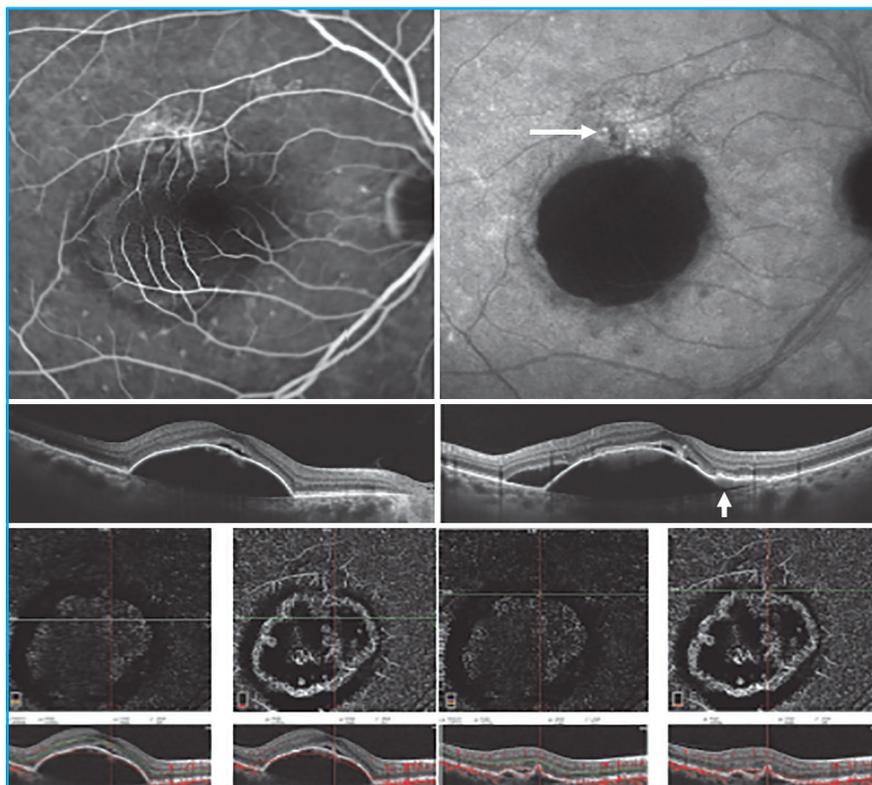


Fig. 5 : Dans ce cas rapporté par Nikolopoulou *et al.* [5], le néovaisseau est visible en angiographie à la fluorescéine (hyperfluorescence en supérieur de l'hypofluorescence centrale), et en angiographie au vert d'indocyanine (hyperfluorescence), mais pas en OCT-A du fait de l'important DEP masquant la plaque néovasculaire (flèche blanche).

Ceci explique que, dans certaines situations nécessitant une analyse fine de la périphérie rétinienne comme la rétinopathie diabétique (**fig. 4**) et l'OVCR, l'angiographie à la fluorescéine reste l'examen de choix, et ce d'autant plus depuis l'arrivée de l'angiographie grand champ (**fig. 4**). C'est l'angiographie à la fluorescéine qui guide la prise en charge thérapeutique dans ces pathologies en posant l'indication ou non d'un traitement par panphotocoagulation de la rétine.

Conclusion

L'angiographie à la fluorescéine reste un examen clé en rétine médicale. Malgré le progrès de l'OCT et l'apparition de l'OCT-angiographie, l'angiographie à la fluorescéine permet de trancher dans de nombreuses situations de doute diagnostique et c'est le meilleur examen pour analyser la rétine périphérique. Les clichés en autofluorescence et l'angiographie ICG sont nécessaires en complément de l'angiographie à la fluorescéine dans de nombreux cas, mais ne permettent pas de s'en affranchir.

À l'heure actuelle, il est donc nécessaire de combiner plusieurs de ces techniques d'imagerie en fonction de la situation clinique pour une prise en charge optimale du patient et de sa pathologie rétinienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. YANNUZZI LA, ROHRER KT, TINDEL LJ *et al.* Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, 1986;93:611-617.
2. HAOUCHINE B, GAUDRIC A. Technique et interprétation de l'«optical coherence tomography». *EMC, Ophtalmologie*, 21-045-A-15, 2008.
3. DO DV. Detection of new-onset choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013;24:244-247.

4. MATHEW R, PEFKIANAKI M, KOPSACHILIS N *et al.* Correlation of fundus fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in identification of membrane subtypes in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2014;231:153-159.
5. NIKOLOPOULOU E, LORUSSO M, MICELLI FERRARI L *et al.* Optical coherence tomography angiography versus dye angiography in age-related macular degeneration: sensitivity and specificity analysis. *BioMed Res Int*, 2018;2018:6724818.
6. STANGA PE, LIM JI, HAMILTON P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology*, 2003;110:15-21; quiz 22-23.
7. KOH AHC, EXPERT PCV PANEL, CHEN LJ *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina*, 2013;33:686-716.
8. GESS AJ, FUNG AE, RODRIGUEZ JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*, 2011;26:225-233.
9. YANNUZZI LA, NEGRÃO S, IIDA T *et al.* Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*, 2001;21:416-434.
10. SHIN JW, KWON J, LEE J *et al.* Relationship between vessel density and visual field sensitivity in glaucomatous eyes with high myopia. *Br J Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
11. VAN MELKEBEKE L, BARBOSA-BREDA J, HUYGENS M *et al.* Optical coherence tomography angiography in glaucoma: a review. *Ophthalmic Res*, 2018;1-13.
12. AKAGI T, IIDA Y, NAKANISHI H *et al.* Microvascular density in glaucomatous eyes with hemifield visual field defects: an optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol*, 2016;168:237-249.
13. AUGSTBURGER E, ZÉBOULON P, KEILANI C *et al.* Retinal and choroidal microvasculature in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an optical coherence tomography angiography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:870-877.
14. MATET A, DARUICH A, DIRANI A *et al.* Macular telangiectasia type 1: capillary density and microvascular abnormalities assessed by optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, 2016;167:18-30.
15. GAUDRIC A, KRIVOSIC V, TADAYONI R. Outer retina capillary invasion and ellipsoid zone loss in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2300-2306.
16. GENNAMO G, ROMANO MR, BREVE MA *et al.* Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye (Lond)*, 2017;31:906-915.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.