

Brèves

Patients Covid-19 : majoration de l'incidence des nodules cotonneux ?

LANDECHO MF, YUSTE JR, GÁNDARA E *et al.* COVID-19 retinal microangiopathy as an *in vivo* biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med*, 2020 [Online ahead of print].

Une publication dans la section “Correspondances” de la revue *The Lancet* du 12 mai dernier mettait en évidence des nodules cotonneux chez des patients atteints de Covid-19 [1]. Il s'agissait de 12 patients relativement jeunes (25 à 69 ans) avec une Covid-19 confirmée par PCR ou recherche d'anticorps, des syndromes respiratoires souvent bénins mais aucun symptôme visuel. Les auteurs brésiliens de cet article ont indiqué que 4 des 12 patients avaient présenté des nodules cotonneux et un cas clinique illustre le bref article.

Cette publication a fait aussitôt l'objet d'une réponse dans *Eye*, avec un article de deux pages signé par une dizaine d'éminents rétiniologues travaillant dans des villes différentes des États-Unis et réfutant les conclusions de l'article du *Lancet* [2]. Ces auteurs américains expliquent d'abord la fréquence des nodules cotonneux dans la population. Ces lésions font souvent l'objet d'une découverte systématique. Ils réinterprètent également les images du *Lancet*, montrant que les lésions du cas présenté dans l'article peuvent correspondre à des fibres myélinisées. Ils pointent l'absence d'angiographie à la

fluorescéine et l'absence de cliché infrarouge qui auraient contribué utilement au diagnostic.

L'histoire ne s'arrête pas là puisque fin juillet, une équipe espagnole publie une série de 27 patients récemment guéris d'une Covid-19 avec des nodules cotonneux dans 22 % des cas (6 patients) ! Les patients ont été examinés 14 jours après une hospitalisation. Ils avaient tous une sérologie positive pour le SARS-CoV-2 mais leurs prélèvements pharyngés étaient négatifs. Le diagnostic a été établi avec des clichés couleur, des coupes d'OCT-B et des images d'OCT-angiographie (fig. 1).

Le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de la carboxypeptidase liée à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) pour pénétrer dans les cellules. Ce récepteur ACE2 est largement exprimé dans de nombreux organes, y compris la rétine. L'éventualité de nodules cotonneux n'apparaît donc pas surprenante. Enfin, les accidents thromboemboliques cérébraux sont une complication majeure de la Covid-19.

Dans le contexte d'un diabète, d'une hypertension artérielle, les nodules cotonneux sont un marqueur de gravité de l'atteinte vasculaire. Ils sont associés à un risque accru d'accidents vasculaires. Les auteurs évoquent alors la possibilité d'utiliser la présence de nodules cotonneux repérés par un examen du fond d'œil pour argumenter l'intérêt d'un



Fig. 1 : Patiente de 45 ans présentant des nodules cotonneux (flèches). En OCT-B, on note un épaissement hyperréfléctif dans la couche des fibres (astérisques; d'après Landecho MF *et al.* *J Intern Med*, 2020).

Brèves

traitement antiagrégant plaquettaire chez les patients atteints de Covid-19.

Enfin, il est aussi cocasse de voir qu'une première publication brésilienne est réfutée rapidement par des auteurs américains pour que, quelques semaines plus tard, les données d'un article d'une équipe espagnole confirment, avec des images plus convaincantes, les notions initialement avancées.

BIBLIOGRAPHIE

- MARINHO PM, MARCOS AAA, ROMANO AC *et al.* Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*, 2020;395:1610.
- VAVVAS DG, SARRAF D, SADDA SR *et al.* Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent *Lancet* publication. *Eye*, 2020;1-2 [Online ahead of print].

Corrélations histologiques des images OCT de la macula

POLLREISZ A, NESCHI M, SLOAN KR *et al.* Atlas of human retinal pigment epithelium organelles significant for clinical imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020;61:13.

L'épithélium pigmentaire rétinien (EP) remplit des fonctions essentielles au maintien physiologique des photorécepteurs, la phagocytose des segments externes de ces photorécepteurs, le transport des nutriments et des caroténoïdes de la choriocapillaire vers la rétine neurosensorielle. Il sert enfin de soutien métabolique pour les cellules de Müller. L'EP est au centre de la pathogénie de nombreuses maladies rétinienne. La détection précoce des processus pathologiques de l'EP est essentielle dans de nombreuses maladies de la rétine.

L'EP n'est visualisé cliniquement qu'à travers ses organites, notamment les mélanosomes et la mélanolipofuscine pour la photographie couleur du fond d'œil, la lipofuscine et la mélanolipofuscine sur les clichés en autofluorescence, et tous ces éléments plus les mitochondries en OCT (**fig. 1**). La pigmentation de la choroïde est la principale source de variabilité de l'aspect du fond d'œil entre individus. Pour l'autofluorescence et l'OCT, les signaux provenant de l'épithélium pigmentaire de la rétine sont intenses et, en OCT, les organites de l'EP déterminent un effet d'ombrage lié à leur réflectivité intense. Au contraire, la dégénérescence et l'atrophie des cellules de l'EP impliquent une perte de cet ombrage (hypertransmission).

Les progrès de la technologie OCT ont permis une visualisation de l'EP qui n'était pas accessible auparavant. Bien que l'EP ne soit pas hyperréfléctif ni autofluorescent, les noyaux des cellules de l'EP influencent les images d'OCT parce que l'espace occupé par le noyau n'est pas disponible pour les autres organites.

Les auteurs de cet article publié en juillet dans *IOVS* ont analysé *post-mortem* la rétine d'un homme de 21 ans pour établir des corrélations entre les composants du cytoplasme des cellules de l'épithélium pigmentaire (mélanosomes, dépôts de lipofuscine-mélanolipofuscine, mitochondries, noyau) et les images d'OCT. Des mesures ont été réalisées sur les coupes en microscopie électronique (2 661 coupes à travers 17 cellules, **fig. 2**).

Les longueurs des mélanosomes, des dépôts de lipofuscine-mélanolipofuscine et des mitochondries étaient respectivement de $2\,305 \pm 528$, $1\,320 \pm 574$ et $1\,195 \pm 294$ nm. Le rapport entre le corps cellulaire et le volume du noyau était de $4,6 \pm 0,4$. Les dépôts de lipofuscine-mélanolipofuscine et les mitochondries représentaient respectivement 75 et 63 % du plan d'imagerie de la rétine. Au niveau de l'EP, parmi les sources d'hyperréfléctivité repérées en OCT, les dépôts de lipofuscine-mélanolipofuscine et les mitochondries sont les organites du

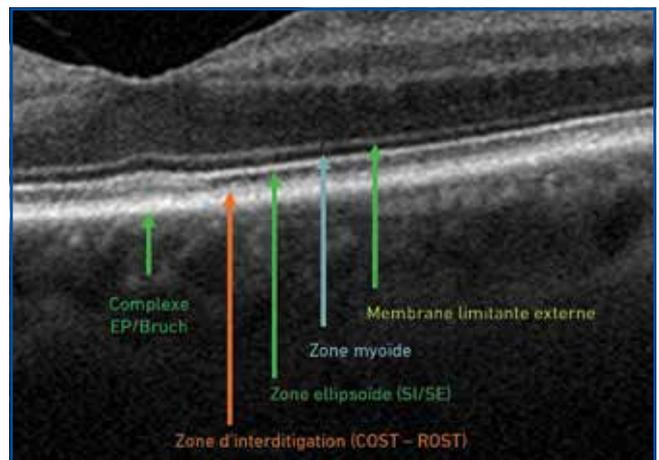


Fig. 1 : Les bandes hyperréfléctives à la partie externe de la rétine sur une coupe d'OCT-B. Sur cette image réalisée avec un Cirrus 5000 (Zeiss), on parvient à distinguer la zone d'interdigitation du complexe EP/membrane de Bruch (cliché TD).

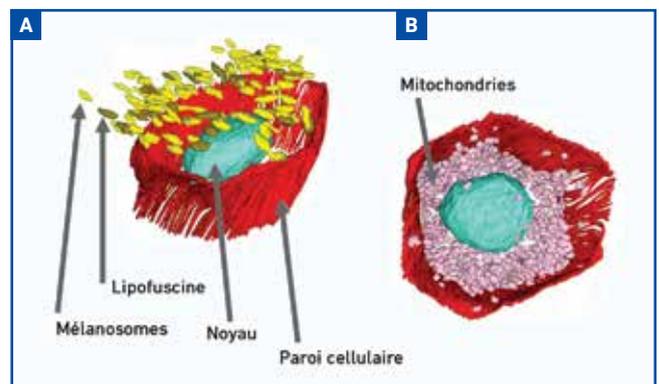


Fig. 2 : Dessin réalisé à partir des images en microscopie électronique. Les mélanosomes et les granules de lipofuscine sont accumulés à la partie supérieure des cellules de l'EP. Au contraire, les mitochondries sont repérées à la partie inférieure des cellules (d'après Pollreizs A *et al.* *IOVS*, 2020;61:13).

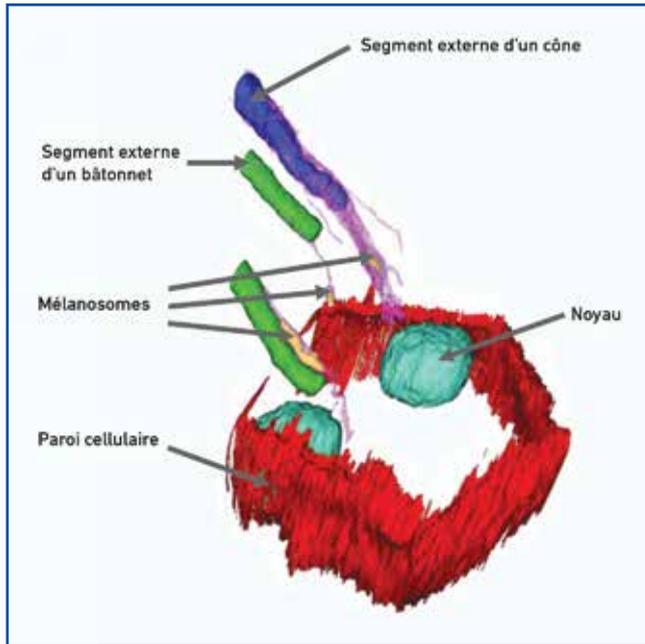


Fig. 3 : Dessin réalisé à partir des images en microscopie électronique. Des mélanosomes sont observés adjacents à l'extrémité des segments externes des photorécepteurs, dans la zone d'interdigitation avec les cellules de l'EP (d'après Pollreis A *et al.* *IOVS*, 2020;61:13).

corps cellulaire les plus réfléchissantes. Enfin, sur les coupes réalisées au niveau de la zone d'interdigitation de l'EP avec l'extrémité des segments externes des photorécepteurs (COST et ROST), on repère des mélanosomes (**fig. 3**).

Ces données ainsi que celles publiées précédemment par l'équipe de Christine Curcio [1-3] montrent que la plupart des mélanosomes sont à la partie apicale des cellules de l'EP. Les dépôts de lipofuscine-mélanolipofuscine qui se chevauchent et qui surmontent les paquets sous-jacents de mitochondries expliquent les multiples bandes hyperréfléctives dans les corps cellulaires.

Contrairement aux clichés sans préparation, aux images d'angiographie à la fluorescéine et même à l'autofluorescence, les images d'OCT sont des images artificielles, construites par ordinateur suivant des algorithmes de traitement des signaux. L'intégration de ces données dans l'interprétation des images actuellement disponibles est une première étape. Surtout, leur utilisation par les constructeurs permettra aussi d'affiner nos images, ce qui vise à améliorer le diagnostic des affections mettant en jeu l'EP.

BIBLIOGRAPHIE

1. RUDOLF M, VOGT SD, CURCIO CA *et al.* Histologic basis of variations in retinal pigment epithelium autofluorescence in eyes with geographic atrophy. *Ophthalmology*, 2013;120:821-828.
2. ACH T, TOLSTIK E, MESSINGER JD *et al.* Lipofuscin re-distribution and loss accompanied by cytoskeletal stress in retinal pigment epithelium of eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:3242-3252.
3. POLLREISZ A, MESSINGER JD, SLOAN KR *et al.* Visualizing melanosomes, lipofuscin, and melanolipofuscin in human retinal pigment epithelium using serial block face scanning electron microscopy. *Exp Eye Res*, 2018;166:131-139.



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.