

Le dossier – DMLA: aspects diagnostiques

DMLA: le point sur l'évolution récente de la terminologie

RÉSUMÉ: L'évolution de la nomenclature des lésions de la rétine reflète une compréhension progressive de ces pathologies. Certaines lésions comme les pseudodrusen réticulés (*subretinal drusenoid deposits*) étaient, jusqu'à il y a peu, confondues avec les drusen séreux. Leur association avec l'amincissement de la choroïde, l'atrophie géographique et les néovaisseaux de type 3 de la DMLA, les fait considérer à présent comme "le 3^e facteur" de risque évolutif des formes précoces, à côté des drusen séreux et des migrations pigmentaires.

À l'opposé, des lésions plus tardives telles que les vasculopathies polypôïdales choroïdiennes (VPC), longtemps confondues avec les autres formes néovasculaires de la maladie, ont été individualisées au cours des années 1990. C'est plus récemment qu'il a été possible de rattacher certaines de ces VPC aux pachychoroïdes.

Dans ces deux cas, ce sont les progrès de l'imagerie (autofluorescence de bonne qualité pour les pseudodrusen, angiographie ICG puis OCT *swept source* pour les VPC) et la vision de quelques leaders qui ont aidé à mieux comprendre la place de ces lésions et à les renommer. Nous reprenons ici quelques éléments récents de la nomenclature des lésions de la DMLA qui illustrent l'évolution de nos conceptions.



T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.
University of Kansas School of Medicine,
KANSAS CITY, USA.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) touche environ 20 millions de personnes aux États-Unis et 196 millions dans le monde. Elle est l'une des principales causes de basse vision chez les personnes âgées et devrait toucher environ 288 millions de personnes dans le monde d'ici 2040 [1].

La présence de dépôts extracellulaires, les dépôts laminaires basaux (BLamD), qui s'accumulent entre les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) et leur lame basale, représente un élément important du développement de la maladie, et permet de distinguer le "vieillessement simple" de la DMLA [2]. Ces BLamD contribuent à la formation des drusen et au processus de dégénérescence des cellules de l'EP puis des photorécepteurs [3].

Les stades avancés de la DMLA se caractérisent par une atrophie de la rétine externe et de l'épithélium pigmentaire (RORA pour *RPE and Outer Retinal Atrophy*), l'atrophie géographique, et/ou par une néovascularisation, éventuellement associée à une exsudation, et on parlera alors de DMLA néovasculaire exsudative (*fig. 1*).

Nomenclature et conceptions : formes précoces

Les formes précoces de la DMLA sont caractérisées par la présence de drusen et/ou de migrations pigmentaires. Les différences entre les nomenclatures utilisées aux États-Unis et en Europe ne facilitent pas la comparaison des études (*tableau I*).

Le dossier – DMLA: aspects diagnostiques

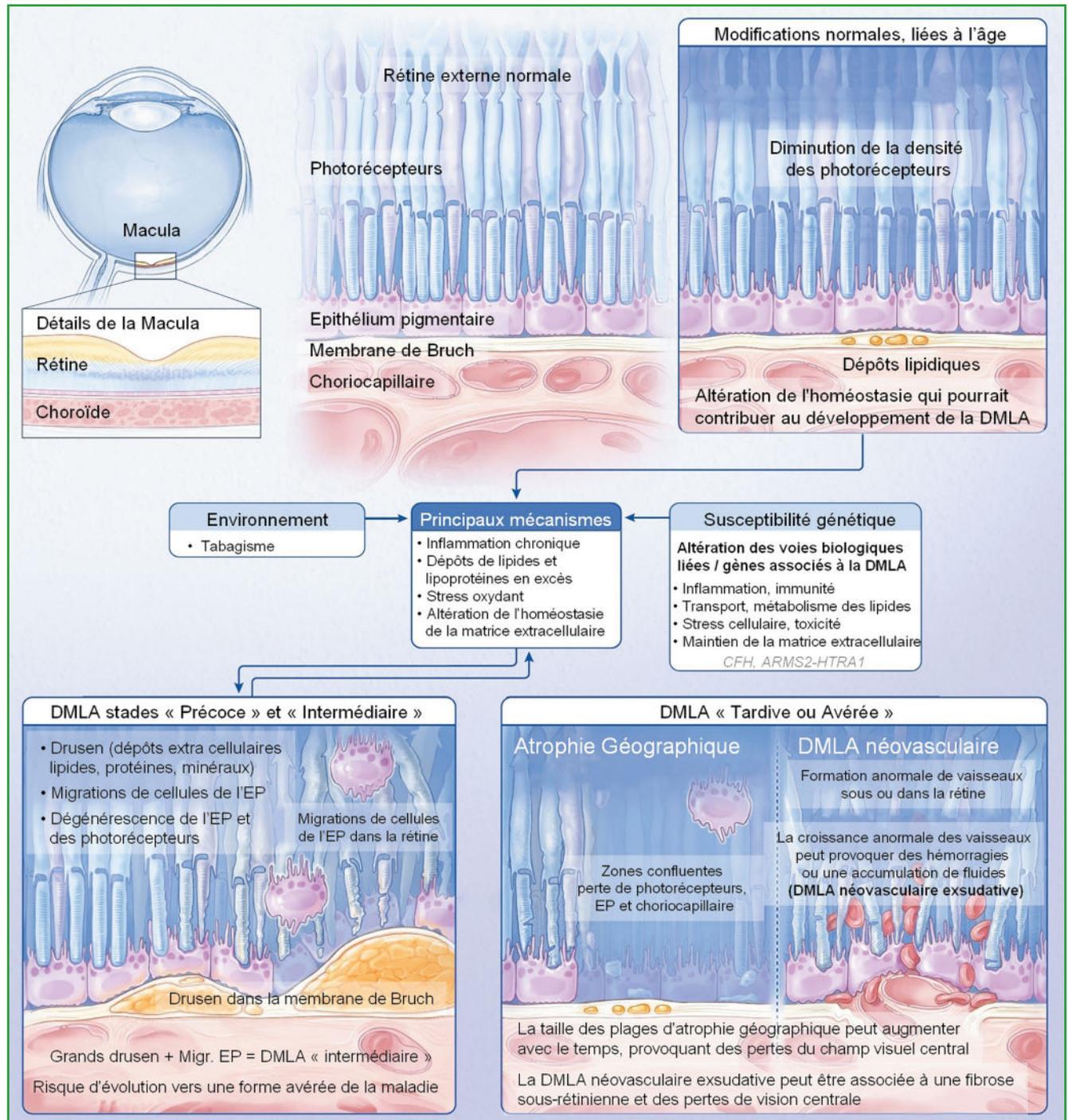


Fig. 1 : DMLA: caractéristiques cellulaires (d'après Fleckenstein, 2024).

Le large volume de publications internationales, majoritairement diffusées dans des revues américaines, contribue à reléguer au second plan la notion de maculopathie liée à l'âge.

Une autre notion concerne différents types de drusen souvent regroupés jusqu'au début des années 2000 sous le terme de "drusen séreux". La première étude AREDS, dont le rapport numéro 8 a

été publié en 2001, repose sur le suivi des formes précoces de DMLA (MLA) sur la base de photographies du fond d'œil. Pourtant, la visualisation, l'individualisation des pseudodrusen réticulés

Nomenclature européenne	Nomenclature américaine	Stades AREDS	Types et gradation des lésions
	Pas de modification liée à l'âge		Pas de drusen Pas de migration pigmentaire liée à la DMLA
	Viellissement normal	I	Drusen miliaires ($\leq 63 \mu\text{m}$) Pas de migration pigmentaire
MLA	DMLA débutante (<i>early AMD</i>)	II	Drusen intermédiaires ($64 \mu\text{m}$ à $125 \mu\text{m}$) Pas de migration pigmentaire
MLA	DMLA intermédiaire (<i>intermediate AMD</i>)	III	Drusen séreux ($> 125 \mu\text{m}$) et/ou Migrations/altérations pigmentaires
DMLA	DMLA avérée (<i>late AMD</i>)	IV	Néovascularisation maculaire et/ou plages d'atrophie géographique

Tableau I : Les Européens distinguent habituellement la maculopathie liée à l'âge (*age-related maculopathy*) de la DMLA. Au contraire, les études américaines utilisent les stades de l'étude AREDS (*Age-Related Eye Disease Studies*) et utilisent le terme "DMLA" (AMD) dès les stades précoces en précisant le stade évolutif (d'après Ferris F *et al. Ophthalmology*, 2013).

(*subretinal drusenoid deposits*) repose souvent sur l'autofluorescence et/ou le cliché en lumière bleue, et ces lésions peuvent facilement être manquées lors d'un bilan reposant sur les photographies du fond d'œil [4]. Ces pseudodrusen réticulés ont la particularité d'être associés à l'atrophie géographique [5] et aux néovaisseaux maculaires de type 2 et de type 3 [4, 6]. L'échelle de gravité des stades précoces de la DMLA établie par Ferris en 2005 (échelle AREDS simplifiée [7]) reste un bon compromis entre la facilité d'utilisation (recherche de drusen séreux et de migrations pigmentaires en biomicroscopie ou sur des clichés sans préparation) et la précision (définition de stades associés à un risque évolutif de 3 %, 12 %, 25 %, 50 % à 5 ans). Ce type d'échelle pourrait être affiné en intégrant le risque associé aux pseudodrusen réticulés.

Une autre lésion, les drusen cuticulaires (DC), autrefois appelés dépôts laminaires basaux, sont classiquement repérés chez des patients âgés d'une cinquantaine d'années, souvent de sexe féminin. Leur diagnostic revêt une importance particulière en raison du risque de formation d'un dépôt de matériel sous-rétinien pouvant simuler un décollement séreux rétinien (DSR) [8]. L'aspect de pseudo DSR observé en OCT peut faire craindre à tort la présence de néovaisseaux choroïdiens qui imposerait des

traitements. Le diagnostic de ces drusen est facile en angiographie à la fluorescéine avec l'aspect de "ciel étoilé" dès les temps précoces de la séquence [9]. L'autofluorescence est maintenant davantage utilisée en pratique courante et ces drusen sont repérés sous la forme de points noirs non confluent, parfois entourés d'un halo autofluorescent.

Une étude menée par l'équipe de Yannuzzi invite à nuancer le discours parfois rassurant sur les DC [10]. Les auteurs y soulignent le risque significatif de progression vers une atrophie géographique et/ou le développement de néovaisseaux choroïdiens, en particulier lorsque ces drusen sont associés à des drusen séreux. Les auteurs sug-

gèrent que les DC pourraient faire partie des marqueurs de la DMLA, ce qui serait cohérent avec leur localisation, identique à celle des drusen séreux, même si leur composition diffère. D'autres drusen à forme spiculée seraient un élément prédictif des vasculopathies poly-pôïdales, ce qui incite à les renommer "pachydrusen" [11].

Enfin, il convient de rappeler l'évolution de la terminologie des drusen calcifiés, qui apparaissent réfringents en raison de l'atrophie sus-jacente des cellules de l'épithélium pigmentaire, laissant ainsi visible le phosphate de calcium qu'ils contiennent. Le terme désormais privilégié pour les désigner est celui de **drusen "rétractiles"**. [12].

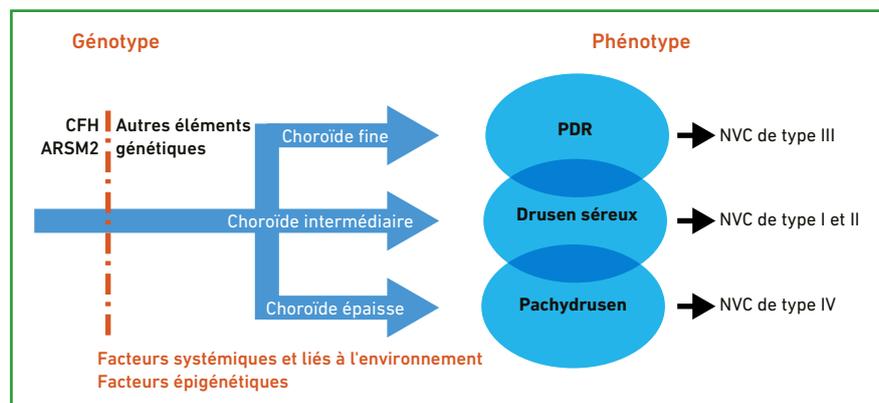


Fig. 2 : À partir de facteurs de risque génétiques communs (ARSM2, CFH), certains facteurs de l'environnement et certains facteurs épigénétiques influenceraient l'épaisseur de la choroïde, le type de drusen et enfin le type de néovascularisation (modifié d'après Spaide, 2018). PDR : pseudodrusen réticulés.

Le dossier – DMLA: aspects diagnostiques

Ainsi, certaines lésions autrefois regroupées sous le terme de drusen séreux, en raison de leur aspect de surélévations blanchâtres à l'examen du fond d'œil, sont désormais mieux caractérisées grâce à l'imagerie multimodale. L'individualisation de ces lésions est utile en particulier lorsqu'elle est couplée à l'évaluation de l'épaisseur choroïdienne et éventuellement à des éléments génétiques (fig. 2).

DMLA néovasculaire

En 2019, un groupe d'étude international, comportant 35 spécialistes de la rétine pratiquant sur plusieurs

continents, a proposé une modification de la nomenclature concernant les différentes lésions élémentaires de la DMLA [13]. L'utilisation d'une nomenclature standard et consensuelle vise à faciliter les échanges entre les équipes et aider à la comparaison des groupes de patients composant les études cliniques.

Pour les formes exsudatives (la DMLA néovasculaire), le terme "*choroidal neovascularization* (CNV)", consacré depuis de nombreuses années, est maintenant remplacé par le terme "*macular neovascularization*" (MNV). Le **tableau II** reprend la définition des différents types de néovaisseaux.

Vasculopathie polypoïdale: polypes ou enchevêtrements vasculaires ?

Aujourd'hui encore, il reste difficile de déterminer si la vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) est une pathologie à part entière, une forme "frontière" de la DMLA ou d'une forme évolutive de néovascularisation maculaire. Il s'agit pourtant d'une cause importante de baisse de la vision dans le monde et plus particulièrement en Asie [14, 15].

Une équipe de Shanghai, associée à l'équipe de Phil Rosenfeld à Miami, avait examiné des lésions polypoï-

<p>Néovaisseaux maculaires de type I "occultes" ou "sous-épithéliaux"</p>	<p>Ces néovaisseaux correspondent à des zones de complexes néovasculaires provenant de la choriocapillaire et développés vers et dans l'espace sous-épithélial. Les néovaisseaux aboutissent à différents types de DEP.</p> <p>En OCT, les NVM type I apparaissent sous la forme d'une élévation de l'EP avec une réflectivité hétérogène. En OCT-angiographie, l'arborescence néovasculaire peut être visualisée sous l'EP.</p> <p>En angiographie à la fluorescéine, l'aspect est celui d'une hyperfluorescence en pointillés en regard de la zone de soulèvement de l'EP. Ces pointillés fusionnent progressivement pour aboutir à un aspect d'hyperfluorescence à bords flous.</p>
<p>Vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC)</p>	<p>Ces néovaisseaux représentent une variante des NVM de type 1 qui est couramment observée chez les Asiatiques. La nature des structures anévrismales, souvent appelées polypes, est encore controversée.</p> <p>L'aspect en OCT est similaire à celui des NVM de type I mais chez certains patients des dilatations vasculaires sont observées aux bords de la lésion. En outre, l'aspect du soulèvement de l'EP suggère la présence de nodules.</p> <p>En angiographie à la fluorescéine, l'aspect est similaire à celui des NVM de type I.</p> <p>L'angiographie ICG montre un réseau vasculaire ramifié et des dilatations anévrismales en nombre variable.</p>
<p>Néovaisseaux maculaires de type II "visibles" ou "préépithéliaux"</p>	<p>Ces néovaisseaux proviennent de la choroïde, traversent la membrane de Bruch et la monocouche de l'EP pour proliférer ensuite dans l'espace sous-rétinien.</p> <p>En OCT, les complexes néovasculaires sont situés dans l'espace sous-rétinien, en avant de l'EP. Ils peuvent être associés à la présence de matériel sous-rétinien hyper réfléchif (SRHM).</p> <p>L'OCT-angiographie peut montrer les éléments vasculaires en avant de l'EP.</p> <p>L'angiographie à la fluorescéine montre une hyperfluorescence précoce suivie d'une diffusion de colorant qui s'accumule dans l'espace sous-rétinien. Les éléments néovasculaires peuvent être détectés au tout début de la séquence.</p>
<p>Néovaisseaux maculaires de type III "<i>retinal angiomatous proliferation</i>" (RAP), anastomose chorioretinienne occulte</p>	<p>Ces néovaisseaux proviennent de la circulation rétinienne, généralement le plexus capillaire profond, et se développent vers la rétine externe.</p> <p>En OCT, on observe l'extension d'une zone d'hyper-réflectivité à partir de la rétine moyenne vers l'EP. Cette hyper réflectivité est associée à un œdème intrarétinien, une hémorragie et des télangiectasies.</p> <p>L'OCT-angiographie peut montrer les néovaisseaux qui croissent vers l'EP ou même pénètrent dans l'EP.</p> <p>En angiographie à la fluorescéine, on observe une hyperfluorescence focale associée à une coloration intrarétinienne. Souvent, on peut aussi observer une hyper fluorescence des couches plus profondes de la rétine qui peut faire évoquer des néovaisseaux de type I. Cependant, ce type de néovaisseaux n'est pas nécessairement d'origine choroïdienne.</p>

Tableau II: Définitions actuelles des différents types de néovaisseaux (d'après Spaide, 2019)

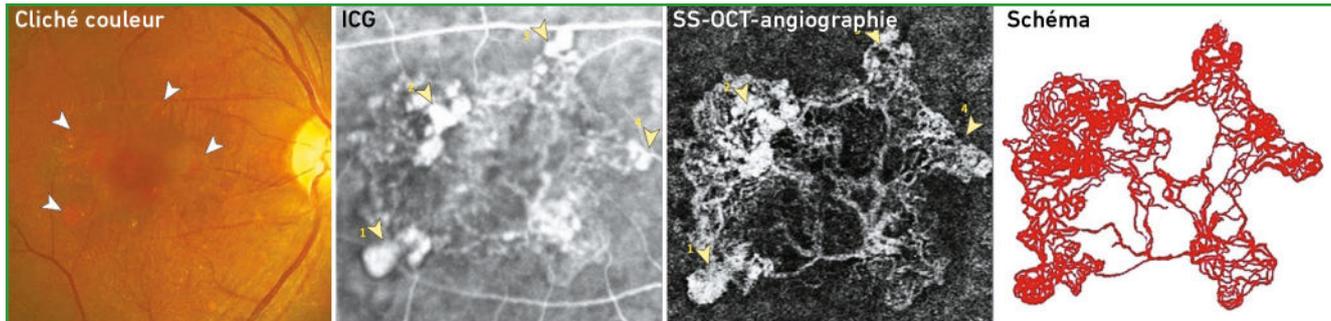


Fig. 3 : Le cliché du fond d'œil montre les lésions polypoïdes en rouge orangé (pointes de flèches). Le cliché précoce de l'ICG montre des lésions polypoïdes (flèches) autour d'un réseau vasculaire afférent. En SS-OCT-angiographie, on repère les signaux de flux vasculaire des lésions polypoïdes (pointes de flèche) et du réseau afférent. Sur le schéma, la structure vasculaire enchevêtrée correspond aux lésions polypoïdes repérées en ICG.

dales en OCT *swept source* (SS-OCT) (PLEX® Elite) avec une analyse en OCT angiographie comparée aux clichés d'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) [16]. Toutes les lésions polypoïdales observées en ICG apparaissaient sous la forme d'amas de vaisseaux enchevêtrés sur des images SS-OCT-angiographie. En outre, l'OCT-angiographie avait permis de repérer des structures vasculaires enchevêtrées qui n'étaient pas visibles en ICG (fig. 3).

Chez les patients étiquetés "VPC", l'OCT-angiographie *swept source* montre donc que les lésions précédemment décrites comme des polypes apparaissent sous la forme d'amas néovasculaires enchevêtrés. Ils ressortent associés à un réseau néovasculaire afférent (peu différent des néovaisseaux sous-épithéliaux type I ou occultes) ou plus rarement à des néovaisseaux préépithéliaux (type 2 ou visibles).

L'identification des lésions sous la forme d'enchevêtrements néovasculaires plutôt que sous la forme de véritables lésions polypoïdes ou de dilatations anévrismales, pourra certainement permettre de mieux comprendre l'hétérogénéité des réponses aux traitements tels que la thérapie photodynamique ou les anti-VEGF.

La distribution des SS-OCT de dernière génération tels que le PLEX® Elite reste encore confidentielle mais ces données illustrent aussi l'intérêt de l'OCT pour le

diagnostic de la vasculopathie polypoïdale. Elles sont cohérentes avec d'autres publications qui récusent la notion de l'ICG "gold standard" pour le diagnostic des VPC.

Atrophie géographique : une définition précise basée sur les images OCT

Depuis quelques années, il devient possible de traiter les formes atrophiques de la DMLA (atrophie géographique, AG), ce qui a amené l'industrie à soutenir des groupes d'experts pour travailler sur une meilleure définition de l'AG. Les auteurs du groupe CAM (*classification of atrophy meeting*) se sont accordés pour associer le terme "atrophie géographique" à la présence de lésions atrophiques de la rétine externe à bords nets, associées à une perte de photorécepteurs, d'épithélium pigmentaire rétinien (EP) et de la choriocapillaire sous-jacente [17]. Cette définition repose aujourd'hui sur l'OCT même si d'autres moyens diagnostiques permettent de compléter le bilan.

L'autofluorescence (FAF) a longtemps été l'élément principal permettant de repérer les plages d'atrophie et d'avoir une certaine notion de leur évolutivité. Depuis le milieu des années 2000, l'amélioration de la technologie a permis d'utiliser l'autofluorescence dans des essais cliniques évaluant la progression des plages d'atrophie. La technique repose

sur l'analyse d'un rayonnement du spectre visible. Elle a pour inconvénients d'éblouir les patients et surtout d'être relativement dépendante de la transparence des milieux. L'absorption du rayonnement bleu par le pigment maculaire xanthophylle a conduit à développer une technique d'autofluorescence en vert. Certains auteurs ont développé la réflectance en proche infrarouge (NIR), ce qui permet d'obtenir des images assez superposables à celles de l'autofluorescence, tout en s'affranchissant d'un éventuel trouble des milieux et d'une absorption par le pigment maculaire.

Le développement progressif de l'OCT, avec l'avènement en 2008 du *spectral domain*, a permis de disposer d'images précises avec reconstruction dans différents plans qui permettent une analyse volumétrique de la perte tissulaire au cours du processus d'atrophie. L'OCT permet ainsi de repérer des lésions avant qu'elles ne soient détectables avec les autres moyens diagnostiques. Sur la base des images OCT, les auteurs du groupe CAM définissent quatre stades d'atrophie géographique en fonction de la présence de lésions de la rétine externe et de l'EP : cRORA désigne une atrophie géographique complète intéressant l'EP et la rétine externe. Les autres stades désignent des lésions moins évoluées : iRORA caractérise une atrophie incomplète de l'EP comme de la rétine externe ; cORA désigne une atrophie complète de la rétine externe et iORA une

Le dossier – DMLA: aspects diagnostiques

OCT	Autofluorescence (FAF)	Reflectance IR (NIR)	Clichés couleurs
<ul style="list-style-type: none"> • Zone d'hypertransmission $\geq 250 \mu\text{m}$ • Zone d'atténuation ou d'interruption de la ligne de l'EP $\geq 250 \mu\text{m}$ • Signes de dégénérescence des photorécepteurs en regard: amincissement de la couche nucléaire externe, perte de la limitante externe, perte de la zone ellipsoïde. • Critère d'exclusion: signes de déchirure de l'EP maculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions à bords nets • Hypoautofluorescence: "noir" similaire à celui de la papille ou des vaisseaux rétiniens* • Diamètre, $\geq 250 \mu\text{m}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$) • Critère d'exclusion: signes de déchirure de l'EP maculaire ou artéfact 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions à bords nets Hyperréfléctive • Diamètre $\geq 250 \mu\text{m}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$) • Critère d'exclusion: artéfacts 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions à bords nets • Hypopigmentation • Majoration de la visibilité des vaisseaux choroïdiens • Diamètre $\geq 250 \mu\text{m}$ (aire $0,05 \text{ mm}^2$)
* en cas d'autofluorescence éparse au pourtour des plages d'hypofluorescence, de drusen réfractiles (calcifiés) ou de matériel résiduel au sein des zones d'atrophie, le signal peut apparaître grisâtre vs noir.			

Tableau III : Critères définissant une atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la rétine externe complète (cRORA) en OCT avec observations complémentaires par les autres techniques (autofluorescence, réflectance infrarouge, clichés couleurs (d'après Sadda, 2018).

atrophie incomplète de la rétine externe. Le **tableau III** reprend les critères définissant la cRORA.

Conclusion

L'évolution de la terminologie des lésions de la DMLA traduit un démembrement progressif de groupes de lésions qui étaient autrefois confondus. Ce sont les progrès de l'imagerie qui permettent de distinguer et de comprendre progressivement les nuances entre des lésions qui semblaient très proches il y a quelques années seulement.

L'évolution de nos conceptions sur la maladie est bien sûr associée à une estimation plus précise des facteurs de risque comme des pronostics, et surtout à des traitements plus ciblés.

BIBLIOGRAPHIE

1. REIN DB, WITTENBORN JS, BURKE-CONTE Z *et al.* Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the US in 2019. *JAMA ophthalmology*, 2022;140:1202-1208.
2. SURA AA, CHEN L, MESSINGER JD *et al.* Measuring the Contributions of Basal Laminal Deposit and Bruch's Membrane in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020;61:19.
3. FLECKENSTEIN M, KEENAN TDL, GUYMER RH *et al.* Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*, 2021;7:31.
4. AGRON E, DOMALPALLY A, CUKRAS CA *et al.* Reticular Pseudodrusen: The Third Macular Risk Feature for Progression to Late Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 30. *Ophthalmology*, 2022;129:1107-1119.
5. MUTH DR, TORO MD, BAJKA A *et al.* Correlation between Macular Neovascularization (MNV) Type and Druse Type in Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Based on the CONAN Classification. *Biomedicine*, 2022;10.
6. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005; 123:1570-1574.
7. GASS JD, JALLOW S, DAVIS B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol*, 1985;99:445-459.
8. FRIEDMAN D, PARKER JS, KIMBLE JA *et al.* Quantification of fluorescein-stained drusen associated with age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:19-24.
9. SAKURADA Y, PARIKH R, GAL-OR O *et al.* Cuticular Drusen: Risk of Geographic Atrophy and Macular Neovascularization. *Retina*, 2020; 40:257-265.
10. SPAIDE RF. Disease Expression in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Varies with Choroidal Thickness. *Retina*, 2018;38:708-716.
11. SUZUKI M, CURCIO CA, MULLINS RF *et al.* Refractile drusen: Clinical Imaging and Candidate Histology. *Retina*, 2015; 35:859-865.
12. SPAIDE RF. New proposal for the pathophysiology of type 3 neovascularization as based on multimodal imaging findings. *Retina*, 2019;39:1451-1464.
13. YANNUZZI LA, SORENSON J, SPAIDE RF, LIPSON B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*, 1990;10:1-8.
14. YANNUZZI LA, SORENSON J, SPAIDE RF *et al.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). 1990. *Retina*, 2012;32 Suppl 1:1-8.
15. BO Q, YAN Q, SHEN M *et al.* Appearance of Polypoidal Lesions in Patients With Polypoidal Choroidal Vasculopathy Using Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography. *JAMA Ophthalmology*, 2019;137:642-650.
16. 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.

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