

Le dossier – DMLA: aspects diagnostiques

Progression de l'atrophie géographique : apport de l'imagerie de précision

RÉSUMÉ: Les mécanismes sous-tendant la progression de l'atrophie géographique au cours de la DMLA restent mal compris. En association avec le centre de recherche de l'hôpital de Pittsburgh aux États-Unis, et à l'aide de l'imagerie de haute résolution (dite "de précision"), qui combine plusieurs technologies dont l'imagerie transscélérale récemment mise au point, nous avons voulu comprendre la dynamique de l'évolution de l'atrophie géographique. Le suivi à l'échelle microscopique de la dispersion pigmentaire nous a permis de mettre en évidence une migration centrifuge de cellules hyperpigmentées synchrones de la progression, faisant suggérer une migration de certaines cellules de l'EP associée à la dégénérescence.



M. PAQUES

Centre d'investigation clinique de la vision, CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

L'atrophie géographique : pourquoi progresse-t-elle ?

La progression lente et inexorable de l'atrophie géographique est un facteur de stress majeur pour les patients d'autant que la chute d'acuité visuelle peut, elle, être rapide lorsque l'atrophie envahit la fovéa, provoquant une perte importante de qualité de vie [1].

Les facteurs associés à cette progression sont mal connus. En effet, les variants génétiques responsables de la DMLA ne semblent pas être impliqués dans l'évolution des formes tardives. De plus, d'autres types d'atrophie de l'épithélium pigmentaire peuvent aussi évoluer vers une extension, de façon assez proche de celle de l'atrophie géographique de la DMLA. Les bénéfices relativement limités (et contestés) des thérapies intravitréennes ciblant le complément pour ralentir la progression de l'atrophie géographique, renforcent la probabilité que d'autres voies physiopathogéniques soient impliquées.

Analyser la progression par l'imagerie multimodale de précision

Depuis plusieurs années notre équipe, en association avec celle d'Ethan Rossi de l'université de Pittsburgh, étudie les mécanismes à l'œuvre dans la progression de l'atrophie géographique. Nous avons pu caractériser certains processus évoquant de nouvelles pistes pour une meilleure compréhension de la progression de l'atrophie.

Notre stratégie est basée sur l'utilisation de plusieurs systèmes d'imagerie à haute résolution. En premier lieu, la caméra rtx1, seule caméra commercialement disponible utilisant l'optique adaptative, qui permet de réaliser des images en réflectance en infrarouge en mode plein champ (c'est-à-dire sans balayage, évitant ainsi les distorsions typiques du SLO). Les images obtenues sont des vignettes de 1 mm de côté qu'il est possible d'assembler en montage. Nous avons ainsi pu détailler la disper-

Le dossier – DMLA: aspects diagnostiques

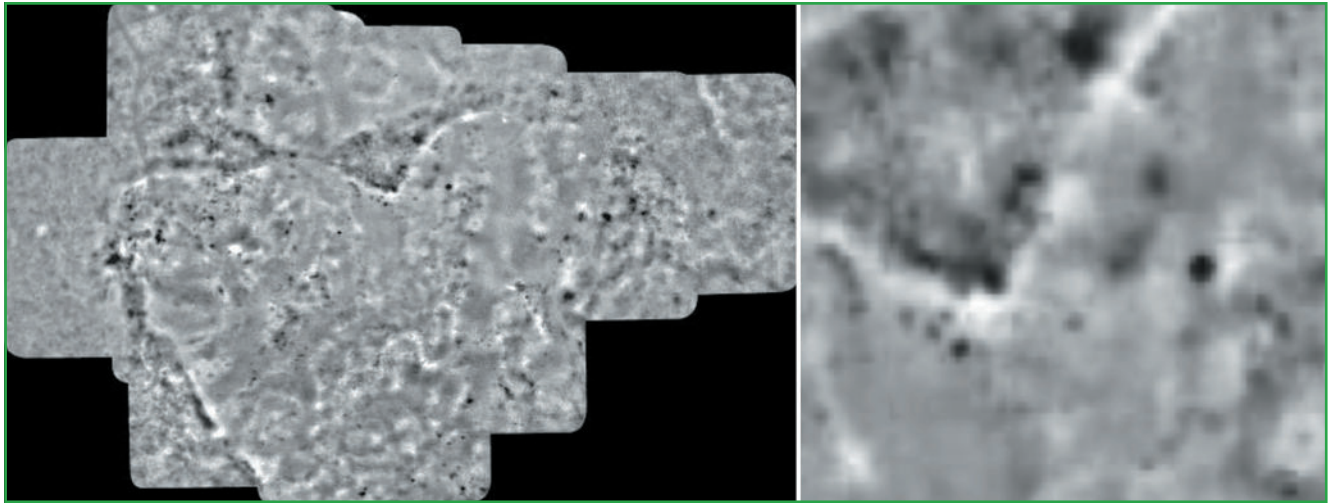


Fig. 1 : Exemple d'*hyporeflective clumps* (HRCs). **À gauche**, montage des images. La partie atrophique est sur la droite de l'image. **À droite**, agrandissement montrant les HRCs.

sion pigmentaire et révéler en particulier la présence de sphérules de ~ 20 µm de diamètre que nous avons appelées "*hyporeflective clumps*" (HRCs). Elles pourraient correspondre à des cellules de l'épithélium pigmentaire détachées [2], en association avec des macrophages [3]. Ces HRCs pourraient rendre compte de l'aspect appelé "*incomplete RPE and outerretinal atrophy (iROA)*" [4], caractérisé par une pigmentation irrégulière, précurseur de l'atrophie [5] (**fig. 1**).

La caméra rtx1 permet également une analyse très fine des drusen, en particulier la détection des microdrusen qui échappent à l'OCT [6] (**fig. 2**).

Ensuite, nous avons pu bénéficier d'un nouveau développement de cette caméra utilisant l'illumination transclérale (grâce au module complémentaire TFI pour *transcleral fundus imaging*). Celle-ci permet une meilleure révélation de la dispersion pigmentaire, sans doute en raison d'une meilleure prise en compte de la rétroillumination sclérale. Cette imagerie, à l'origine prévue pour documenter la mosaïque de l'EP, s'est aussi révélée être d'une aide précieuse pour établir la cartographie de la dispersion pigmentaire de façon encore plus précise que la caméra rtx1 sans module TFI (**fig. 3**).

Enfin, le centre de Pittsburgh possède un système d'imagerie SLO par optique adaptative en mode autofluorescence en infrarouge [7], qui permet d'avoir aussi une cartographie de la dispersion de mélanine, avec l'avantage de pouvoir

localiser plus finement cette dispersion pigmentaire dans l'espace [8]. Le suivi au long cours des patients nous permet de documenter la synchronicité des phénomènes microscopiques associés à la progression de la DMLA [9]. En asso-

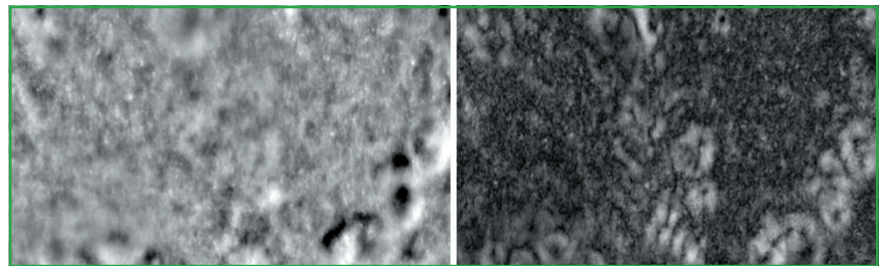


Fig. 2 : Imagerie de microdrusen dans la fovéa d'un sujet âgé par imagerie positionnelle utilisant la caméra rtx1 ("*gaze-dependent imaging*"). **À gauche**, image rtx1 non traitée. **À droite**, imagerie différentielle permettant d'isoler les drusen (largeur réelle de l'image 1 mm).

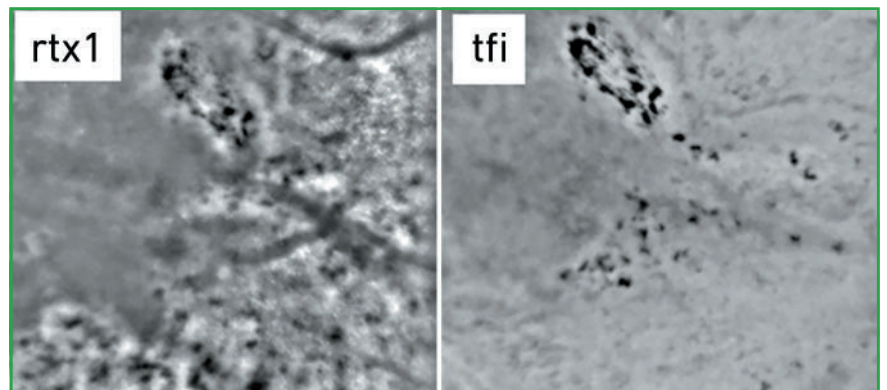


Fig. 3 : Imagerie de l'épithélium pigmentaire et de la dispersion pigmentaire par illumination transscclérale.

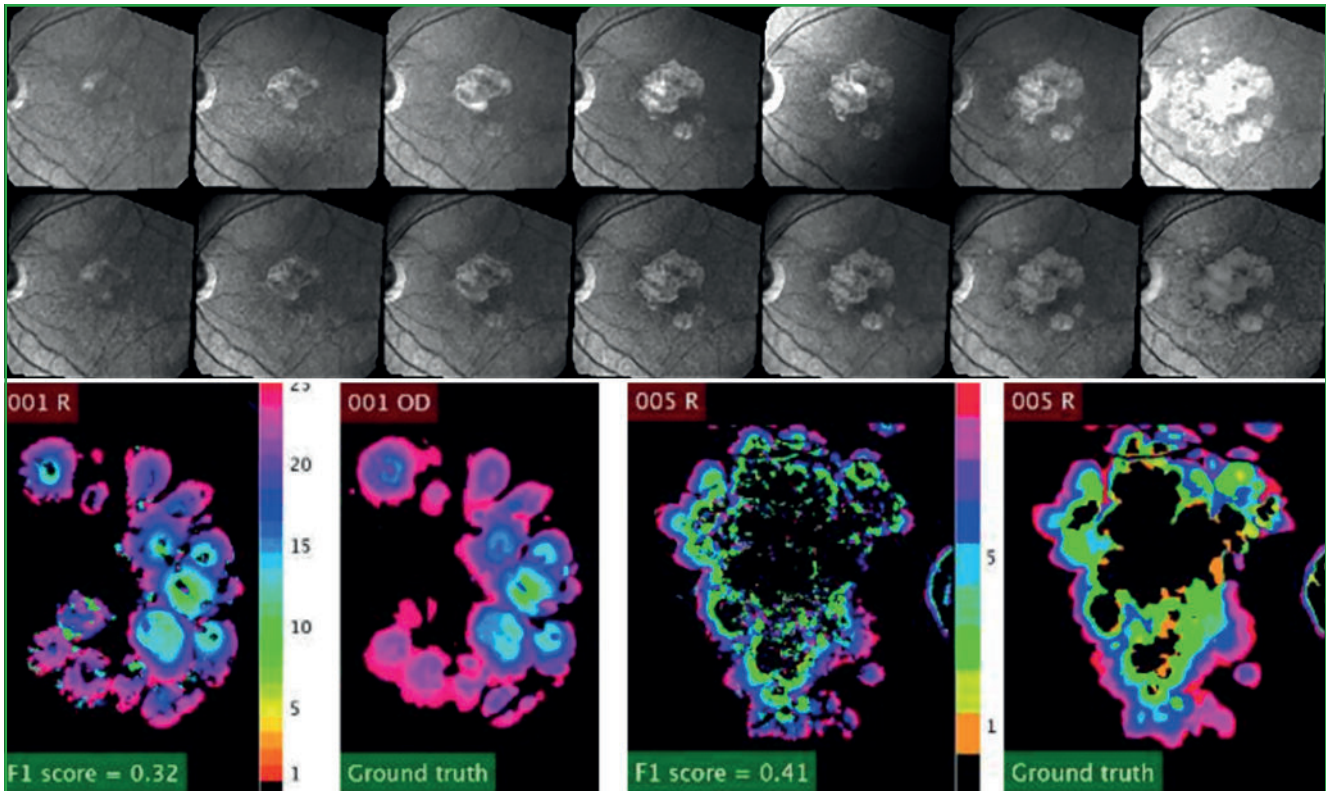


Fig. 4 : Segmentation automatisée de l'atrophie géographique. Le codage couleur représente les tailles successives des lésions.

ciation avec Florence Rossant, de l'ISEP, un logiciel de segmentation automatisé a été développé à partir des images prises en routine, ce qui pourra servir pour la modélisation de la progression de l'atrophie [10] (fig. 4).

■ Des premiers résultats

Dans le cadre d'une étude clinique prospective, des patients porteurs de DMLA sont suivis à intervalles réguliers (typiquement tous les 3 mois). Il s'agit d'étudier si d'autres phénomènes que la dégénérescence progressive de l'EP jouent un rôle dans la progression de la DMLA, ce qui permettrait d'ouvrir la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques.

Les patients n'ayant pas d'atrophie sont surveillés afin de détecter chez eux les événements survenant au cours de la

transition vers l'atrophie. Les lésions déjà atrophiques sont documentées extensivement en 3D pour tracer les pigmentations le plus précisément possible. Ces sessions d'imagerie multimodale permettent donc de constituer une vaste base de données sur la progression de l'atrophie. La combinaison de ces approches permet d'ores et déjà de mieux comprendre l'interaction des différentes structures lors de la progression de la dégénérescence de l'EP.

Il est tout d'abord apparu que les plus petites zones d'atrophie naissent là où une accumulation de pigment est présente; ceci ressemble à ce qui a été décrit comme "*thickened RPE*" (épaississement de l'EP) au sommet des drusen [11]. Cette lésion semble donc jouer un rôle crucial dans l'initiation de l'atrophie. Le suivi à l'échelle microscopique de la dispersion pigmentaire nous a permis de mettre en évidence une migration

centrifuge de cellules hyperpigmentées synchrones de la progression, faisant suggérer une migration de cellules de l'EP associée à la dégénérescence. Ces travaux sont complétés par des analyses histologiques d'yeux de donneurs porteurs de DMLA, dans lesquels la morphométrie des cellules de l'EP a été cartographiée à grande échelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAKRAVARTHY U, BAILEY CC, JOHNSTON RL *et al.* Characterizing Disease Burden and Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2018; 125:842-849.
2. ZANZOTTERA EC, ACH T, HUISINGH C *et al.* Visualizing Retinal Pigment Epithelium Phenotypes in the Transition to Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, 2016;36:S26-S39.

Le dossier – DMLA: aspects diagnostiques

3. SENNLAUB F, AUVYNET C, CALIPPE B *et al.* CCR2(+) monocytes infiltrate atrophic lesions in age-related macular disease and mediate photoreceptor degeneration in experimental subretinal inflammation in Cx3cr1 deficient mice. *EMBO Mol Med*, 2013;5:1775-1793.
4. SADDI 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.
5. GOCHO K, SARDA V, FALAH S *et al.* Adaptive optics imaging of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:3673-3680.
6. ROSSI EA, NORBERG N, EANDI C *et al.* A New Method for Visualizing Drusen and Their Progression in Flood-Illumination Adaptive Optics Ophthalmoscopy. *Transl Vis Sci Technol*, 2021;10:19.
7. KELLNER U, KELLNER S, WEINITZ S. Fundus autofluorescence (488 NM) and near-infrared autofluorescence (787 NM) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with age-related macular degeneration. *Retina*, 2010;30:6-15.
8. BORELLA Y, DANIELSEN N, MARKLE EM *et al.* Are the Hypo-Reflective Clumps Associated With Age-Related Macular Degeneration in Adaptive Optics Ophthalmoscopy Autofluorescent? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024;65:28.
9. PAQUES M, NORBERG N, CHAUMETTE C *et al.* Long Term Time-Lapse Imaging of Geographic Atrophy: A Pilot Study. *Front Med*, 2022;9:868163.
10. ROSSANT F, PAQUES M. Normalization of series of fundus images to monitor the geographic atrophy growth in dry age-related macular degeneration. *Comput Methods Programs Biomed*, 2021;208:106234.
11. LAIGINHAS R, LIU J, SHEN M *et al.* Multimodal Imaging, OCT B-Scan Localization, and EnFace OCT Detection of Macular Hyperpigmentation in Eyes with Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Sci*, 2022;2:100116.

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

Progression de l'atrophie géographique : apport de l'imagerie de précision

- La progression de l'atrophie géographique est encore mal comprise.
- L'imagerie à haute résolution permet une documentation fine de la dispersion pigmentaire, biomarqueur de la mort des cellules de l'épithélium pigmentaire.
- La dynamique temporelle de la dispersion suggère des phénomènes migratoires de l'EP qui pourraient contribuer à la progression de la DMLA.