Revues générales

Intelligence artificielle et DMLA

RÉSUMÉ : Le perfectionnement des outils d'imagerie en ophtalmologie, notamment en OCT, aboutit à la description d'une somme quasi exponentielle d'informations impossibles à interpréter en pratique clinique. Le développement de l'intelligence artificielle (IA) couplé aux biomarqueurs en OCT permettra le diagnostic et l'évaluation du risque de progression vers une forme tardive de DMLA. Pour la DMLA exsudative, cela permettra la quantification du fluide sous- et intrarétinien avec un suivi en temps réel de l'activité de la maladie.
De nombreux algorithmes sont en cours de développement, dont certains ont déjà des applications concrètes. Le but ultime est de pouvoir prédire la réponse au traitement et ainsi proposer un traitement personnalisé aux patients.

S. GATTOUSSI
Service d'Ophtalmologie, CHU de BORDEAUX.

Intelligence artificielle : définitions

L'intelligence artificielle (IA) a pour but de reproduire le fonctionnement d'un cerveau humain. Certains concepts demeurent toutefois abstraits, notamment la différence entre *machine learning* et *deep learning*, termes de plus en plus employés dans les publications scientifiques en ophtalmologie (***fig. 1***).

>>> *Machine learning :* il s'agit d'une technique de programmation informatique qui utilise des probabilités statistiques pour donner aux ordinateurs la capacité d'apprendre par eux-mêmes, sans programmation explicite. L'objectif est d'apprendre à apprendre aux ordinateurs.

>>> *Deep learning :* il s'agit d'un sous-type de *machine learning*. C'est une méthode d'apprentissage automatique qui s'inspire du fonctionnement du système nerveux des êtres humains. Les algorithmes sont composés de sous-unités reliées entre elles qui vont s'entractiver. Chaque neurone peut produire un effet sur ceux auxquels il est connecté. Ils sont organisés en couches et plus le nombre de couches est important, plus l'apprentissage est profond. Dans le cas des images,

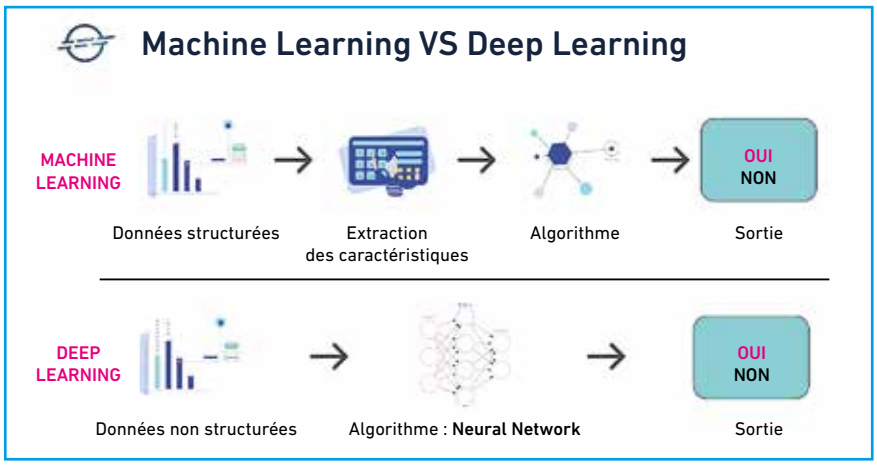

Fig. 1 : Différence entre *machine learning* et *deep learning*.

les données d'entrée sont les pixels. La méthode de *deep learning* nécessite un nombre très important de données : c'est ce qu'on appelle les *big data*.

La caractérisation de biomarqueurs de progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique est très importante dans le cadre des essais cliniques où le ralentissement de la progression ou de l'élargissement de l'atrophie sont des critères d'évaluation majeurs. Dans une étude, Niu *et al.* ont développé un modèle afin de prédire l'évolution de l'atrophie en se basant sur des biomarqueurs OCT [1].

Cependant, la DMLA exsudative est la forme pour laquelle les avancées d'IA sont les plus rapides et les plus utiles dans la pratique clinique, en particulier en couplant l'IA à l'OCT. Nous allons donc centrer la suite de cet article sur l'IA couplée à l'OCT dans la DMLA exsudative.

Place de l'intelligence artificielle dans la DMLA exsudative

L'intelligence artificielle trouve sa place à plusieurs niveaux de la prise en charge de la DMLA exsudative :
– le diagnostic et l'évaluation du risque de progression ;
– la détection et la quantification du fluide ;
– la prédiction de la réponse aux traitements.

1. Diagnostic et risque de progression

Le développement quasi exponentiel de biomarqueurs OCT dans le cadre de la DMLA rend l'évaluation humaine en pratique clinique impossible. L'IA permet non seulement le diagnostic précoce de ces biomarqueurs mais aussi la prédiction du risque d'évolution vers une forme tardive de DMLA. Par exemple, dans une étude basée sur la détection de foci hyper- ou hyporéflectifs au sein des drusen et de pseudo-drusen réticulés, l'algorithme a détecté ces biomarqueurs avec une précision de 87 % [2].

Dans une revue de la littérature publiée en 2022, Damian *et al.* rapportent plus d'une dizaine de biomarqueurs du risque d'évolution d'une forme intermédiaire à une forme tardive de DMLA. Ces biomarqueurs étaient notamment la qualité et la quantité des drusen, les pseudo-drusen réticulés, les foci hyperréflectifs (HRF), la présence de colonnes hyperréflectives sous l'épithélium pigmentaire (EP) et l'atteinte de la ligne ellipsoïde (***fig. 2***) [3].

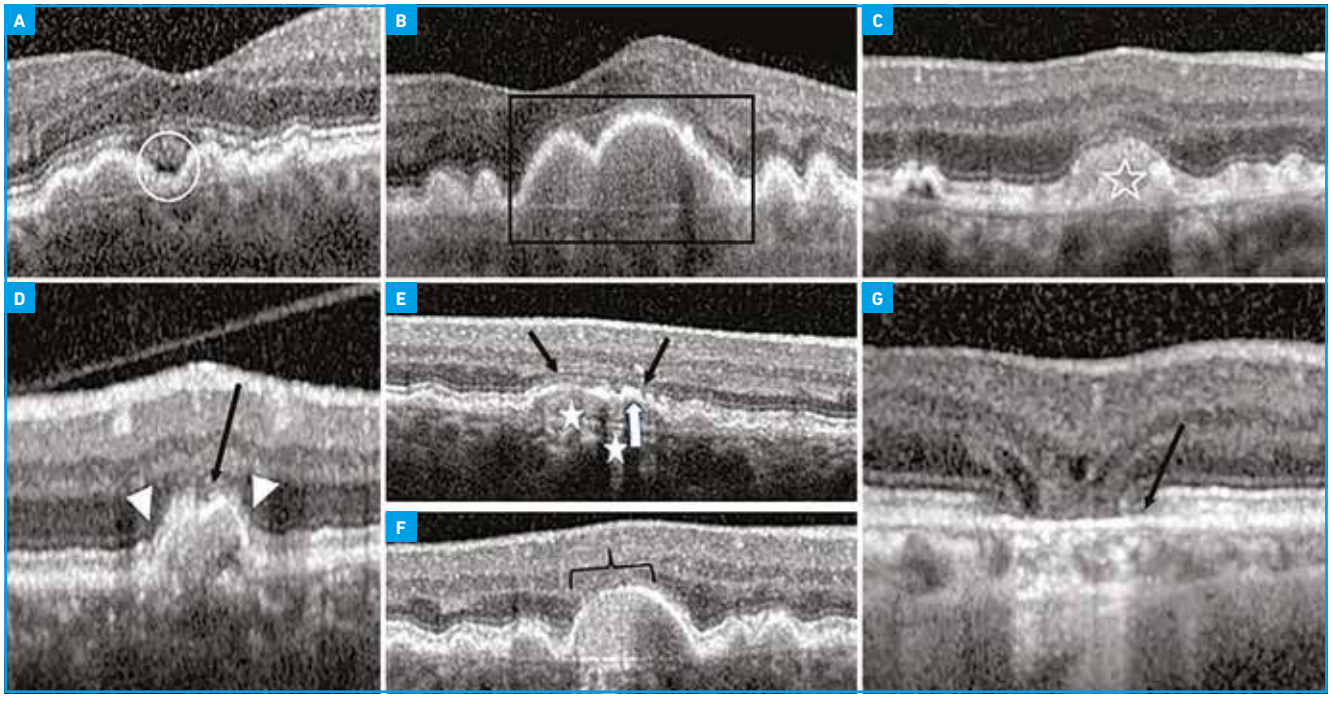

Fig. 2 : Biomarqueurs OCT pour la progression d'une forme intermédiaire de DMLA. **A :** le **cercle blanc** indique un espace hyporéfléchissant dans la concavité entre 2 drusen mous, sans dépasser leur apex. **B :** le **rectangle noir vide** indique le DEP. **C :** l'**étoile blanche** indique une lésion bien définie en forme de dôme au niveau de la membrane de Bruch et au-dessus de l'EPR. **D :** iORA : amincissement de l'ONL indiqué par la **flèche noire**, perte de l'ELM indiquée par la tête de **flèche blanche** mais bande d'EPR relativement intacte sans hypertransmission de la lumière dans la choroïde. **E :** cORA : amincissement sévère de l'ONL indiqué par la **flèche noire**, bande d'EPR intacte indiquée par la **flèche blanche** avec hypertransmission intermittente de la lumière indiquée par les **étoiles blanches**. **F :** iRORA : dégénérescence des photorécepteurs, bande irrégulière ou interrompue de l'EPR indiquée par **les crochets** et hypertransmission discontinue de la lumière. **G :** cRORA : dégénérescence des photorécepteurs et zone de rupture complète de la bande d'EPR indiquée par la **flèche noire** d'au moins 250 µm de diamètre avec hypertransmission de la lumière. DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire ; EPR : épithélium pigmentaire rétinien ; iORA : atrophie incomplète de la rétine ; ONL couche nucléaire externe ; ELM : membrane limitante externe ; cORA : atrophie complète de la rétine ; iRORA : atrophie incomplète de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe ; cRORA : atrophie complète de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe.

Revues générales

La localisation de ces biomarqueurs est aussi un critère important dans l'évaluation du risque de progression. Ainsi, dans une analyse post-hoc de l'étude Harbor, il a été retrouvé une répartition différente en fonction de l'évolution vers l'une ou l'autre des formes tardives [4]. Dans les yeux qui vont évoluer vers une forme néovasculaire, on retrouvait une localisation des drusen et des HRF au centre de la fovéa. Chez les patients qui vont évoluer vers une forme atrophique ces biomarqueurs étaient retrouvés en dehors des 0,5 mm centraux (***fig. 3***) [5].

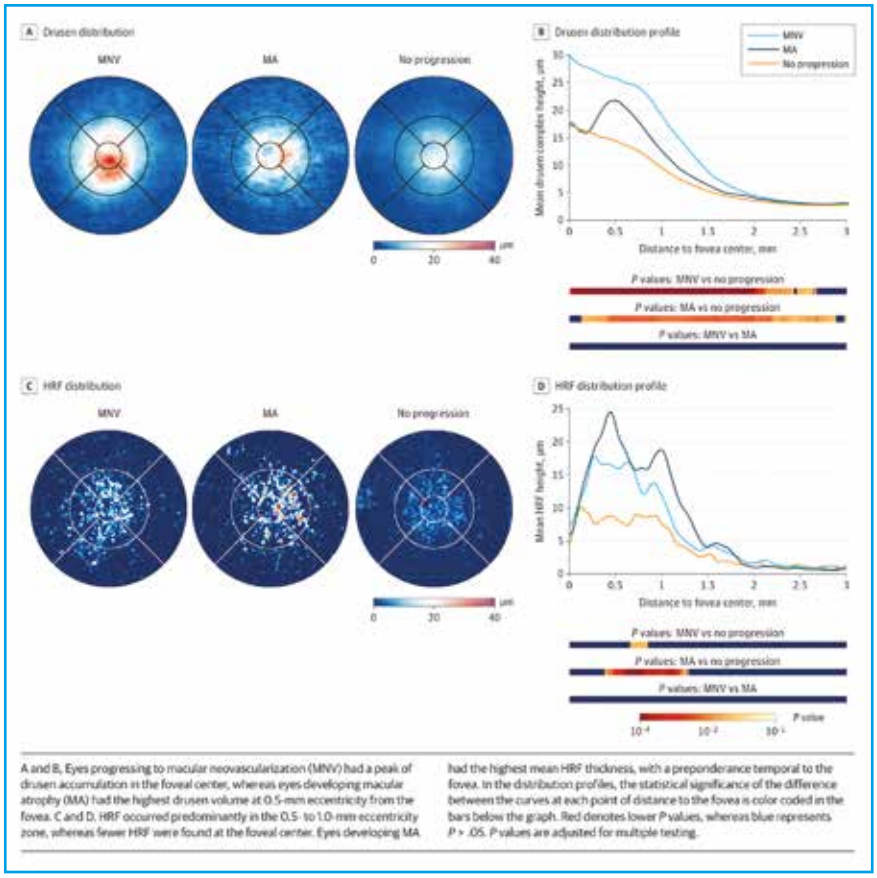

Fig. 3 : Distribution des drusen et des foci hyperréflectifs.

2. Détection et quantification du fluide

La détection du fluide (SRF : *subretinal fluid*, IRF : *intraretinal fluid*) se fait pour le moment de manière qualitative dans la pratique clinique. Cela implique une grande part de subjectivité et de discordance entre les évaluateurs. Dans la CATT *study*, près de 25 % des décisions de retraitement des médecins étaient en discordance avec celles des centres de lecture. Ces discordances étaient plus importantes en cas de faibles quantités de fluide qui pouvaient être omises par l'ophtalmologiste [6].

De nombreux algorithmes d'IA ont été développés afin de détecter et de quantifier le volume de fluide maculaire :

>>> L'algorithme de Vienne, développé par l'équipe d'Ursula Schmidt-Erfurth, est l'un des plus connus, à l'origine de nombreuses publications. C'est cet algorithme qui a été utilisé dans la FLUID *study*. Cette étude comparait les résultats en termes d'acuité visuelle (AV) entre les patients traités de façon mensuelle jusqu'à disparition totale de l'IRF et du SRF et ceux traités par *treat and extend* (T & E) chez lesquels un faible volume de SRF était toléré. Aucune différence d'AV n'a été retrouvée à 24 mois. Ce résultat suggère qu'un faible volume de SRF pouvait être toléré dans les schémas de traitement par *treat and extend* (moins de 200 microns) [7]. Cependant, d'autres études utilisant l'IA ont mis en évidence un impact négatif des fluctuations du SRF sur l'intégrité des photorécepteurs et sur l'acuité visuelle [8, 9].

>>> Un autre algorithme développé est le Notal OCT Analyzer (NOA). C'est cet algorithme qui est utilisé dans l'OCT à domicile (Notal Vision Home OCT : NVHO) (***fig. 4***). Une étude a été menée sur 15 patients pendant 3 mois. Il a été retrouvé une très bonne adhérence des patients à la réalisation de l'OCT avec 5,7 OCT réalisés par semaine et 93 % des images qui étaient interprétables. De plus, il y avait une concordance de 83 % entre l'algorithme et les experts. Cet outil permet un diagnostic très précoce des récidives et donc un traitement plus rapide et personnalisé [10].

Fig. 4 : OCT à domicile Notal.

3. Prédiction de la réponse au traitement

Le *treat and extend* est la méthode de traitement la plus courante. Cependant, en diminuant le nombre de visites elle peut conduire à sous- ou sur-traiter les patients. La prédiction de l'intervalle à

POINTS **FORTS**

- Le développement d'algorithmes d'IA nécessite un volume important de données (*big data*).
- De nombreux algorithmes sont en cours de développement pour le diagnostic et l'évaluation du risque de progression de la DMLA.
- Certains algorithmes trouvent déjà une application clinique, notamment dans l'interprétation des images OCT réalisées à l'aide de l'OCT à domicile.
- La prochaine étape sera la mise au point d'algorithmes permettant la prédiction de la réponse aux traitements.

l'aide de l'IA permettrait de diminuer le fardeau thérapeutique en éliminant les visites inutiles, mais aussi de diminuer les risques secondaires aux injections intravitréennes (IVT) tels que les endophtalmies ou le décollement de rétine.

Le prochain challenge de l'IA est donc de prédire la réponse au traitement afin de proposer un traitement personnalisé aux patients. Plusieurs groupes sont en train de développer des algorithmes dans cet objectif. Dans une étude parue récemment et basée sur une étude post-hoc de la TREND *study*, Bogunović *et al.* ont développé un algorithme permettant de prédire la réponse au traitement en se basant sur les biomarqueurs OCT après seulement une injection (fluide sous-rétinien, fluide intrarétinien, foci hyperréflectifs, décollement de l'épithélium pigmentaire [DEP] et épaisseur de la ligne de photorécepteurs) [11]. Cette évaluation automatisée pourrait de plus modifier nos pratiques cliniques et remettre en cause, par exemple, le concept de dose de charge d'anti-VEGF.

Perspectives : IA et OCT-angiographie

En parallèle de l'OCT, des algorithmes d'IA sont en cours de développement, notamment pour la détection des membranes néovasculaires à l'OCT-angiographie (OCTA). L'équipe de Wang *et al.* a ainsi mis au point un algorithme capable de diagnostiquer et de segmenter les néovaisseaux choroïdiens. Bien que la majorité des travaux portant sur la détection et la quantification des fluides soit basée sur des images OCT, des algorithmes de *deep learning* associant une analyse des coupes OCT à celle en OCTA ont été développés et pourraient améliorer la segmentation des fluides [12].

Conclusion

De nouvelles études prospectives sont nécessaires afin d'évaluer les performances des algorithmes d'IA en vraie vie. Les innovations constantes en termes de thérapeutique dans la DMLA nécessitent des outils puissants afin d'optimiser la prise en charge des patients. L'IA sera sans doute le plus puissant de ces outils.

BIBLIOGRAPHIE

1. Niu S, de Sisternes L, Chen Q *et al.* Fully Automated Prediction of Geographic Atrophy Growth Using Quantitative Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Biomarkers. *Ophthalmology*, 2016;123:1737-1750.
2. Saha S, Nassisi M, Wang M *et al.* Automated detection and classification of early AMD biomarkers using deep learning. *Sci Rep*, 2019;9:10990.
3. Damian I, Nicoară SD. SD-OCT Biomarkers and the Current Status of Artificial Intelligence in Predicting Progression from Intermediate to Advanced AMD. *Life Basel Switz*, 2022;12:454.
4. Busbee BG, Ho AC, Brown DM *et al.* Twelve-month efficacy and safety of 0.5mg or 2.0mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:1046-1056.
5. Waldstein SM, Vogl WD, Bogunović H *et al.* Characterization of Drusen and Hyperreflective Foci as Biomarkers for Disease Progression in Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence in Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:740-747.
6. Toth CA, Decroos FC, Ying GS *et al.* Identification of fluid on optical coherence tomography by treating ophthalmologists versus a reading center in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Retina Phila Pa*, 2015;35:1303-1314.
7. Reiter GS, Grechenig C, Vogl WD *et al.* Analysis of fluid volume and its impact on visual acuity in the fluid study as quantified with deep learning. *Retina Phila Pa*, 2021;41:1318-1328.
8. Riedl S, Cooney L, Grechenig C *et al.* Topographic analysis of photoreceptor loss correlated with disease morphology in neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa*, 2020;40:2148-2157.
9. Grechenig C, Reiter GS, Riedl S *et al.* Impact of residual subretinal fluid volumes on treatment outcomes in a subretinal fluid-tolerant treat-and-extend regimen. *Retina Phila Pa*, 2021;41:2221-2228.
10. Liu Y, Holekamp NM, Heier JS. Prospective, Longitudinal Study: Daily Self-Imaging with Home OCT for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:575-585.
11. 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*, 2022;9:958469.
12. Guo Y, Hormel TT, Xiong H *et al.* Automated Segmentation of Retinal Fluid Volumes From Structural and Angiographic Optical Coherence Tomography Using Deep learning. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:54.

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