Brèves

IA et atrophie géographique : bientôt du concret ?

Mai J, Lachinov D, Riedl S *et al.* Clinical validation for automated geographic atrophy monitoring on OCT under complement inhibitory treatment. *Sci Rep*, 2023;13:7028.

Depuis plusieurs années, l'équipe du Pr Ursula Schmidt-Erfurth à Vienne, en Autriche, a développé un service d'analyse des images (Ophthalmic Image Analysis, OPTIMA) associé à un laboratoire élaborant des applications de l'intelligence artificielle pour la rétine (CD AIR) [1]. Une série de publications montre les possibilités d'utilisation de l'intelligence artificielle (AI) pour optimiser et même automatiser l'analyse des images d'OCT des patients avec différentes formes de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [2-4].

L'avènement de nouveaux traitements permettant une prise en charge de l'atrophie géographique (AG) va mécaniquement majorer le nombre des patients nécessitant une analyse des images. Actuellement, l'évaluation de l'AG se fait "manuellement" par des experts en imagerie rétinienne. Le processus peut être relativement long et surtout sujet à une certaine variabilité d'interprétation entre différents experts. L'utilisation de méthodes automatisées basées sur l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique offre de nouvelles perspectives. Dans cet article publié fin avril, les chercheurs de l'université de Vienne montrent l'intérêt d'un algorithme spécifique basé sur les images d'OCT pour détecter, quantifier et suivre les lésions d'atrophie géographique (***fig. 1***).

Pour mémoire, l'essai clinique de phase II FILLY (NCT02503332), évaluant l'inhibiteur du complément C3 pegcetacoplan, avait montré une diminution significative du taux de croissance de l'AG chez les patients traités par rapport aux patients sham au bout d'un an. Après l'essai FILLY, deux études de phase III, DERBY (NCT03525600) et OAKS (NCT03525613), ont confirmé ces résultats, permettant l'agrément du pegcetacoplan pour le traitement de l'atrophie géographique.

L'algorithme développé par l'équipe de Vienne permet de segmenter une zone topographique 2D de l'AG sur la base d'un volume d'OCT en 3D. La comparaison des images au cours du temps permet d'évaluer la progression de l'AG. La validation interne de l'algorithme a été réalisée à partir des images de 100 patients atteints d'AG et recevant des soins habituels à l'Université médicale de Vienne. La validation externe a été réalisée avec les images de 113 patients de l'essai clinique FILLY.

Les coefficients de similarité de Dice (DSC) moyens étaient de 0,86 ± 0,12 et de 0,91 ± 0,05 pour la surface totale de l'AG lors des validations interne et externe, respectivement. Le DSC moyen pour la zone de croissance de l'AG au 12e mois sur l'ensemble des tests externes était de 0,46 ± 0,16. Par ailleurs, la segmentation automatisée par l'algorithme correspondait au résultat de l'essai FILLY original mesuré manuellement sur l'autofluorescence du fond d'œil.

Ainsi, les résultats de cette étude montrent que l'OCT automatisé a permis de détecter et de suivre de manière fiable la progression des plages d'AG chez les patients traités par inhibiteurs du complément. Les mesures obtenues par l'algorithme automatisé étaient en corrélation étroite avec celles de l'évaluation manuelle. Les auteurs soulignent que l'utilisation de l'OCT automatisé a également permis d'améliorer l'efficacité du suivi.

Un autre volet des travaux de l'équipe de Vienne concerne les corrélations entre l'imagerie (la structure) et les performances visuelles (la fonction) [4]. Lors du dernier congrès de l'Arvo, le Pr Schmidt-Erfurth montrait que la perte de l'intégrité des photorécepteurs en imagerie précède celle des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) [5]. La maladie débute par des lésions de l'épithélium pigmentaire mais l'altération des photorécepteurs est précoce en raison de la fragilité relative de ces cellules [5]. Cette altération des photorécepteurs peut être repérée aux bords des plages d'AG avec l'OCT [6]. L'analyse de cette zone de jonction s'est révélée être un indicateur précoce

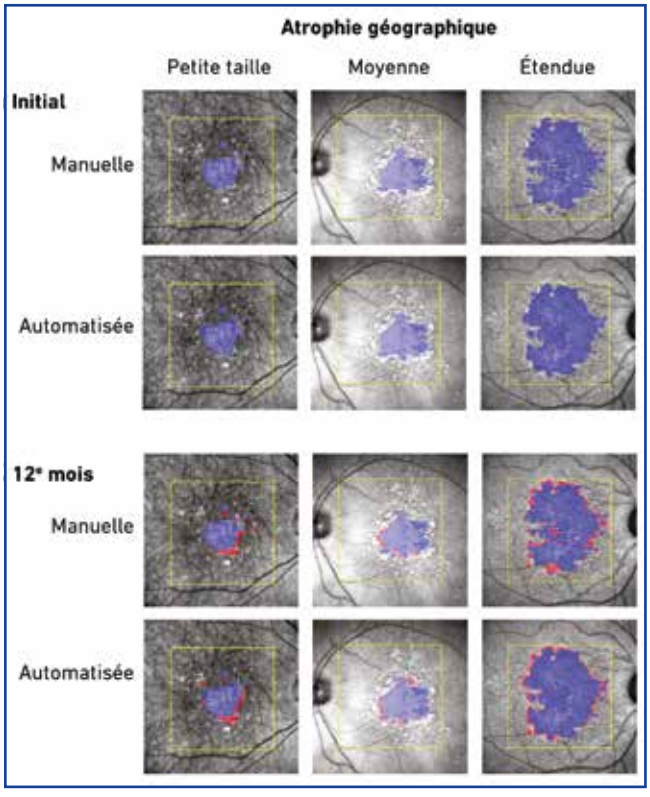

Fig. 1 : Exemple de segmentation en OCT en face pour une atrophie géographique de petite taille, de taille moyenne, de grande taille (respectivement colonnes à gauche, au milieu et à droite). En haut, lors de l'examen initial puis en bas à 12 mois, on compare la segmentation manuelle et la segmentation automatisée (d'après Mai J *et al. Sci Rep*, 2023;13:7028).

Brèves

de la progression de la maladie, ce qui contribue à l'intérêt du traitement automatisé des images d'OCT.

La majoration du nombre de patients atteints de DMLA pris en charge à l'avenir pourrait être comparable à celle qui a été observée au cours de la décennie 2000/2010 avec l'avènement de la thérapie photodynamique puis des anti-VEGF. Cet accroissement du nombre des patients a été associé à des progrès de l'imagerie, en particulier de l'OCT, et à une multiplication importante des actes. Peut-être l'automatisation de certaines interprétations de l'OCT, comme celle qui est proposée par l'équipe de Vienne, permettra-t-elle de faciliter le suivi des patients sans multiplier le nombre d'acteurs intervenant dans la chaîne d'imagerie ?

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.meduniwien.ac.at/web/en/forschung/forschungsprojekte/christian-doppler-labors/christian-doppler-laboratory-for-artificial-intelligence-in-retina/
2. Vogl WD, Riedl S, Mai J *et al.* Predicting Topographic Disease Progression and Treatment Response of Pegcetacoplan in Geographic Atrophy Quantified by Deep Learning. *Ophthalmol Retina*, 2023;7:4-13.
3. Sutton J, Menten MJ, Riedl S *et al.* Developing and validating a multivariable prediction model which predicts progression of intermediate to late age-related macular degeneration-the PINNACLE trial protocol. *Eye (Lond)*, 2023;37:1275-1283.
4. Seeböck P, Vogl WD, Waldstein SM *et al.* Linking Function and Structure with ReSensNet: Predicting Retinal Sensitivity from OCT using Deep Learning. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:501-511.
5. Schmidt-Erfurth U, Mai J, Reiter GS *et al.* Therapeutic effect of pegcetacoplan on retinal pigment epithelium (RPE) and photoreceptor (PR) integrity in geographic atrophy (GA) in the phase III OAKS and DERBY trials. IOVS. 2023;43(Arvo):E-Abstract #919
6. Simader C, Sayegh RG, Montuoro A *et al.* A longitudinal comparison of spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence in geographic atrophy. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:557-566.e1.

Perte de sensibilité rétinienne en regard des drusen

Reiter GS, Bogunovic H, Schlanitz F *et al.* Point-to-point associations of drusen and hyperreflective foci volumes with retinal sensitivity in non-exudative age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 2023. [Epub ahead of print]

Devant un patient qui présente de simples drusen séreux, le discours habituel de l'ophtalmologiste se veut rassurant. On explique régulièrement que les drusen traduisent un défaut d'élimination du matériel des photorécepteurs qui s'accumule sous l'épithélium pigmentaire (EP), d'ailleurs à relative distance des photorécepteurs, ce qui explique l'absence de conséquence sur l'acuité visuelle. Pourtant, il n'est pas rare qu'à ce moment le patient signale quelques difficultés en vision mésopique, le "*besoin de davantage de lumière pour lire*" [1, 2].

On relie habituellement ces difficultés fonctionnelles à la perte de bâtonnets périfovéaux aux stades précoces de la maladie [3-5] mais le retentissement fonctionnel des drusen reste relativement controversé dans les études. L'article publié dans *Eye* en mai dernier analyse l'impact des drusen et des foyers hyperréflectifs intrarétiniens (HRF) sur la sensibilité rétinienne mésopique aux stades précoces de la DMLA.

Dans le cadre d'un suivi régulier tous les 3 mois, la sensibilité rétinienne de patients atteints de DMLA précoce ou intermédiaire a été mesurée par micropérimétrie (Nidek MP-3, Gamagori, Japon). Des images OCT ont également été réalisées (Spectralis SD-OCT). Les photographies du fond d'œil obtenues par le MP-3 ont permis de cartographier les emplacements des stimuli sur les scans d'OCT correspondants (***fig. 1***). Le volume et l'épaisseur moyenne des drusen ainsi que la présence de HRF dans un cercle de 240 µm centré sur chaque point de stimulation ont été caractérisés à l'aide d'algorithmes de segmentation d'image automatisés basés sur l'intelligence artificielle (IA).

L'étude analysait 8 055 stimuli individuels provenant de 179 visites de 51 yeux de 35 patients consécutifs (âge moyen 77 ans). Une association négative entre la sensibilité rétinienne et le volume de drusen sous-jacent ($p < 0,001$, estimation

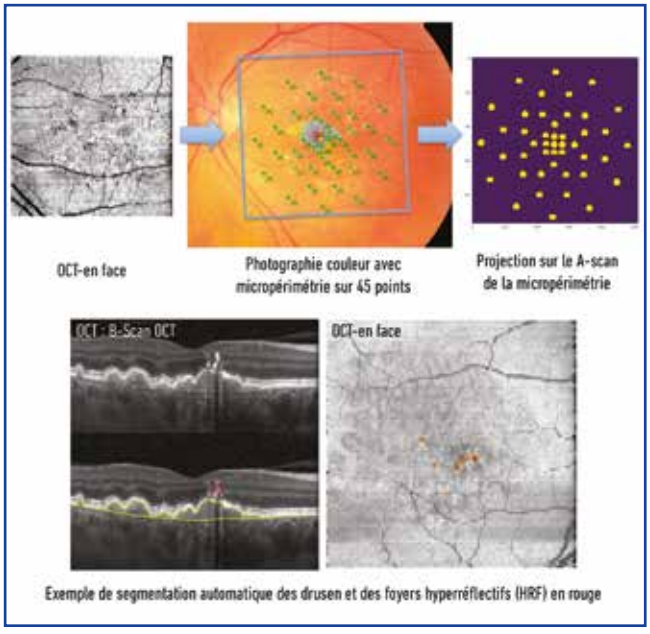

Fig. 1 : Correspondances entre la micropérimétrie et l'OCT (B-scan et en face) (d'après Reiter GS *et al. Eye (Lond)*, 2023 May 11).

–0,991 db/µm^3) et le volume de HRF (p = 0,002, estimation –5,230 db/µm^3) a été observée. Les auteurs montrent ainsi une corrélation directe entre le volume des drusen et la diminution de sensibilité des photorécepteurs sus-jacents dans les conditions mésopiques. Pour les HRF également, une corrélation faible mais significative a été montrée.

Les discussions sur les aspects fonctionnels associés aux drusen sont relativement disparates avec une discordance entre les différentes études. L'évolution naturelle des drusen avec habituellement une croissance progressive suivie d'une résorption ne facilite probablement pas l'étude de leur impact sur la sensibilité rétinienne. Une épaisseur plus importante du complexe épithélium pigmentaire rétinien (EPR)-drusen a été corrélée à une diminution de la sensibilité rétinienne [6] et une diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe (ONL) (les noyaux des photorécepteurs) a également été associée à une diminution de la sensibilité rétinienne [7].

Les HRF sont un biomarqueur de progression de la DMLA. Ils sont observés en particulier dans les zones où l'atrophie de l'EP se développera [8]. L'impact de ces HRF sur la sensibilité rétinienne lors des stades les plus précoces de la DMLA reste difficile à mettre en évidence en raison de la petite taille de ces lésions et de l'imprécision sur la mesure du volume total de ces HRF. Ces HRF représenteraient des cellules de l'EP altérées, progressivement détachées de la couche de l'EP. Ils traduisent donc une altération de l'EP qui expliquerait la dégénérescence des bâtonnets puis des cônes, ce qui est cohérent avec les résultats de l'étude de Reiter.

La connexion des tests de micropérimétrie fonctionnelle avec l'imagerie OCT permet de mieux lier les aspects de structure et de fonction. Peut-être ce type d'étude permettrait-il, parmi les formes précoces, de mieux distinguer les formes stables des formes évolutives ? Cette étude représente aussi un exemple de quantification des biomarqueurs de la DMLA assistée par l'IA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen SY, Quentel G. *Diagnostic angiographique des maladies rétiniennes*. Elsevier Masson, coll. Atlas. 1997 (1re édition).
2. Steinmetz RL, Haimovici R, Jubb C, Fitzke FW, Bird AC. Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with age-related Bruch's membrane change. *Br J Ophthalmol*, 1993;77:549-554.
3. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
4. Fraser RG, Tan R, Ayton LN, Caruso E *et al.* Assessment of Retinotopic Rod Photoreceptor Function Using a Dark-Adapted Chromatic Perimeter in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:5436-5442.
5. Flynn OJ, Cukras CA, Jeffrey BG. Characterization of Rod Function Phenotypes Across a Range of Age-Related Macular Degeneration Severities and Subretinal Drusenoid Deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:2411-2421.
6. Pfau M, Lindner M, Gliem M *et al.* Mesopic and dark-adapted two-color fundus-controlled perimetry in patients with cuticular, reticular, and soft drusen. *Eye*, 2018;32:1819-1830.
7. Sassmannshausen M, Steinberg JS, Fimmers R *et al.* Structure-function analysis in patients with intermediate age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:1599-1608.
8. Hirabayashi K, Yu HJ, Wakatsuki Y *et al.* OCT Risk Factors for Development of Atrophy in Eyes with Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2023;7:253-260.

T. DESMETTRE
Centre de rétine medicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.