

Brèves

Cellules souches et organoïdes : des modèles d'étude pour les maladies de la rétine

MUSTAFI D, BHARATHAN SP, CALDERON R *et al.* Human cellular models for retinal disease: from induced pluripotent stem cells to organoids. *Retina*, 2022;42:1829-1835.

Les affections dégénératives de la rétine sont une cause majeure de déficience visuelle. Ces pathologies vont des maladies aux étiologies multifactorielles, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), aux étiologies génétiques monogéniques impliquées dans la plupart des maladies rétinienne héréditaires. À l'heure actuelle, plus de 300 gènes codants [1] ont été reliés à ces pathologies héréditaires. Avec l'avènement de la thérapie génique pour la dystrophie rétinienne associée au gène *RPE65* [2], l'identification des variants génétiques spécifiques associés aux pathologies a pris un essor important. Les progrès de la technologie des cellules souches humaines peuvent désormais permettre le diagnostic moléculaire, la modélisation de la maladie et l'optimisation du traitement.

Cet article de revue de la littérature publié dans le dernier numéro de *Retina* fait le point sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes (CSP) et d'organoïdes rétinienne pour la modélisation de maladies rétinienne. Les auteurs examinent en particulier leur intérêt dans la recherche de gènes pathologiques comme pour le traitement des maladies rétinienne héréditaires.

Ces auteurs ont relevé un nombre croissant de recherches sur les maladies de la rétine utilisant des CSP humaines, ce qui contraste avec ce qui pouvait être observé lors de la décennie précédente, lorsque la plupart des recherches étaient effectuées sur des modèles animaux. L'avènement des CSP induites a

permis à la fois la génération de cultures de cellules humaines bidimensionnelles telles que l'épithélium pigmentaire (EP) et, plus récemment, la génération d'organoïdes rétinienne tridimensionnels qui reflètent mieux l'architecture laminaire multicellulaire de la rétine humaine (**fig. 1**).

Les techniques utilisant des CSP permettent de modéliser les maladies de la rétine humaine *in vitro*, notamment grâce à l'utilisation de CSP induites dérivées de patients (**fig. 1**). L'immunohistochimie peut permettre de mesurer l'expression des marqueurs cellulaires, tandis que la microscopie électronique 2D et la microscopie électronique à balayage 3D visent à étudier la rétine à l'échelon ultrastructurel. La technique de *patch-clamp* permet d'évaluer les caractéristiques électrophysiologiques fonctionnelles des cellules rétinienne [3].

Les auteurs concluent qu'à l'avenir, il sera possible d'utiliser une approche personnalisée dans laquelle le génotype unique d'un individu pourra être modélisé dans une culture bidimensionnelle ou des organoïdes tridimensionnels, puis restauré par une thérapie optimisée avant de traiter le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAIGER S, ROSSITER BJF, GREENBERG J *et al.* Data services and software for identifying genes and mutations causing retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998;39:S295.
2. MAGUIRE AM, RUSSELL S, WELLMAN JA *et al.* Efficacy, safety, and durability of voretigene neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: results of phase 1 and 3 trials. *Ophthalmology*, 2019;126:1273-1285.
3. TEULON J. Le patch-clamp en bref. https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2004/05/medsci2004205p550/medsci2004205p550.html

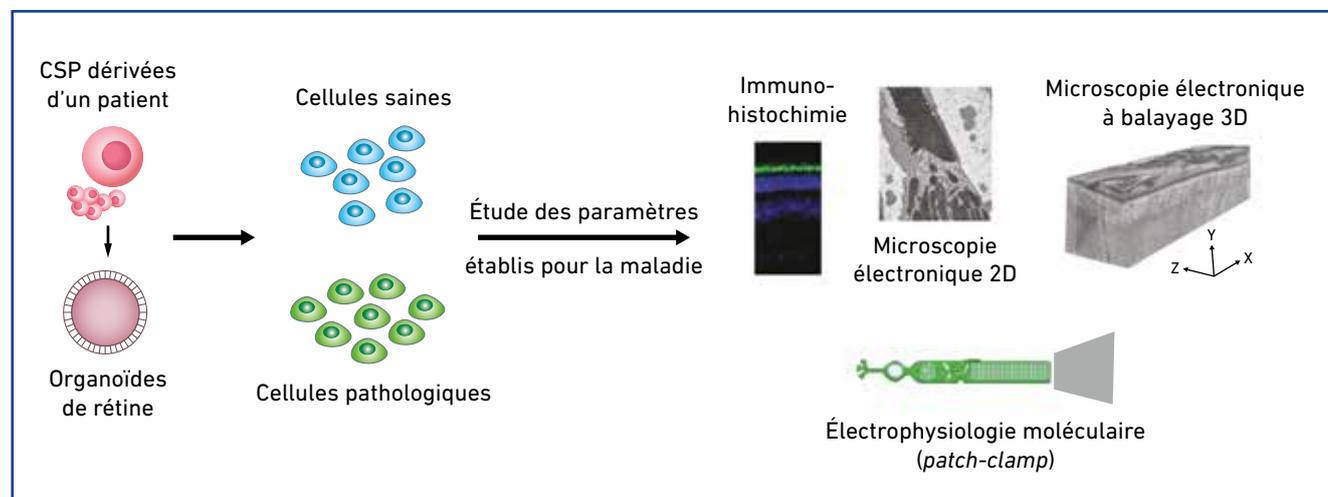


Fig. 1 : Les CPS dérivées de patients peuvent être différenciées à partir de sujets normaux, non affectés, et comparées à celles isolées de patients malades atteints de maladies rétinienne héréditaires. L'utilisation de la technologie des cellules souches permet d'examiner les conséquences structurelles et fonctionnelles de la maladie.

Brèves

Deux coupes OCT : le pronostic et le schéma de traitement

BOGUNOVIĆ H, MARES V, REITER GS *et al.* Predicting treat-and-extend outcomes and treatment intervals in neovascular age-related macular degeneration from retinal optical coherence tomography using artificial intelligence. *Front Med (Lausanne)*, 2022;9:958469.

Le schéma “*Treat and Extend*” (T & E) est souvent utilisé pour la prise en charge des néovaisseaux maculaires de la dégénérescence maculaire liée à l’âge (DMLA) parce qu’il permet de réduire le nombre de visites en optimisant celui des traitements [1]. Ce schéma s’est avéré aussi efficace que le rythme mensuel pour le maintien de l’acuité visuelle des patients traités pour des néovaisseaux maculaires de la DMLA [2]. Le caractère “proactif” du T & E implique cependant un risque de surtraitement, notamment chez les patients dont la réponse à l’anti-VEGF est très favorable.

Pour cette raison, il est utile de distinguer rapidement les bons répondeurs des autres patients pour adapter au mieux les intervalles de retraitement. L’étude TREND (*T&E regimen within the TReat and extEND*) [2] avait montré l’hétérogénéité de la réponse au traitement anti-VEGF, même dans une cohorte d’essai clinique où les critères d’inclusion et d’exclusion visent à obtenir un groupe de patients homogène. Dans cette étude, environ 18 % des patients avaient nécessité un traitement mensuel intensif et, au contraire, 22 % avaient vu leur intervalle de retraitement continuellement prolongé, les injections initiales ayant permis de résoudre totalement les phénomènes exsudatifs. Pour les 60 % de patients restants, le schéma de traitement avait été individualisé en fonction de l’évolution fonctionnelle et anatomique [2].

Dans l’étude publiée en août dernier par l’équipe de Ursula Schmidt-Erfurth, les auteurs ont utilisé un modèle d’intelligence artificielle (IA) intégrant des données fonctionnelles (acuité) et surtout anatomiques (OCT) recueillies lors du bilan initial puis 4 semaines après la première injection de ranibizumab pour prédire les résultats visuels et surtout estimer la durée nécessaire des futurs intervalles de retraitement évalués pendant 1 an.

Les données de 228 patients avec des néovaisseaux maculaires de la DMLA, naïfs de tout traitement, ont été analysées. Les images d’OCT maculaire (**fig. 2**) initiales et à 4 semaines ont été traitées pour repérer les éléments suivants : fluides intrarétiniens (FIR) et sous-rétiniens (DSR), décollement de l’épithélium pigmentaire (DEP), hyperréflexivités en foci (HRF), épaisseur de la couche des photorécepteurs (PR). Ces caractéristiques OCT, des informations cliniques et démographiques ont permis de créer des modèles prédictifs pour les résultats et les intervalles de retraitement par apprentissage automatique (*machine learning*).

Deux groupes de patients ont pu être distingués suivant leur réponse au traitement et la longueur de l’intervalle entre les injections qui pouvait être obtenu. Les patients du premier groupe (55 %) ont atteint et maintenu des intervalles de traitement longs (8, 10, 12 semaines) pendant toute la durée du suivi. Les patients du second groupe (45 %) sont restés à des intervalles courts (4, 6 semaines). Le modèle a prédit le groupe à intervalle de traitement prolongé avec une AUROC de 0,71, et le résultat visuel avec une AUROC allant jusqu’à 0,87 en utilisant les caractéristiques cliniques et d’imagerie.

Le volume du DSR et le volume de FIR persistant lors du premier examen de suivi se sont avérés être les marqueurs prédictifs les plus importants pour les intervalles de traitement et les résultats visuels, respectivement, ce qui illustre l’importance de l’évaluation des phénomènes exsudatifs en OCT. L’analyse montre aussi des niveaux élevés d’activité néovasculaire chez les patients de l’étude : pour la moitié des patients l’intervalle de retraitement n’a pas pu être prolongé au-delà de 2 mois, ce qui est nettement supérieur aux schémas de retraitement des études de “vraie vie” [3].

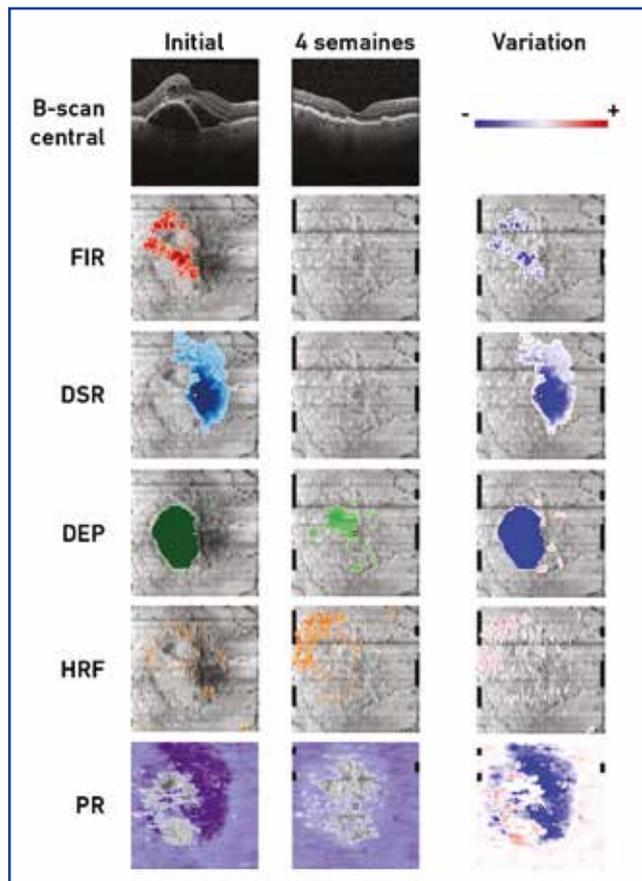


Fig. 2 : Biomarqueurs OCT : fluides intrarétiniens (FIR), liquide sous-rétinien (DSR), décollement de l’épithélium pigmentaire (DEP), hyperréflexivités en foci (HRF), épaisseur de la couche des photorécepteurs (PR).

L'étude montre que l'intelligence artificielle permet de classer les patients en répondeurs ou non-répondeurs et de prédire les besoins individuels en matière de traitement, sur la base de l'acuité visuelle et des biomarqueurs d'imagerie uniquement à partir des deux premiers examens OCT. Peu après son introduction, l'imagerie OCT avait permis d'apporter des données quantifiées permettant de mesurer de façon reproductible l'épaisseur de la rétine chez les diabétiques [4]. Cette notion quantitative contrastait avec les possibilités des autres moyens d'imagerie disponibles à l'époque. Depuis plus de 20 ans, l'évolution s'est poursuivie et l'imagerie OCT a permis des évaluations qualitatives, puis quantitatives, devenant un examen essentiel pour la surveillance et les décisions de traitement, en particulier pour la DMLA.

Pourtant, à mesure que la technologie d'imagerie s'affine, l'interprétation des examens se fait plus complexe [5]. L'intelligence artificielle devient alors un outil utile pour quantifier les fluides [6], fournir un pronostic [7, 8] et prédire les rythmes de traitement chez les patients DMLA traités par anti-VEGF en PRN (*pro re nata*) [9, 10] ou en T & E comme dans cette étude. Ces résultats semblent représenter une nouvelle étape vers la gestion assistée par l'IA des patients présentant des néovaisseaux maculaires de la DMLA.

BIBLIOGRAPHIE

1. KERTES PJ, GALIC IJ, GREVE M *et al.* Efficacy of a treat-and-extend regimen with ranibizumab in patients with neovascular age related macular disease: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:244-250.
2. SILVA R, BERTA A, LARSEN M *et al.* Treat-and extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:57-65.
3. NGUYEN V, BARTHELMES D, GILLIES MC. Neovascular age-related macular degeneration: a review of findings from the real-world fight retinal blindness! Registry. *Clin Exp Ophthalmol*, 2021;49:652-663.
4. MASSIN P, VICAUT E, HAOUCHINE B *et al.* Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1135-1142.
5. SCHMIDT-ERFURTH U, WALDSTEIN SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2016;50:1-24.
6. SCHLEGL T, WALDSTEIN SM, BOGUNOVIC H *et al.* Fully Automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*, 2018;125:549-558.
7. SCHMIDT-ERFURTH U, BOGUNOVIC H, SADEGHIPOUR A *et al.* Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:24-30.
8. RUSSAKOFF DB, LAMIN A, OAKLEY JD *et al.* Deep learning for prediction of AMD progression: A pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:712-722.
9. ROMO-BUCHELI D, ERFURTH US, BOGUNOVIC H. End-to-end deep learning model for predicting treatment requirements in neovascular and from longitudinal retinal OCT imaging. *IEEE J Biomed Heal Informatics*, 2020;24:3456-3465.
10. BOGUNOVIC H, WALDSTEIN SM, SCHLEGL T *et al.* Prediction of anti-VEGF treatment requirements in neovascular AMD using a machine learning approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:3240-3248.



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.