

# Comment diagnostiquer et quantifier une DMLA atrophique ?

**RÉSUMÉ :** La forme atrophique de DMLA a longtemps été délaissée, probablement par absence de thérapeutique efficace. Néanmoins, il s'agit d'une forme isolée ou associée particulièrement fréquente, qu'il convient de bien connaître pour le suivi et le pronostic de nos patients.

Cette entité a bénéficié ces dernières années d'une définition précise, d'un bilan diagnostique standardisé avec une sémiologie propre, ainsi que d'une quantification précise. L'OCT a notamment été mise en avant comme outil diagnostique avec une entité propre.

Ces descriptions sont le fruit d'une conférence de consensus de la CAM (Classification of Atrophy Meeting-group) avec plusieurs publications.

La quantification passe également par une approche d'imagerie multimodale. Cette standardisation des pratiques trouve un intérêt dans les études cliniques en cours et, nous l'espérons, très bientôt dans nos pratiques cliniques quotidiennes dans l'intérêt de nos patients.

## → M. STREHO

Centre Explore Vision, PARIS  
et RUEIL-MALMAISON ;  
Hôpital Lariboisière, PARIS ;  
HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

L'atrophie est une forme de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) entraînant une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire (EP) et/ou de la rétine externe dans la zone maculaire. Elle peut être primitive ou secondaire. Elle peut être isolée ou associée à d'autres formes d'atteintes rétinienne. Ainsi, l'atrophie peut être une complication fréquente dans les dégénérescences maculaires exsudatives dans le temps, limitant ainsi la récupération fonctionnelle. La principale difficulté de l'atrophie est son extraordinaire variabilité phénotypique. Nous avons ainsi différents tableaux cliniques, en fonction de sa localisation, de sa présentation, de son évolution...

L'avènement récent de pistes thérapeutiques, notamment de nombreux essais thérapeutiques dans la DMLA atro-

phique, a requis une réflexion globale et structurée sur sa définition, son bilan et sa sémiologie, notamment en OCT (*Optical coherence tomography*). C'est ce travail qui a été réalisé par la CAM (Classification of Atrophy Meeting-group) avec d'éminents spécialistes du monde entier. Il a abouti à plusieurs publications qui nous permettent d'avoir une approche standardisée, fiable et reproductible de l'atrophie. Sa quantification est un enjeu majeur pour le suivi clinique des patients et pour déterminer l'effet thérapeutique sur la diminution de la vitesse de progression de l'atrophie.

## ■ Définition

L'atrophie géographique est un terme impropre car il englobe de nombreux phénotypes avec des pronostics souvent différents. Il ne permet pas de déterminer les couches atteintes ni de quantifier la zone concernée par l'atrophie. C'est pour répondre à cela qu'en 2016 la CAM a publié des préconisations concernant la définition à donner et les erreurs à ne

pas commettre lors de l'utilisation de ce terme [1]. En effet, ce terme "d'atrophie géographique", initialement utilisé dans les formes inflammatoires, a évolué avec le temps pour décrire les formes atrophiques de DMLA non exsudative. Nous devrions ainsi plutôt parler d'atrophie de l'épithélium pigmentaire secondaire à la DMLA non exsudative.

Cette première approche de la CAM a également soulevé l'intérêt de quantifier l'atrophie, de manière manuelle ou semi-automatisée, pour en déterminer l'importance. Cette description s'inscrit dans une approche multimodale de l'imagerie de l'atrophie.

La **figure 1** illustre un cas d'atrophie géographique de l'épithélium pigmentaire secondaire à une DMLA non exsudative.

## ■ Bilan diagnostique

Le diagnostic de DMLA atrophique passe aujourd'hui par une approche d'imagerie multimodale avec une sémiologie propre

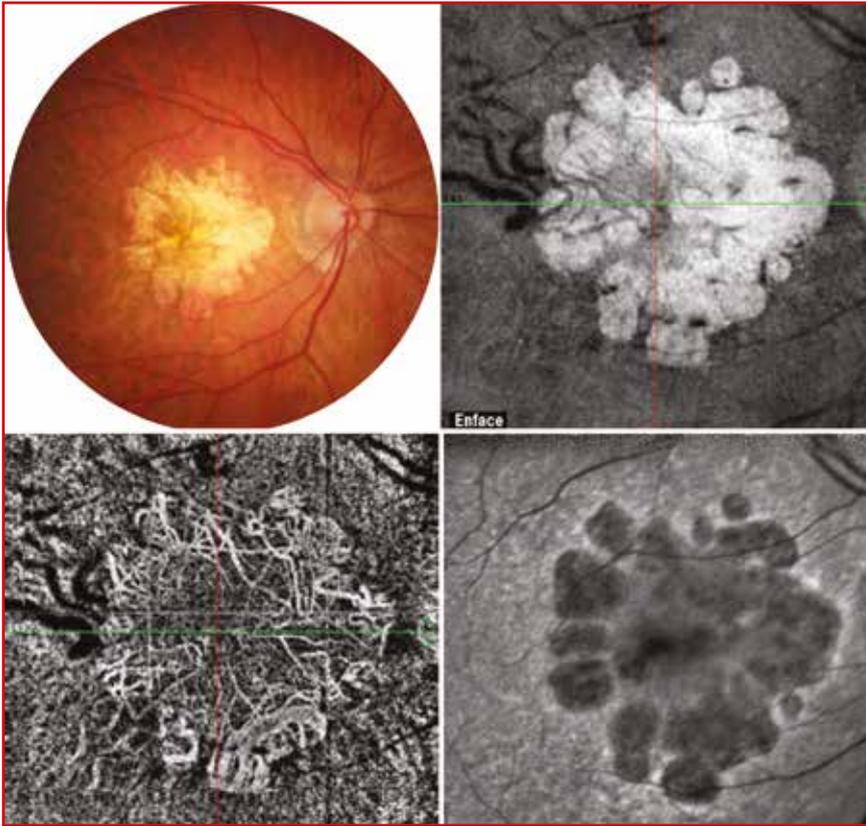


Fig. 1 : Illustration en imagerie multimodale d'une DMLA atrophique (rétinographie couleur, image en IR, OCT en face et OCT-angiographie de la même lésion).

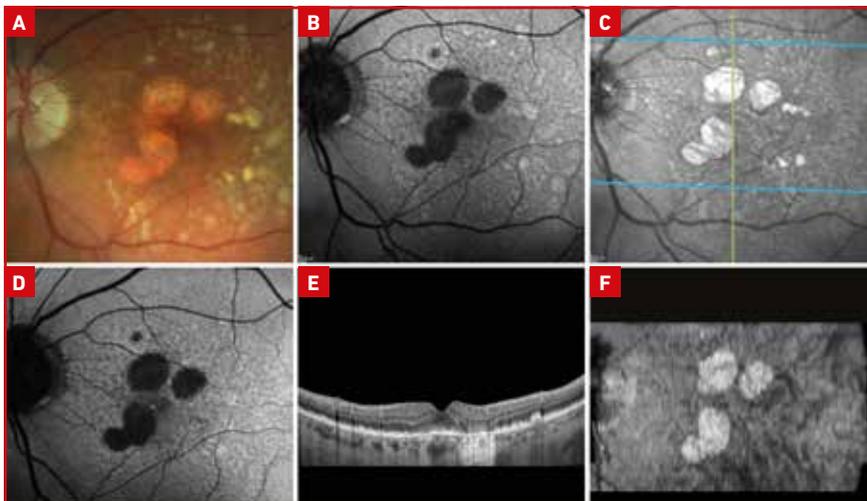


Fig. 2 : Illustration de l'approche multimodale de l'imagerie de l'atrophie (rétinophotographie couleur, autofluorescence, cliché en IR, OCT volumétrique) [2].

pour chaque examen. La technique d'imagerie a évolué avec le temps : tout d'abord le rétinographe, puis le cliché en infrarouge (IR), le cliché en autofluores-

cence et finalement l'OCT. Initialement, l'atrophie était diagnostiquée sur des clichés couleur. De nombreux centres de lecture continuent d'utiliser cette tech-

nique. Néanmoins, il existe des moyens plus précis pour rechercher ces zones. Il convient de bien connaître les avantages et les limitations de chaque technique pour pouvoir les combiner et en obtenir la meilleure sensibilité et spécificité.

La CAM a ainsi publié le bilan initial requis pour le diagnostic d'atrophie [2]. Dans cet article, les auteurs incitent à évoluer vers la multimodalité avec, selon les disponibilités, le rétinographe couleur, le cliché en autofluorescence, le cliché en IR et l'OCT (fig. 2). L'OCT doit passer par une acquisition volumétrique idéalement de minimum 6 mm par 6 mm (ou plus). L'angiographie à la fluorescéine ne rentre pas dans l'imagerie de l'atrophie mais pourra être utilisée pour rechercher une éventuelle complication néovasculaire (pouvant être observée dans 10 % ou plus des cas). Néanmoins, le rétinographe seul peut être suffisant pour le diagnostic d'atrophie.

En France, nous avons la chance de disposer d'un équipement d'imagerie assez complet. Cela doit nous inciter à associer les techniques pour avoir un dépistage et un suivi les plus minutieux possible. L'OCT est l'examen le plus récent et le plus précis pour l'analyse des différentes couches de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. C'est donc un examen de choix pour le diagnostic précoce de l'atrophie.

Le **tableau I** présente les descriptions sémiologiques des différentes techniques d'imagerie. L'atrophie est décrite en rétinographie comme une zone de dépigmentation bien délimitée avec visualisation accrue des vaisseaux choroïdiens. En autofluorescence, on va parler de zone hypofluorescente (gris ou noir) bien délimitée à l'exclusion du pigment maculaire ou autres artéfacts. En cliché infrarouge, on parlera de zone hyperreflective bien délimitée, à l'exclusion des artéfacts.

L'OCT a ainsi bénéficié d'une description très précise de ce que l'on appelle

Couleur/multicouleurs	FAF	NIR	OCT
 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien délimitée</li> <li>• Dépigmentation</li> <li>• Visibilité accrue des vaisseaux choroïdiens</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien délimitée</li> <li>• Hypofluorescence, noir/gris foncé</li> <li>• Exclusion du pigment maculaire ou autres artéfacts</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien délimitée</li> <li>• Hyperréfectivité</li> <li>• Artéfact exclu</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zone d'hypertransmission &gt; 250 µm</li> <li>• Zone d'atténuation ou de rupture de l'EP &gt; 250 µm</li> <li>• Dégénérescence de la couche des photorécepteurs (amincissement de la nucléaire externe, perte de la limitante externe, perte de l'ellipsoïde...)</li> <li>• À l'exclusion d'un enroulement ou d'une déchirure de l'EP</li> </ul>

© D'après Sadda SR et al.

Tableau 1: Présentation de la description sémiologique de l'atrophie selon les différentes techniques d'imagerie [3].

atrophie [3]. Il s'agit d'une description sur une coupe B-scan avec une zone d'hypertransmission. On y observe une altération de l'épithélium pigmentaire, de la rétine externe (membrane limitante externe, perte de l'ellipsoïde) à l'exclusion d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire. Cette zone doit être égale ou supérieure à 250 µm. On va distinguer l'atrophie en OCT comme une zone "d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe" (en anglais, *RORA* ou *RPE and outer retinal atrophy*). Cette classification propose de distinguer la zone d'atrophie incomplète selon la taille et l'absence de tous les signes : on parle alors d'atrophie incomplète (en anglais, *iRORA incomplete RPE and outer retinal atrophy*) ou d'atrophie complète en présence de tous les signes et avec une zone égale ou supérieure à 250 µm (en anglais, *cRORA complete RPE and outer retinal atrophy*) (fig. 3).

D'autres outils, comme l'OCT-angiographie, peuvent être utilisés en pratique clinique courante pour visualiser et diagnostiquer une zone d'atrophie bien délimitée (fig. 4) [4].

### Méthodes de quantification

Outre le diagnostic, il convient de pouvoir quantifier la zone d'atrophie avec les dif-

férentes techniques d'imagerie. En effet, la quantification permet un suivi précis et une évaluation du pronostic de l'atrophie. La quantification prendra tout son sens

Modality	System Requirements	Protocol	Use at Baseline (Purpose)	Use at Follow-up (Purpose)	Use at End of Study (Purpose)
CFP	Digital system	3-field 30°-50°	R Establishing diagnosis Detecting hemorrhages Detecting fibrosis Detecting atrophy	R for each visit with FA or FAF (not at each visit, rather approximately every 6 mos) Detection of hemorrhage/fibrosis	R Monitoring long-term follow-up
FAF	SLO (Blue light)	3-field 30°	R Establishing diagnosis Detection and quantification of atrophy	R at selected visits (approximately every 6 mos) Detection/monitoring of atrophy	R Detection/monitoring of atrophy
qAF	Individual decision	n/a	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes
NIR	SLO	At least 3-field 30°	R To complement FAF	R or selected visits To complement FAF	R To complement FAF
Multimode imaging	SLO	3-field 30°	O Alternative to CFP (validation to CFP needed)	O Alternative to CFP (validation to CFP needed)	O Alternative to CFP (validation to CFP needed)
SD-OCT/SS-OCT	Preferably same system at all trial sites	>6 × 6 mm (depending on lesion size) with no >120 µm between scans	R Establishing diagnosis Assessment of NV	R Monitoring atrophy progression Evaluating NV activity Detecting RPE atrophy	R Monitoring atrophy progression Evaluating NV activity Detecting RPE atrophy
FA	Digital system	Central 30° or 50° Mid-phase 3-field Late phase until 30°	R Detection, classification and quantification of NV	R for selected visits (approximately every 6 mos) Detection, classification, and quantification of NV	R Detection, classification, and quantification of NV
ICG-A	Digital system	Central 30° or 50° Mid-phase 3-field Late phase until 25 min	O depending on trial region Establishing diagnosis Classification of NV Quantification of NV	O for selected visits (every 6 mos in particular NV subtypes) Quantification of NV	O In particular NV subtypes Quantification of NV
OCT-A	Individual decision	To be established (usually: 3 × 3 or 6 × 6)	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes
Widefield imaging	SLO	Pseudocolor and FAF	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes

CFP = color fundus photography; FA = fluorescein angiography; FAF = fundus autofluorescence; ICG-A = indocyanine green angiography; O = optional; OCT-A = optical coherence tomography angiography; NIR = near-infrared reflectance; NV = neovascularization; qAF = quantitative fundus autofluorescence; R = recommended; RPE = retinal pigment epithelium; SD-OCT = spectral-domain optical coherence tomography; SLO = scanning laser ophthalmoscope; SS-OCT = swept-source optical coherence tomography.

Fig. 3: Illustration des recommandations pour la quantification de l'atrophie pour les études cliniques selon les différentes techniques [3].

## POINTS FORTS

- DMLA atrophique : nos connaissances sont insuffisantes mais néanmoins en progrès.
- Standardisation dans la définition, l'imagerie, la sémiologie (CAM).
- Diagnostic en imagerie multimodale.
- Bilan initial, suivi, quantification : rétino-graphie, autofluorescence, IR, OCT en volume.
- Entité propre en OCT (iRORA, cRORA).

avec l'arrivée de thérapeutiques de l'atrophie pour pouvoir suivre les patients.

Actuellement, la quantification a surtout un intérêt pour les études cliniques. Ainsi, pour déterminer l'efficacité d'une molécule, les résultats doivent montrer une réduction ou un arrêt de la progression de l'atrophie. Cette quantification doit être précise, fiable, reproductible et idéalement semi-automatisée. La zone d'atrophie peut être mesurée en rétino-graphie sur des clichés couleur.

Cependant, l'autofluorescence est plus performante pour la visualisation et la quantification de la zone d'atrophie. Il existe des modules semi-automatisés pour mesurer la surface d'atrophie exprimée en  $\text{mm}^2$  et le suivi dans le temps avec visualisation des zones de progres-

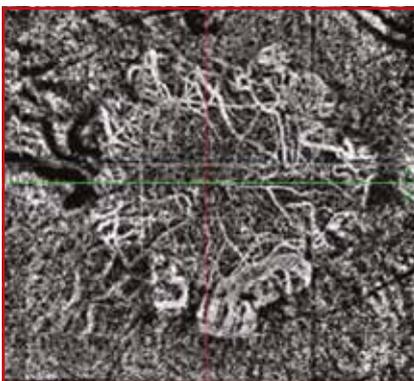


Fig. 4 : Visualisation de la plage d'atrophie bien délimitée en OCT-angiographie. Il s'agit d'un "effet fenêtre" avec visualisation des vaisseaux choroïdiens [4].

sion de l'atrophie. On détermine ainsi une vitesse de progression de l'atrophie exprimée en  $\text{mm}^2/\text{an}$ .

L'OCT peut aussi être utilisée pour quantifier les zones d'atrophie. On déterminera ainsi un taux de conversion de la forme incomplète d'atrophie de l'EP et de la rétine externe vers les formes complètes. La plupart des études utilisent l'autofluorescence pour quantifier la zone d'atrophie et déterminer une vitesse de progression. L'efficacité thérapeutique sera déterminée par une réduction de la vitesse de progression de l'atrophie.

Les études les plus récentes prennent également en compte l'OCT avec une analyse de l'évolution de l'atrophie de la forme incomplète à la forme complète. L'efficacité thérapeutique sera démontrée en cas de réduction du taux de conversion de la forme incomplète à la forme complète en OCT. Ces résultats permettent une approche quantitative et statistique pour l'analyse de l'évolution de l'atrophie. Il est certain que l'approche quantitative fera aussi partie de nos pratiques cliniques courantes lorsque des approches thérapeutiques seront disponibles.

### Conclusion

L'atrophie a bénéficié ces dernières années d'une nouvelle approche clinique standardisée. Ainsi, nous dispo-

sons désormais d'une définition précise. Nous connaissons le bilan diagnostique nécessaire avec une approche en imagerie multimodale et une sémiologie propre à chaque technique d'imagerie. L'OCT a bénéficié de cette description avec une forme incomplète et une forme complète d'atrophie visualisées sur une coupe B-scan de l'OCT.

La quantification représente une approche scientifique importante pour le suivi et pour démontrer de manière statistique l'efficacité d'une thérapeutique. La CAM a permis ces évolutions grâce à ses publications. Celles-ci doivent nous guider pour comprendre les études cliniques et, nous l'espérons bientôt, nos pratiques cliniques courantes lorsque des thérapeutiques seront disponibles dans l'atrophie.

### BIBLIOGRAPHIE

1. SCHMITZ-VALCKENBERG S, SADDA S, STAURENGHI G *et al.*; CAM (Classification of Atrophy Meeting)-Group. GEOGRAPHIC ATROPHY: Semantic Considerations and Literature Review. *Retina*, 2016;36:2250-2264.
2. HOLZ FG, SADDA SR, STAURENGHI G *et al.*; CAM group. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*, 2017;124:464-478.
3. SADDA SR, GUYMER R, HOLZ FG *et al.* Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*, 2018;125:537-548.
4. STREHO M, LAVALLEE G, AIMADALY M *et al.* Geographic Atrophy and OCT Angiography: Descriptive Study and Correlation With Autofluorescence. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2019;50:e222-e228.



**M. STREHO**

Centre Explore Vision, PARIS  
et RUEIL-MALMAISON;  
Hôpital Lariboisière, PARIS;  
HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.