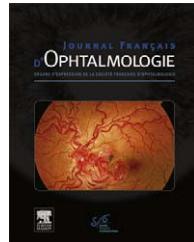




Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Intérêt et indications actuelles de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

Current uses and indications for indocyanine green angiography

T. Desmettre^{a,c,*}, S.-Y. Cohen^{b,c}, J.-M. Devoisselle^d,
A. Gaudric^c

^a Centre d'imagerie et de laser, 221, avenue de l'Hippodrome, 59130 Lambersart, France

^b Centre d'imagerie et de laser, 11, rue Antoine-Bourdelle, 75014 Paris, France

^c Service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

^d UFR des sciences pharmaceutiques, institut Charles-Gerhardt, 15, avenue Charles-Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier cedex 05, France

Reçu le 18 avril 2011 ; accepté le 3 juin 2011

Disponible sur Internet le 9 septembre 2011

MOTS CLÉS

Œil ;
Rétine ;
ICG ;
Vert d'indocyanine ;
DMLA ;
CRSC ;
VPI ;
Fluorescence

Résumé Une interprétation complète des clichés d'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) fait intervenir les aspects optiques mais également pharmacocinétiques et biochimiques. Ces aspects biochimiques peuvent impliquer des modifications du rendement de fluorescence et une affinité de la molécule pour les lipoprotéines et les phospholipides. Dans le cadre de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'arrivée de la thérapie photodynamique (PDT) et surtout des anti-VEGF a accru l'intérêt de la tomographie en cohérence optique (OCT) pour vérifier la réponse aux traitements puis guider les retraitements. La facilité et l'intérêt de l'OCT ont été progressivement associés à un certain désintérêt pour l'angiographie ICG, moins adaptée à la prise en charge actuelle de la maladie. Le vieillissement de la population, l'efficacité des anti-VEGF et la relative rareté des vasculopathies polypoïdales idiopathiques en Europe sont des éléments qui majorent la proportion de nos patients qui présentent une DMLA. Pourtant en dehors de cette pathologie, les indications de l'angiographie ICG restent finalement peu modifiées depuis une douzaine d'années : il est important de faire le diagnostic des vasculopathies polypoïdales idiopathiques (VPI), des hémangiomes choroïdiens parce que leur pronostic et leur traitement sont spécifiques. De même, pour certaines pathologies inflammatoires telles que le Multiple Evanscent White Dot Syndrome (MEWDS) ou la rétinochoroïdite de Birdshot. Enfin lorsque l'on souhaite traiter une choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) chronique l'angiographie ICG permet de ne pas omettre de point de diffusion. L'aspect en ICG peut aussi avoir dans cette indication un intérêt pronostique. Même si les indications de l'angiographie ICG sont actuellement moindres

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : thomas@desmettre.org (T. Desmettre).

KEYWORDS

Eye;
Retina;
ICG;
Indocyanine green;
AMD;
CSC;
PCV;
Fluorescence

dans le cadre de la DMLA, ces pathologies représentent un nombre de patients suffisamment considérable pour justifier la poursuite d'un intérêt pour cet examen original et complémentaire des autres techniques d'imagerie de la rétine et de la choroïde.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary A full interpretation of indocyanine green angiography images involves not only optical issues but also pharmacokinetic and biochemical aspects. These issues may involve biochemical changes in the fluorescence yield and the affinity of the molecule for lipoproteins and phospholipids. For age related macular degeneration (AMD), the advent of photodynamic therapy and especially anti-VEGF drugs has increased the use of OCT in assessing treatment response and guiding retreatment. The ease and advantages of OCT have become increasingly associated with a decreasing interest in ICG angiography, which is becoming less well suited for the current management of AMD. An aging population, the efficacy of anti-VEGF drugs and the relative rarity of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) in Europe are factors contributing to our proportional increase in AMD patients. However, aside from AMD, the indications for ICG angiography remain little changed over the last decade: it remains important in diagnosing PCV and choroidal hemangiomas, since their prognosis and treatment are specific. Similarly, for certain inflammatory conditions such as Multiple Evanescent White Dot Syndrome (MEWDS) or Birdshot chorioretinitis, the value of ICG angiography remains significant. In addition, for the treatment of chronic Central Serous Chorioretinopathy, ICG angiography helps to find sites of leakage which otherwise might have been missed. The ICG angiographic appearance in this setting may also have prognostic value. Although the indications for ICG angiography are currently decreasing for AMD, these other conditions represent a large enough number of patients to justify the continued use of this original test, which remains complementary to other chorioretinal imaging techniques.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le vert d'indocyanine (ICG) est utilisé pour l'imagerie de la vascularisation rétinienne et choroïdienne depuis plus de 30 ans [1–4]. Les particularités pharmacocinétiques, biochimiques et le spectre de fluorescence dans l'infrarouge font la spécificité des images en angiographie ICG [5].

Au cours des années 1990, la disponibilité d'une imagerie numérique statique ou dynamique a permis d'utiliser des images de haute définition pour donner un essor important à la technique et établir une sémiologie spécifique [1,6]. Cette sémiologie a représenté un intérêt particulier pour le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens occultes (NVO) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [7–10] qui représente dans nos pays un contingent important de patients. D'autres pathologies, moins fréquentes ont beaucoup bénéficié de l'angiographie ICG. Il s'agit de la vasculopathie polypoïdale idiopathique (VPI) [11], des hémangiomes choroïdiens [12], de la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) [13], des stries angioïdes [14,15] ou de certaines pathologies inflammatoires [16–18]. Pour toutes ces indications, pendant la période des années 1995–2005 l'angiographie ICG était le complément essentiel aux clichés sans préparation et à l'angiographie à la fluorescéine.

Au cours des années 2000, deux éléments sont intervenus. D'une part, l'amélioration progressive des images de tomographie en cohérence optique (OCT) a complété l'imagerie disponible en montrant la neurorétine et les éventuels soulèvements séreux associés aux pathologies exsudatives [19,20]. Pour certaines pathologies et en

particulier la DMLA, la mise en évidence précise des rapports entre les néovaisseaux et l'épithélium pigmentaire (EP) par l'OCT a progressivement permis de se rapprocher à l'angiographie ICG lors du diagnostic. D'autre part, l'avènement des anti-VEGF a placé au second plan le diagnostic précis de la localisation des néovaisseaux qui était pourtant si important lorsque la photocoagulation était le seul traitement disponible. De la même manière, l'OCT permet de bien mieux contrôler le suivi de la réponse aux anti-VEGF que ne le ferait l'angiographie à la fluorescéine ou l'angiographie ICG. Pour ces raisons, la technique fait à présent l'objet d'une certaine désuétude et certains auteurs se sont même récemment interrogés sur la pertinence de l'angiographie ICG parmi nos outils diagnostiques [21].

La vascularisation choroïdienne est responsable des apports de métabolites et d'oxygène des deux tiers externes de l'épaisseur rétinienne sauf au niveau de la région fovéolaire où elle apporte la totalité des nutriments et de l'oxygène. Paradoxalement ce système de vascularisation et son rôle en pathologie restent peu connus. L'EP, responsable d'un effet masque physiologique lors des photographies du fond d'œil et des angiographies à la fluorescéine ou de l'OCT explique en grande partie cette relative méconnaissance. Parce qu'elle permet de mettre en évidence la vascularisation choroïdienne et parce que ses propriétés biochimiques sont spécifiques l'angiographie au ICG reste tout au moins d'un apport original et très complémentaire des autres techniques d'imagerie en ophtalmologie (Fig. 1). Ce caractère original et complémentaire permet de garder actuellement quelques indications incontournables dont le traitement repose davantage sur la thérapie photodynamique (PDT) que

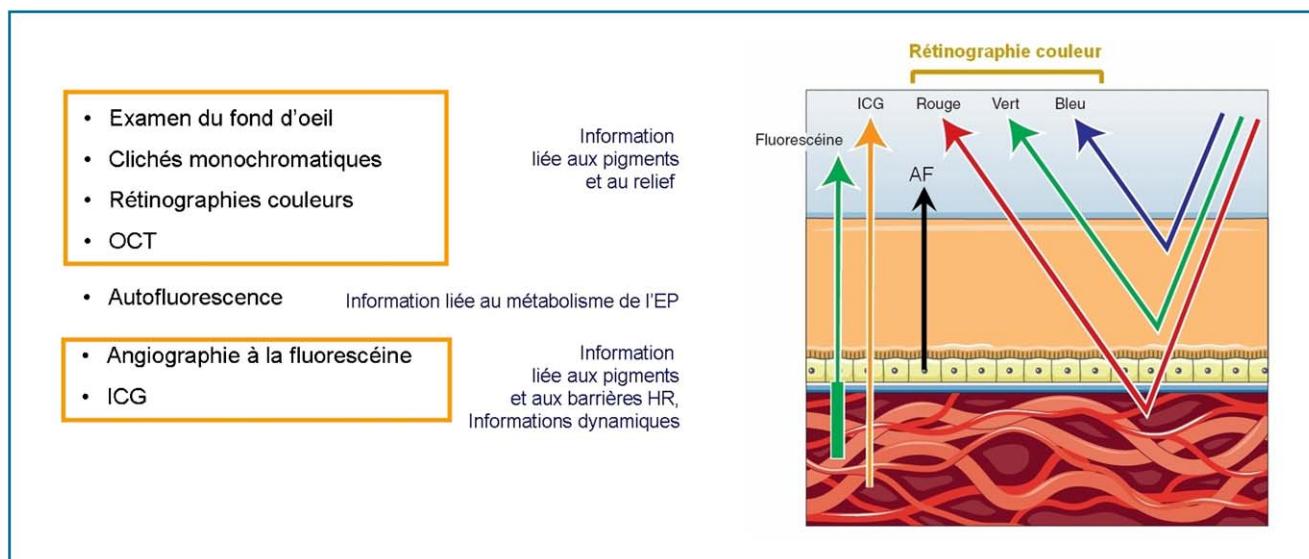


Figure 1. Schématisation des apports des différents moyens d'imagerie de la rétine et de la choroïde (hormis l'échographie). On peut noter que si la fluorescéine est surtout présente en arrière de l'épithélium pigmentaire, sa fluorescence est en grande partie bloquée par la mélanine de l'épithélium pigmentaire (EP). En revanche, la fluorescence rétroépithéliale de l'ICG traverse l'EP.

sur les anti-VEGF. Il s'agit des hémangiomes choroïdiens, de la VPI, de certaines pathologies inflammatoires et des CRSC chroniques.

Le but de cet article est de reprendre quelques notions sur la fluorescence de l'ICG pour faciliter l'interprétation des clichés et mieux situer les indications actuelles de l'examen pour notre pratique clinique.

Le vert d'indocyanine

L'ICG est une molécule de 775 daltons. Sa structure moléculaire lui confère des propriétés amphiphiles, c'est-à-dire à la fois hydrophile et hydrophobe. En effet, cette molécule est constituée de l'assemblage de deux parties polycycliques (benzoindotricarbocyanine) relativement hydrophobes reliés entre elles par une chaîne hydrocarbonée. La solubilité dans l'eau de ce composé est due à l'existence des deux groupements sulfates portés par

chaque partie polycyclique au niveau du noyau indol (Fig. 2). Le caractère amphiphile de la molécule explique sa forte affinité pour les protéines plasmatiques, les lipoprotéines et les phospholipides [22,23].

On peut remarquer que l'encapsulation de la verteporphine dans des liposomes aboutit de même à des structures amphiphiles. Il n'est alors pas étonnant qu'après injection les molécules d'ICG et la Visudyne® puissent se fixer sur des structures communes. Cette notion pourrait expliquer que la plupart des indications résiduelles de la PDT soient communes avec celles d'une imagerie par ICG.

L'ICG est présent dans différentes spécialités pharmaceutiques. La présence d'iode dans certaines préparations est liée au mode de fabrication de la molécule, une purification intervenant à la fin de la fabrication pour éliminer de la façon la plus complète possible ces molécules d'iode. La société Serb (France) a développé l'infracyanine® correspondant à un mode de synthèse original sans iode [24].

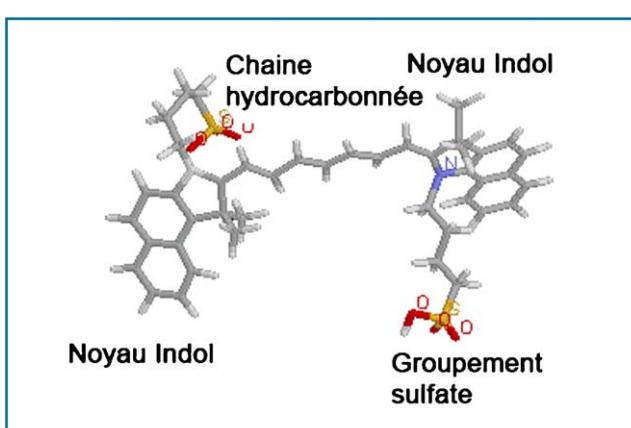


Figure 2. Les caractéristiques de la molécule d'ICG expliquent ses affinités pour les lipoprotéines et les phospholipides.

Aspects pharmacocinétiques et comportement *in vivo*

Le mode d'élimination hépatobiliaire explique la rapidité de l'élimination de l'ICG après injection intraveineuse. La demi-vie du colorant est de trois à quatre minutes chez l'homme [25–28]. Les études en spectrophotométrie montrent une cinétique de décroissance exponentielle en deux phases : une première phase rapide correspondant à la demi-vie et une seconde phase lente expliquant la persistance de colorant après 45 minutes ou une heure [27,29,30]. La diversité des modèles étudiés ou même des natures de vascularisation (gros troncs, capillaires ou artéries) explique que les cinétiques décrites dans la littérature ne soient pas strictement comparables [29–32].

Lors de la réalisation d'une angiographie au vert d'indocyanine, l'élimination rapide du colorant nécessite

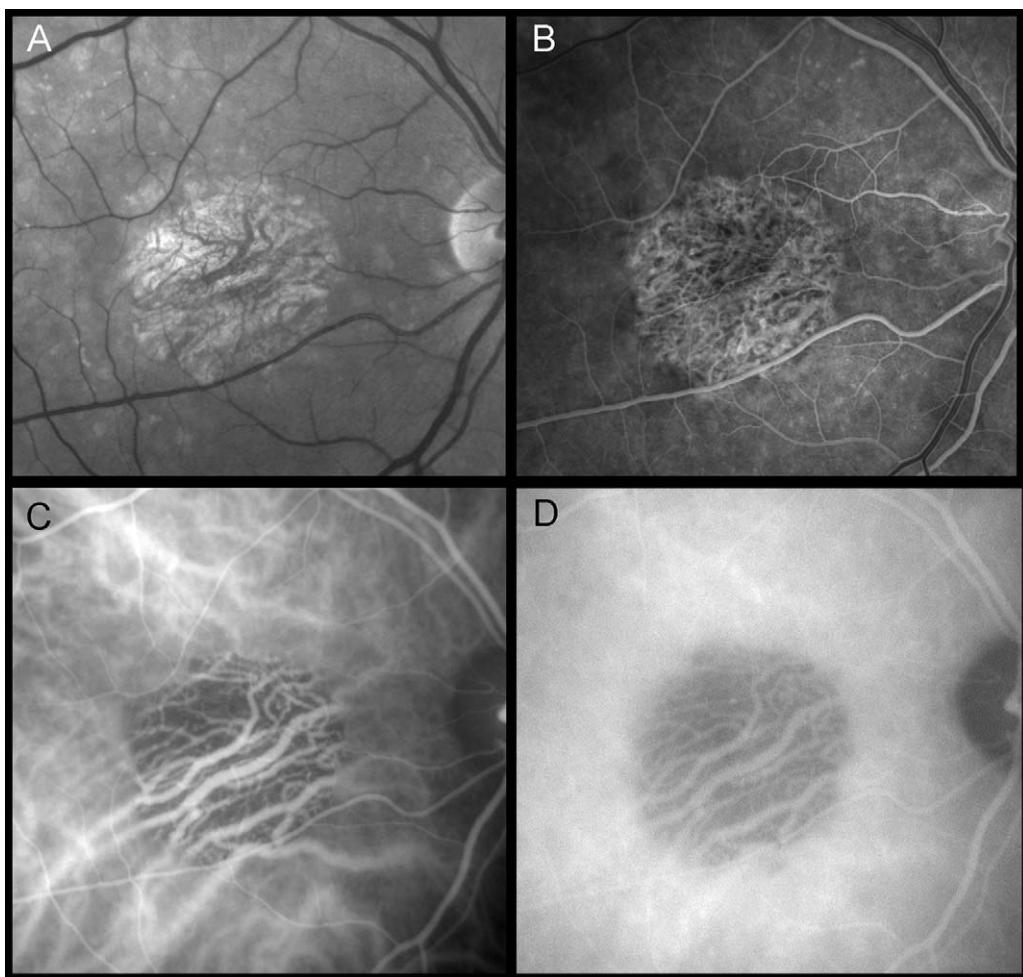


Figure 3. Plage d'atrophie de l'épithélium pigmentaire. A. Cliché anérythre. B. Temps laminaire veineux de l'angiographie à la fluorescéine. C. Angiographie ICG à deux minutes. D. Angiographie ICG à sept minutes. On remarque l'apparition progressive d'un grisé traduisant la capture de molécules d'ICG par l'épithélium pigmentaire (EP) (ICG – système Topcon).

d'augmenter le gain de la caméra pour obtenir des images exploitables. L'étude de l'intensité de fluorescence de l'ICG au cours du temps dépend à la fois de la pharmacocinétique du colorant, mais également des moyens d'étude, en particulier du mode d'excitation de la fluorescence et de la sensibilité des caméras [33,34].

On peut distinguer trois temps à l'angiographie ICG :

- temps précoces : jusqu'à cinq minutes :
 - temps artériel choroïdien,
 - temps artérioveineux choroïdien (temps art. rétinien) ;
- temps intermédiaires : cinq à 15 minutes ;
- temps plus tardifs : jusqu'à une heure :
 - inversion de contraste (en fonction de la quantité injectée),
 - fixation de l'ICG sur les sites/affinités.

Les temps précoces permettent de détailler les artéries choroïdiennes puis les veines. À partir des temps intermédiaires la concentration intravasculaire diminue. La diffusion passive du colorant vers le stroma choroïdien augmente progressivement, de même que la diffusion (active) du colorant vers les cellules de l'EP. À cette période le colorant remplit certains espaces tels que les polypes d'une VPI ou un soulèvement de l'EP associé à la DMLA. Aux temps

plus tardifs on décrit une inversion de contraste lorsque la fluorescence du stroma choroïdien est plus intense que celle des vaisseaux choroïdiens qui apparaissent alors en ombres chinoises. À cette période le colorant se fixe habituellement sur certains sites en fonction de ses affinités biochimiques. Cette fixation est associée à une modification de ses propriétés de fluorescence modifiant les spectres et majorant son rendement de fluorescence.

La diffusion des molécules du vert d'indocyanine (ICG)

Le confinement intravasculaire observé aux temps précoces de l'angiographie ICG traduit sa liaison aux protéines plasmatiques telles que l'albumine ou l'alpha-1 lipoprotéine [35]. C'est ce relatif confinement qui permet de distinguer les vaisseaux choroïdiens aux temps précoces alors qu'en angiographie à la fluorescéine la diffusion du colorant par les capillaires fenêtrés est très rapide.

Il est cependant apparu que les molécules d'ICG pouvaient diffuser dans certaines conditions et que cette diffusion influençait la sémiologie angiographique

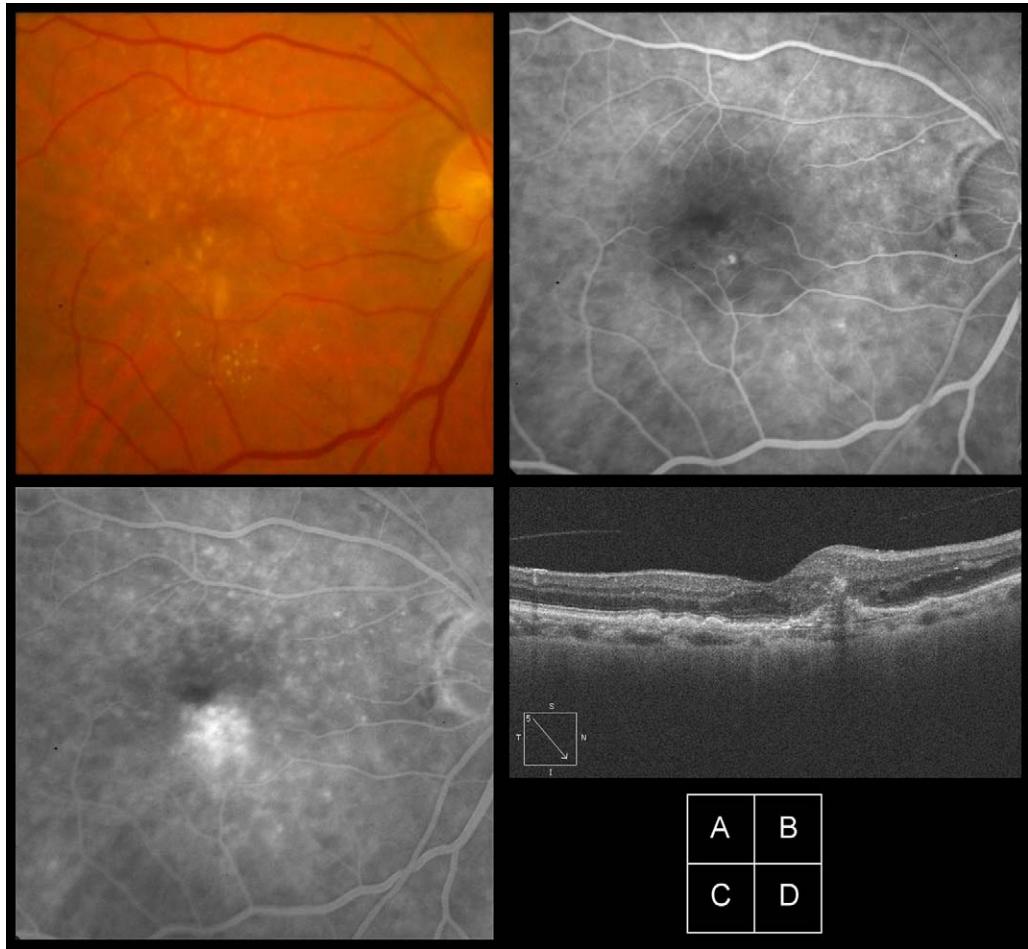


Figure 4. Anastomose choriorétinienne (ou rétino-choroïdienne (RAP). A. Rétinographie couleur montrant un effet de relief maculaire, quelques exsudats à la partie inférieure de la macula. B. Cliché à une minute de l'angiographie à la fluorescéine (AF) montrant une hyperfluorescence focale. C. Cliché à 3 minutes de l'AF montrant la diffusion du colorant. D. coupe d'OCT (Cirrus) montrant l'anastomose au sommet d'un minime décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP). L'ensemble permet le diagnostic de l'anastomose avec une spécificité raisonnable.

[34,36,37] (Fig. 3). Chang a montré avec des corrélations anatomo-histologiques qu'au cours de la séquence le colorant diffusait vers le stroma choroïdien puis s'accumulait au sein de l'EP rétinien et pouvait se lier au matériel lipidique des drusen [38]. Dans une étude plus récente, l'auteur a montré l'implication d'un mécanisme actif, saturable pour l'entrée des molécules d'ICG dans les cellules de l'EP [39].

L'imagerie dans le spectre infrarouge

L'absorption et la fluorescence de l'ICG dans le spectre infrarouge a plusieurs conséquences. La visibilité des couches rétiniennes et des couches choroïdiennes est le premier élément remarqué par l'observateur d'un cliché d'angiographie ICG. Cette lecture « comme dans un livre dont les pages seraient transparentes » selon l'expression de G. Quentel ne facilite pas l'interprétation des images. La visibilité des couches profondes est en rapport avec la diffusion d'environ 90 % de la lumière infrarouge à travers l'EP.

Cette propriété de diffusion particulière des photons infrarouges par rapport aux photons verts implique un autre

phénomène qui est une perte d'information par perte de la cohérence de la lumière d'émission de fluorescence. Pour un champ qui est constant tel que la portion du fond d'œil observée à travers un rétinographe, la netteté d'un cliché en ICG apparaît moindre qu'en angiographie à la fluorescéine.

Imagerie des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Lorsque la photocoagulation était le traitement de référence des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, l'angiographie au ICG représentait un apport important pour le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens. L'angiographie ICG permettait en effet de rendre éligible à la photocoagulation environ 40 % des cas de NVO « transformés » en un lacis vasculaire identifiable aux temps précoce de l'examen [40,41]. Cette meilleure identification des NVO grâce à l'angiographie ICG a permis des photocoagulations « guidées par ICG » [36,42–44].

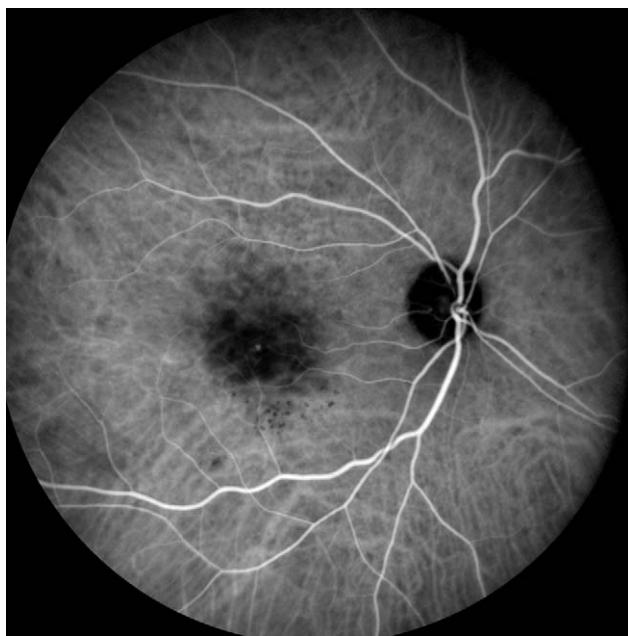
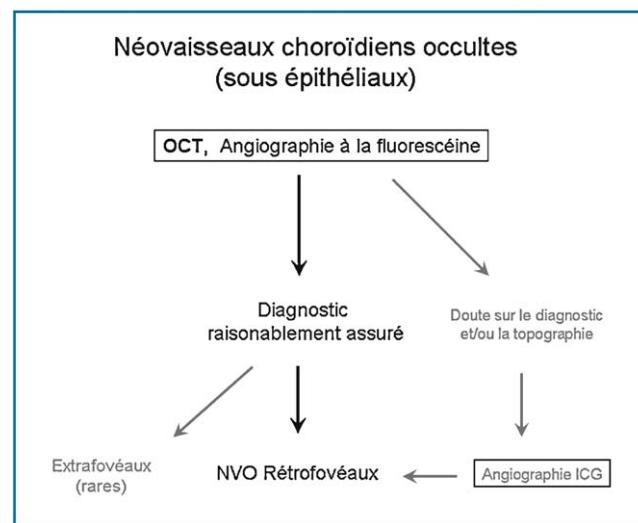


Figure 5. Angiographie ICG du même patient examiné peu après sur le HRA pour des besoins de publication. L'anastomose est confirmée avec une hyperfluorescence focale dès les temps intermédiaires. En angiographie ICG, l'augmentation du rendement de fluorescence du colorant fixé sur des sites d'affinité peut expliquer l'hyperfluorescence d'une structure dont la taille est aussi réduite.

Le mécanisme de la visibilité des néovaisseaux de la DMLA en angiographie infrarouge n'est d'ailleurs pas élucidé. Pour certains auteurs l'ICG « colle aux parois vasculaires », en particulier celles des néovaisseaux [1,22,30,34,36,45–47]. Pour d'autres auteurs, ce serait au contraire une diminution de la fluorescence des tissus périvasculaires qui augmenterait la visibilité des néovaisseaux sous-rétiniens [48–50]. La capture des molécules d'ICG par les cellules de l'EP pourrait apporter une explication : l'EP prolifère au sein du tissu fibreux associé aux néovaisseaux ; l'ICG présent dans ces cellules pourrait contribuer à l'hyper fluorescence qui est observée. Les modifications des propriétés du colorant en fonction de son environnement font souligner qu'une quantité relativement faible d'ICG présente au niveau de néovaisseaux pourrait être suffisante pour expliquer des hyper fluorescences focales pourvu que son rendement de fluorescence soit augmenté [51] (Fig. 4 et 5).

En pratique clinique courante, devant une suspicion d'une néovascularisation occulte de la DMLA, l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine permettent le plus souvent de définir le type de néovaisseaux et leur extension ce qui permet de débuter sans tarder un traitement par anti-VEGF (Fig. 6). La différenciation entre les néovaisseaux occultes et visibles par l'angiographie à la fluorescéine reste importante dans la mesure où elle contribue dans une certaine mesure à évaluer le pronostic. En revanche si les examens ne permettent pas d'exclure une VPI ou une forme atypique de CRSC, il est opportun de réaliser l'angiographie au ICG [52]. Dans certains cas, le diagnostic semblait initialement assuré mais la réponse aux anti-VEGF est un peu mitigée. La remise en question du diagnostic initial comporte la réalisation d'une angiographie ICG qui permet parfois une orientation différente.



Imagerie des néovaisseaux choroïdiens en dehors de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La plupart des maladies générant des altérations chroniques de l'EP peuvent se compliquer de néovaisseaux choroïdiens, peut-être par le biais de phénomènes inflammatoires. Lorsqu'aucune cause n'est mise en évidence on porte le diagnostic de « néovaisseaux choroïdiens idiopathiques ». En pratique les plus fréquents de ces néovaisseaux sont associés à la myopie forte. Le diagnostic des néovaisseaux du myope fort est souvent facile. L'angiographie ICG n'est réalisée ici que lorsqu'une hémorragie sous rétinienne importante ne permet pas d'établir un diagnostic avec une certitude raisonnable.

Les causes rares de néovaisseaux en dehors de la DMLA comportent d'abord les néovaisseaux compliquant les stries angioïdes. Ces stries correspondent à des déhisances de la membrane de Bruch associées à des calcifications. Elles peuvent être associées à diverses maladies systémiques (pseudoxanthome élastique surtout, Ehler-Danlos ou Paget plus rarement). Comme dans le cas des néovaisseaux du myope fort, l'angiographie ICG n'est supérieure à l'angiographie à la fluorescéine qu'en présence d'une hémorragie sous rétinienne. En outre, si les stries n'ont pas été repérées en biomicroscopie ou sur le cliché en autofluorescence, le cliché tardif de l'angiographie au ICG permettra de les repérer (Fig. 7). Il s'agirait d'une affinité de l'ICG pour l'élastine dégénérée, le tissu fibrosé ou des complexes protéocalciques [15].

Chez le sujet jeune, dans 17% des cas l'étiologie des néovaisseaux choroïdiens n'est pas retrouvée [53]. Lorsque l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT ne permettent pas le diagnostic étiologique des néovaisseaux choroïdiens une angiographie ICG est réalisée. Celle-ci permet parfois de mettre en évidence une cause dont le traitement est spécifique.

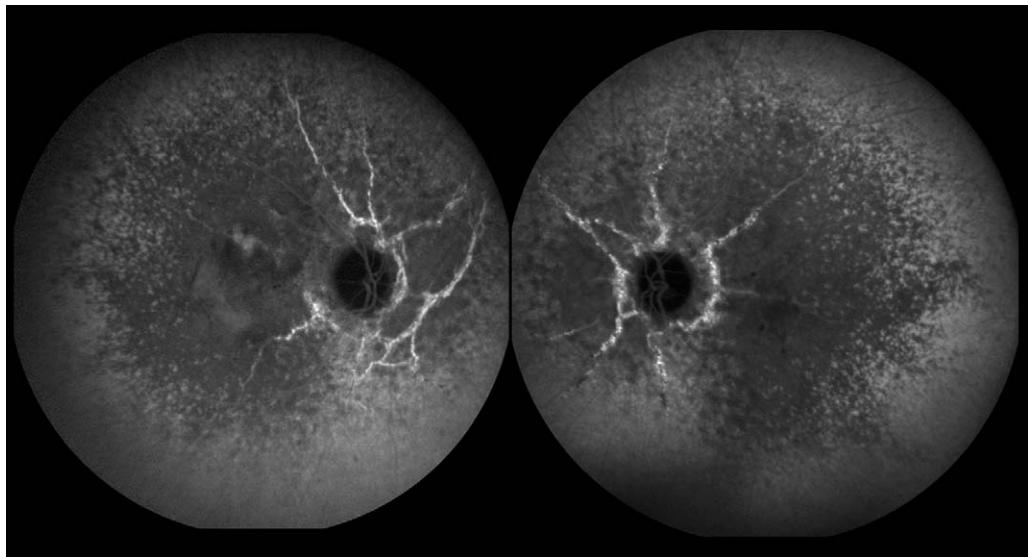


Figure 7. Imprégnation des stries angioïdes au temps tardifs de l'angiographie ICG (ICG – HRA).

Vasculopathie polypoïdale idiopathique

La présentation typique de la VPI correspond à des décollements de l'EP (DEP), des décollements du neuroépithélium (DSR) séro-sanguins bulleux ou de grande taille. Probablement en raison de cette forme de présentation classique et fréquente l'affection est souvent considérée comme une forme frontière de DMLA (Fig. 8). L'affection semble bien plus fréquente en Asie qu'en Europe. Dans une étude Japonaise publiée en 2009, la VPI était la première cause de DSR après 40 ans avec 40 cas pour 71 yeux (56 %) [54].

Typiquement, les lésions siègent au pourtour de la papille (Fig. 8) mais plus rarement, les dilatations vasculaires peuvent être situées dans la région maculaire voire en périphérie (Fig. 9 et 10).

L'angiographie au ICG reste actuellement le meilleur examen pour mettre en évidence les dilatations polypoïdales, bien visibles une dizaine de minutes après injection [11]. Dans certains cas, l'EP est relativement atrophié et les dilatations suffisamment grandes pour être mises en évidence en angiographie à la fluorescéine. De même, lorsque les hémorragies sont peu importantes ou en voie de résorption l'OCT peut mettre en évidence les dilatations ou des signes exsudatifs qui leur sont associés.

Plusieurs études pilotes et plus récemment l'étude EVE-REST ont montré la supériorité d'un traitement combiné associant la PDT aux anti-VEGF pour traiter de façon complète les dilatations polypoïdales de la maladie [55,56]. Pour cette raison il est essentiel de réaliser une angiographie ICG devant tout aspect de néovascularisation dont l'aspect n'est pas typique d'une DMLA ni d'une autre cause accessible à une monothérapie par anti-VEGF.

Choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC)

La CRSC correspond à un excès de perméabilité veineuse choroïdienne qui pourrait être successif à une ischémie

localisée de la choroïde [57]. Le diagnostic est en règle facile chez un sujet jeune. L'angiographie à la fluorescéine montre un point de fuite ou une zone de fuite et permet également de faire le diagnostic différentiel avec des néovaisseaux choroïdiens du sujet jeune. Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs dont l'ancienneté de la choriorétinopathie et l'épaisseur du décollement séreux rétinien (DSR). Le pronostic visuel après traitement dépend de l'acuité initiale et de l'épaisseur de la neurorétine en regard du soulèvement. Dans ces formes chroniques de l'affection, la réalisation d'une angiographie au ICG permet de mettre en évidence une dilatation des veines choroïdiennes et des zones d'hyperfluorescence focale (Fig. 11). Ces zones d'hyperfluorescence traduisent la majoration de perméabilité veineuse et peuvent faire l'objet d'une PDT à fluence réduite ou avec une demi-dose de photosensibilisant [58,59]. Pour certains auteurs la présence des zones d'hyperfluorescence focale en angiographie ICG conditionne un pronostic favorable après traitement, au moins au plan anatomique [60]. Dans le cadre de la CRSC, on considère donc qu'il est utile ou indispensable de réaliser l'angiographie ICG chez les patients pour lesquels un traitement est envisagé.

Hémangiome choroïdien et autres pathologies tumorales

Les hémangiomes choroïdiens circonscrits sont considérés comme des tumeurs bénignes de la choroïde. On distingue les formes diffuses dans le cadre d'un syndrome de Sturge Weber et des formes localisées ou circonscrites schématiquement sans manifestation systémique. Les hémangiomes choroïdiens circonscrits ont un aspect orangé rouge en biomicroscopie. En angiographie à la fluorescéine on note une imprégnation progressive de la tumeur, parfois associée à quelques phénomènes exsudatifs. En angiographie au ICG l'aspect est pathognomonique avec une hyperfluorescence intense aux temps précoces et une hypofluorescence tardive

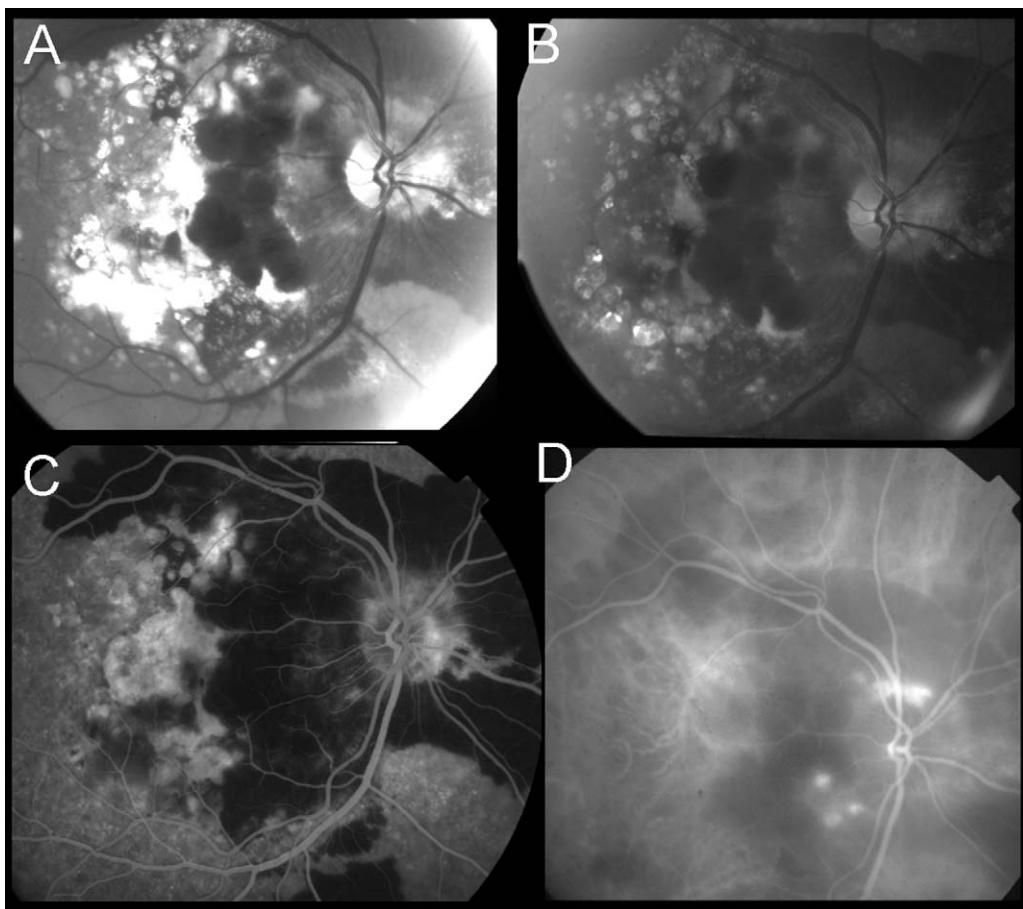


Figure 8. Aspect typique d'une vasculopathie polypoïdale idiopathique. (A) cliché anérythre et (B) cliché bleu montrant une vaste hémorragie péripapillaire chez un sujet âgé présentant des drusen séreux. C. Angiographie à la fluorescéine. D. Angiographie ICG montrant les polypes aux temps intermédiaires de la séquence (ICG système Topcon).

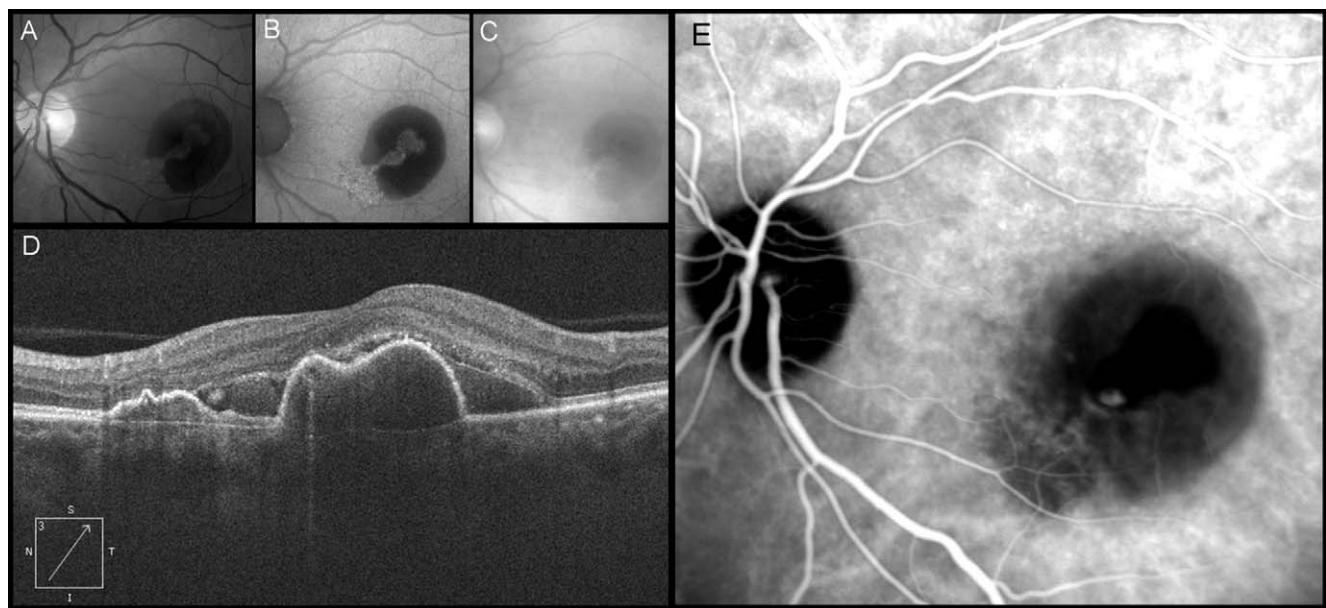


Figure 9. Aspect moins typique chez un patient d'une quarantaine d'années avec une lésion maculaire. A–C. Clichés monochromatiques montrant une hémorragie maculaire. D. OCT montrant un aspect relativement spécifique des polypes sous la forme de décollements de l'épithélium pigmentaire (EP) de petite taille dont les bords se raccordent de façon perpendiculaire à l'EP normal. E. Temps intermédiaire de l'angiographie ICG montrant des dilatations polypoïdales (ICG – HRA).

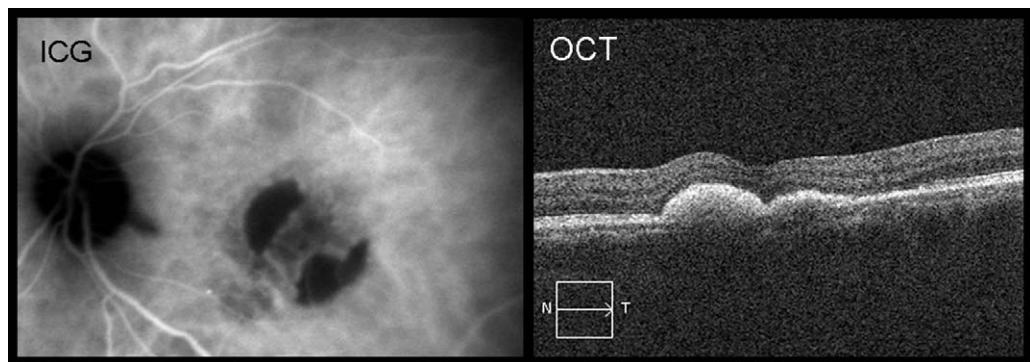


Figure 10. Même patient que sur la Fig. 8 après un déplacement pneumatique de l'hémorragie, une thérapie photodynamique et deux injections intravitréennes d'anti-VEGF. Trois mois après la consultation initiale, l'hémorragie est résorbée, les phénomènes exsudatifs sont résolus. Il persiste un peu de matériel en voie de résorption (ICG – HRA).

par *wash out* (Fig. 12 et 13) [12,57,61,62]. De nombreux auteurs ont montré l'intérêt de la PDT pour le traitement de ces hémangiomes choroïdiens lorsqu'ils sont symptomatiques [63–66]. Dans la plupart des séries un résultat incomplet sur l'occlusion des capillaires tumoraux n'a pas empêché un résultat fonctionnel satisfaisant. L'angiographie ICG sera également utilisée lors du contrôle de la réponse au traitement. On peut noter ici l'intérêt de la protonthérapie en cas d'échec de la PDT.

La présence d'une pathologie tumorale fait donc réaliser une angiographie ICG d'autant que le pronostic des hémangiomes choroïdiens est très favorable. Dans des cas moins favorables l'angiographie ICG est moins contributive montrant un aspect hétérogène (métastase), une vascularisation intrinsèque (mélanome choroïdiens). Dans ces derniers cas le contexte clinique et l'échographie sont généralement plus contributifs que l'angiographie.

Angiographie ICG et pathologies inflammatoires

Au cours de certaines pathologies inflammatoires du segment postérieur l'aspect de l'angiographie ICG est contributif pour le diagnostic [67–69]. On observe en particulier des zones d'hyper ou le plus souvent d'hypofluorescence. Les zones d'hypofluorescence observées correspondraient à des défauts d'imprégnation de la choroïde soit liés à une atrophie du tissu vasculaire, soit lié à la présence d'un processus occupant de l'espace au sein du tissu choroïdien [67]. On considère habituellement que le Multiple Evanscent White Dot Syndrome (MEWDS) [18,70,71] et la choriorétiopathie de Birdshot [72,73] bénéficient particulièrement de l'angiographie ICG en raison de la spécificité de la topographie et de la séquence des aspects de l'angiographie ICG.

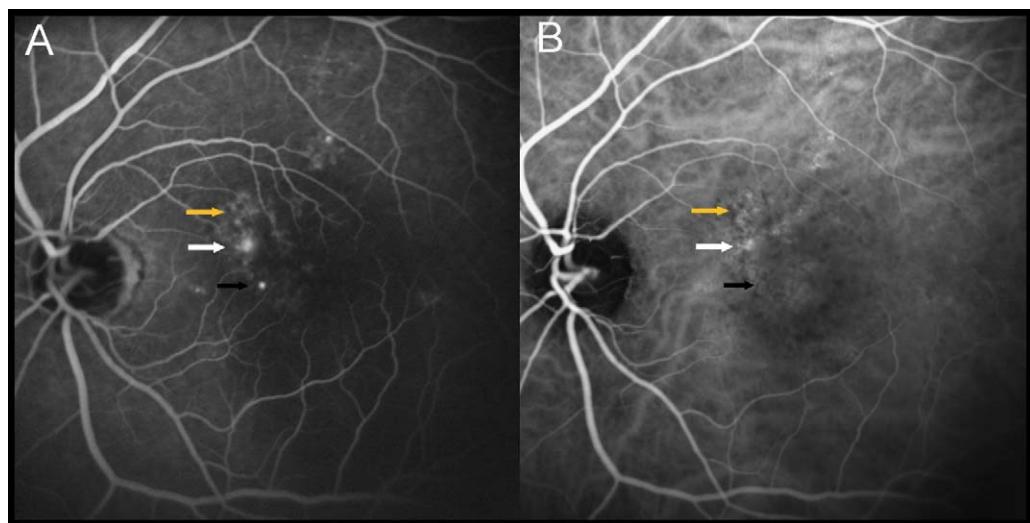


Figure 11. Forme chronique et atypique de CRSC. A. Angiographie à la fluorescéine montrant les migrations pigmentaires et un point de fuite. B. Angiographie ICG montrant une hyperfluorescence focale unique (ICG – HRA). La flèche blanche correspond au point de fuite (repéré sur les deux angiographies). La flèche noire correspond au remplissage d'un petit décollement de l'épithélium pigmentaire dit «juvénile», fluorescent sur l'angiographie à la fluorescéine et non sur l'angiographie ICG. La flèche jaune correspond à de simples migrations pigmentaires.

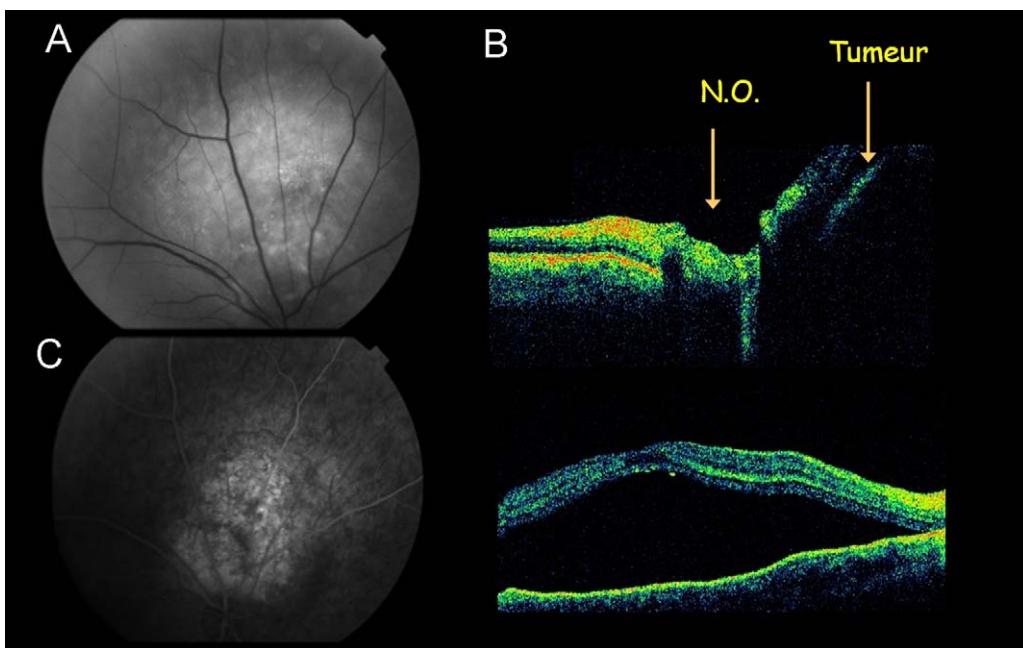


Figure 12. Hémangiome choroïdien. A. Cliché anérythre. B. OCT. C. Angiographie à la fluorescéine. Les trois examens montrent une tumeur à la partie supérieure de la zone parapapillaire associée à des phénomènes exsudatifs étendus à la macula.

Divers

Les varices ou dilations des veines vortiqueuses constituent un diagnostic différentiel des pathologies tumorales. Le remplissage lent de la veine vortiqueuse dilatée est caractéristique (Fig. 14). La visualisation des veines vortiqueuses concrétise un aspect pharmacocinétique de la sémiologie en angiographie infra rouge. Le Tableau 1 regroupe certains aspects de la sémiologie en fonction de leur relation avec des aspects optiques,

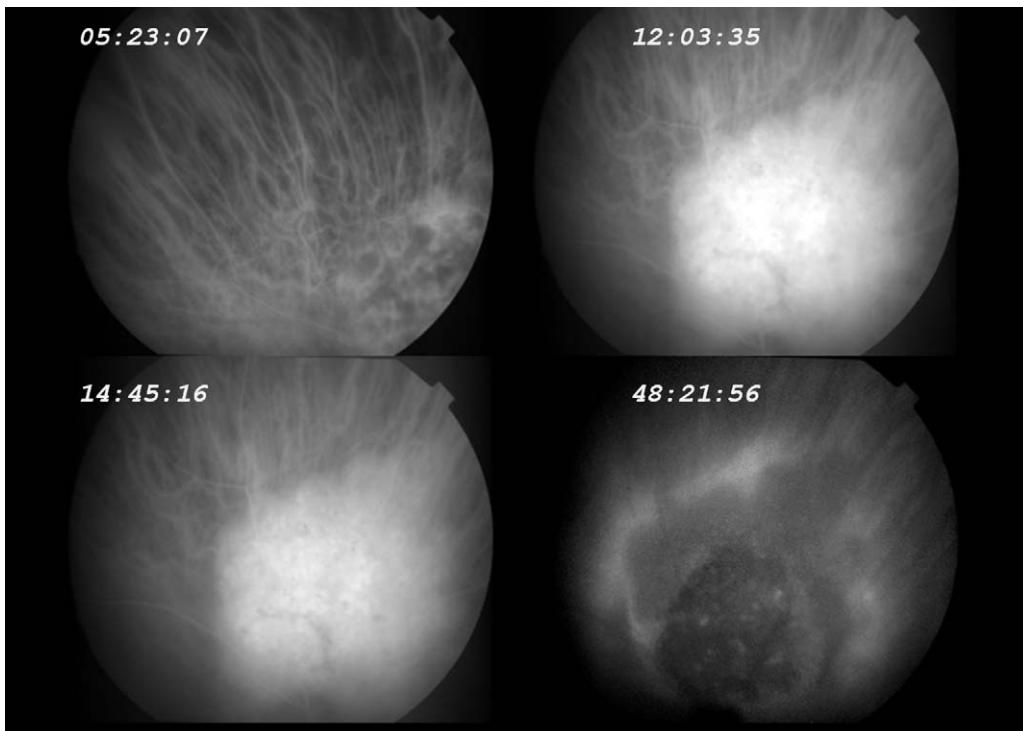


Figure 13. Même patient que sur la figure précédente. L'angiographie ICG est typique avec un remplissage retardé de la lésion provoquant un aspect de « flash » aux temps intermédiaires. Aux temps tardifs on note au contraire une hypofluorescence caractéristique « wash out » (ICG – système Topcon).

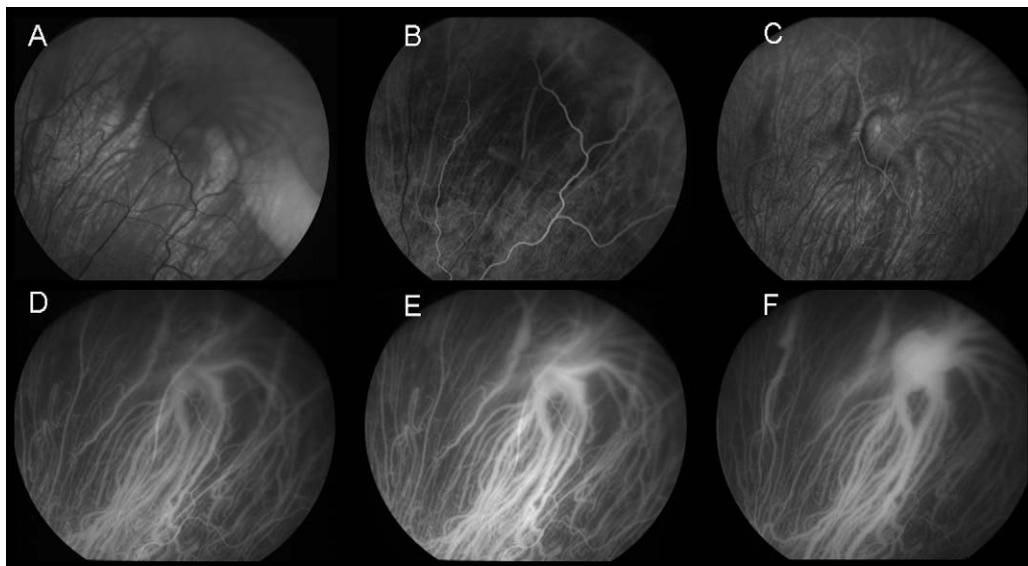


Figure 14. Varice vortiqueuse. A. Cliché anérythre. B, C. Angiographie à la fluorescéine. D–F. Angiographie ICG montrant le remplissage progressif de la veine vortiqueuse. Il s'agit ici de la simple illustration de la pharmacocinétique du colorant, sans fixation particulière (ICG – système Topcon).

Tableau 1 Illustration des différents aspects de la sémiologie en angiographie au vert d'indocyanine (ICG).

Aspects optiques

Diagnostic d'une néovascularisation à travers une hémorragie quand celle-ci n'est pas très épaisse

Aspects pharmacocinétiques

VPI (remplissage des polypes aux temps intermédiaires, probablement pas de fixation particulière)

Hémangiomes choroïdiens (décalage du remplissage et de la vidange des grands capillaires de l'hémangiome)

Varices vortiqueuses (remplissage lent de la dilatation veineuse compte tenu de son volume)

Aspects biochimiques

Néovaisseaux choroïdiens (fixation sur des sites d'affinités : phospholipides ? cellules de l'épithélium pigmentaire ?)

Stries angioïdes (affinité de l'ICG pour l'élastine dégénérée, le tissu fibrosé ou des complexes protéocalciques)

Pathologies inflammatoires (processus occupant du volume sans imprégnation, phénomènes de diffusion et d'imprégnation)

VPI : vasculopathie polypoïdale idiopathique.

pharmacocinétiques ou biochimiques liés à la molécule d'ICG (Tableau 1).

Ophtalmoscope à balayage laser (SLO) ou rétinographe ?

Les images d'angiographie ICG aquises sur un rétinographe ou sur un SLO (initialement l'appareil de Rodenstock® et

actuellement Heidelberg® [HRA]) sont tout à fait opposées. La sémiologie des DEP vascularisés ou non est en particulier très différente selon que les auteurs utilisent un rétinographe ou un SLO [10,74–76].

Plusieurs éléments peuvent entrer en compte pour expliquer ces différences : le mode d'excitation : lampe à flash pour les rétinographies, laser diode pour le SLO de Rodenstock® ou celui de Heidelberg® (HRA). La zone de recouvrement entre les spectres des filtres d'excitation et de recueil de la fluorescence est de 0,01 % sur le SLO de Rodenstock et de 0,5 % sur le rétinographe Topcon d'après Wolf et al. [48]. On analyse des clichés avec le rétinographe et une séquence vidéo avec le SLO. Sur le SLO c'est un point de 20 µm de diamètre qui balaye les 30 degrés du fond d'œil en 32 ms (la puissance moyenne du laser d'illumination est de 2 mW). Le « SLO single pixel detector » intègre l'image en fluorescence du spot de 20 µm pendant 250 nanosecondes. L'irradiance moyenne au niveau de la rétine est de 80 µJ/cm². En revanche, avec un rétinographe le flash de la caméra illumine simultanément les 50° du champ du fond d'œil (environ 3,2 cm²) pendant environ 15 millisecondes. La durée d'intégration des CCD de la caméra est d'environ 33 millisecondes et toute la lumière du flash contribue donc à la formation de l'image. La puissance du flash varie au cours de la séquence, de l'ordre de 220 µJ/cm² aux temps précoces et tardifs mais 80 µJ/cm² aux temps intermédiaires. Contrairement à ce qui se passe pour le SLO, tous les pixels de la caméra sont illuminés en même temps. Enfin avec un rétinographe l'image qui est analysée correspond à l'addition des informations de toute l'épaisseur des couches choriorétiniennes alors que les SLO permettent un travail en mode confocal où chaque plan peut être analysé séparément.

Flower avait apporté une explication à la différence entre les images des DEP non vascularisés obtenus avec les deux types de systèmes : ces DEP apparaissent hypofluorescents au SLO (en l'occurrence, l'appareil de Heidelberg)

Fluorescéine	Vert d'Indocyanine (ICG)
<ul style="list-style-type: none"> Molécule de taille plutôt réduite (pas d'imagerie utile de la choroïde) Éliminée en quelques minutes (dynamique dans un temps raisonnable) <p style="text-align: center;"><i>Pharmaco-cinétique</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Molécule de grande taille + protéines (Imagerie des vaisseaux choroïdiens) Éliminée en quelques minutes (dynamique dans un temps raisonnable) <p style="text-align: center;"><i>Pharmaco-cinétique</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> Fluorescence en vert (masquage par EP, hémorragies..) <p style="text-align: center;"><i>Optique</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Fluorescence en infra-rouge proche (peu de masquage par EP, hémorragies..) <p style="text-align: center;"><i>Optique</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> Plutôt hydrophile (ne passe pas les BHR normales coloration des structures hydrophiles) <p style="text-align: center;"><i>Biochimique</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Affinités / Phospholipides / Pompe NaK (Imprégnation de certaines structures (EP..)) <p style="text-align: center;"><i>Biochimique</i></p>

Figure 15. Comparaison des aspects pharmacocinétiques, optiques et biochimiques caractérisant les angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

mais hyperfluorescents avec les rétinographies parce qu'un SLO élimine la lumière diffusée au contact des protéines du liquide séréux [77]. De la même manière, les DEP vascularisés apparaissent plutôt isofluorescents avec les rétinographies mais hypofluorescents sur un SLO de Heidelberg.

Il serait difficile ici de comparer les avantages et inconvénients des deux types de système. Comme souvent, l'entraînement à l'utilisation d'un système conditionne l'efficacité. Il est en revanche important de savoir sur quel type de système des images ont été acquises pour pouvoir discuter leur sémiologie.

Vert d'indocyanine et fluorescéine sodique

Comparée à la fluorescéine, l'ICG présente d'abord une structure moléculaire très différente qui conditionne des propriétés physico-chimiques différentes. La fluorescéine possède une masse moléculaire plus petite et un faible coefficient de partage (peu lipophile). L'ICG, dont la masse est environ deux fois plus importante est de nature très amphiphile.

Le passage transmembranaire de ces molécules est plus documenté concernant la fluorescéine. Ce passage s'effectue par diffusion au travers de la membrane et est dépendant du pH. La diffusion de la fluorescéine au travers des membranes est largement décrite en biologie cellulaire et en ophtalmologie. L'ICG n'a pas fait l'objet d'autant études. Plusieurs travaux montrent cependant la possibilité d'une pénétration de l'ICG dans des cellules en culture par des transports actifs et saturables [34,39]. L'ICG peut donc être décrit comme généralement confiné dans la circulation mais pouvant franchir certaines barrières biologiques dans des pathologies précises. Enfin, son affinité pour les phospholipides est démontrée (Fig. 15).

Ces différences entre les deux molécules ne facilitent pas une interprétation intuitive des images d'angiographie

ICG pour les cliniciens familiarisés depuis longtemps à l'interprétation des angiographies à la fluorescéine. Le vocabulaire d'interprétation des angiographies à l'ICG est d'ailleurs basé sur la sémiologie des images obtenues avec la fluorescéine. Ce vocabulaire n'est pas toujours adapté puisque les molécules sont très différentes [67].

Conclusion

La compréhension des images d'angiographie ICG n'est pas aussi intuitive que celle des angiographies à la fluorescéine. Une interprétation complète des images fait intervenir les aspects optiques mais également pharmacocinétiques et biochimiques. Ces aspects biochimiques peuvent impliquer des modifications du rendement de fluorescence et une affinité de la molécule pour les lipoprotéines et les phospholipides.

L'intérêt (et le désintérêt) des examens à visée diagnostique est lié aux progrès des traitements. Ainsi, pour la DMLA l'angiographie à la fluorescéine avait bénéficié de l'avènement des premiers lasers Argon parce qu'elle permettait le diagnostic et le suivi des traitements par photocoagulation. Plus récemment, l'arrivée de la PDT et surtout des anti-VEGF a accru l'intérêt de l'OCT pour vérifier la réponse aux traitements, guider les retraitements. La facilité et l'intérêt de l'OCT ont progressivement fait le désintérêt pour l'angiographie ICG moins adaptée à la prise en charge actuelle de la maladie. Le vieillissement de la population, l'efficacité des anti-VEGF et la relative rareté des vasculopathies polypoïdales idiopathiques en Europe sont des éléments qui majorent la proportion de nos patients qui présentent une DMLA. Pourtant en dehors de cette pathologie, les indications de l'angiographie ICG restent finalement peu modifiées depuis une douzaine d'années.

Il est important de faire le diagnostic des VPI, des hémangiomes choroïdiens parce que leur pronostic et leur traitement sont spécifiques. De même, pour certaines pathologies inflammatoires telles que le MEWDS ou la

rétinochoroïdite de Birdshot. Enfin lorsque l'on souhaite traiter une CRSC chronique l'angiographie ICG permet de ne pas omettre de point de diffusion. Nous avons vu plus haut que l'aspect en ICG pouvait aussi avoir un intérêt pronostique. Même si l'angiographie ICG a en quelque sorte «perdu» la DMLA toutes ces pathologies représentent un nombre de patients suffisamment considérable pour justifier la poursuite d'un intérêt pour cet examen original et complémentaire des autres techniques d'imagerie de la rétine et de la choroïde.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Flower RW. Evolution of indocyanine green dye choroidal angiography. *Opt Eng* 1995;34:727–36.
- [2] Hochheimer BF. Angiography of the retina with indocyanine green. *Arch Ophthalmol* 1971;86:564–5.
- [3] Kogure K, Chormokose E. Infrared absorption angiography. *J Appl Physiol* 1969;26:154–7.
- [4] Benson RC, Kues HA. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol* 1978;23:159–63.
- [5] Landsman ML, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG. Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol* 1976;40:575–83.
- [6] Zhou JF, Chin MP, Schafer SA. Aggregation and degradation of indocyanine green. In: Anderson R, editor. *Laser Surgery: Advanced characterization, therapeutics and systems IV*; 1994. Bellingham, CA, USA: SPIE; 1994. p. 495–505.
- [7] Hayashi K, de Laey JJ. Indocyanine green angiography of choroidal neovascular membranes. *Ophthalmologica* 1985;190:30–9.
- [8] Hayashi K, Hasegawa Y, Tazawa Y, de Laey JJ. Clinical application of indocyanine green angiography to choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 1989;33:57–65.
- [9] Coscas G, Soubrane G. Apport de l'angiographie en infrarouge avec injection de vert d'indocyanine pour les indications éventuelles de photoocoagulation au laser des néovaisseaux sous rétinien de type occulte. *Bull Soc Ophtalmol France* 1994;4:343–6.
- [10] Coscas G, Krott R, Quaranta M, Soubrane G. Décollement de l'épithélium pigmentaire vascularisé et déchirure de l'épithélium pigmentaire: apport de l'angiographie au vert d'indocyanine comparée à la fluorescéine. *Ophthalmologie* 1994;8:452–6.
- [11] Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100–10.
- [12] Schalenbourg A, Piguet B, Zografos L. Indocyanine green angiographic findings in choroidal hemangiomas: a study of 75 cases. *Ophthalmologica* 2000;214:246–52.
- [13] Piccolino FC, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14:231–42.
- [14] Costa RA, Calucci D, Cardillo JA, Farah ME. Selective occlusion of subfoveal choroidal neovascularization in angioid streaks by using a new technique of ingrowth site treatment. *Ophthalmology* 2003;110:1192–203.
- [15] Quaranta M, Cohen SY, Krott R, Sterkers M, Soubrane G, Coscas G. Indocyanine green videoangiography of angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1995;119:136–42.
- [16] le D, Glaser BM, Murphy RP, Gordon LW, Sjaarda RN, Thompson JT. Indocyanine green angiography in multiple evanescent white-dot syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;117:7–12.
- [17] Oshima Y, Harino S, Hara Y, Tano Y. Indocyanine green angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 1996;122:58–66.
- [18] Cimino L, Auer C, Herbst CP. Sensitivity of indocyanine green angiography for the follow-up of active inflammatory choriocapillaropathies. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:275–83.
- [19] Giovannini A, Amato GP, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. OCT imaging of choroidal neovascularisation and its role in the determination of patients' eligibility for surgery. *Br J Ophthalmol* 1999;83:438–42.
- [20] Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;144:592–9.
- [21] Cohen SY, Dubois L, Quentel G, Gaudric A. Is indocyanine green angiography still relevant? *Retina* 2011;31:209–21.
- [22] Mordon S, Devoisselle JM, Soulie-Begu S, Desmettre T. Indocyanine green: physicochemical factors affecting its fluorescence in vivo. *Microvasc Res* 1998;55:146–52.
- [23] Desmettre T, Mordon S, Soulie S, Devoisselle JM, Weisslinger JM. Shift of the fluorescence peak of Indocyanine green (ICG) after injection: in vivo study on a vascular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci ARVO Abstracts* 1996;36:S1127.
- [24] Cohen SY, Quentel G, Coscas G, Guiberteau C, Delahaye C. Safety of a dye without iodine for Indocyanine green angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci ARVO Abstracts* 1995;36: S248.
- [25] Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay and hepatic extraction. *J Clin Invest* 1960;39:592–600.
- [26] Flock ST, Jacques SL. Thermal damage of blood vessels in a rat skin flap window chamber using ICG and a pulsed alexandrite laser: a feasibility study. *Laser Med Sci* 1993;8:185–96.
- [27] Hollins B, Noe B, Henderson JM. Fluorometric determination of Indocyanine green in plasma. *Clin Chem* 1987;33:765–8.
- [28] McEvoy G. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacy; 1990. p. 1311–2.
- [29] Ott P, Keiding S, Johnsen AH, Bass L. Hepatic removal of two fractions of indocyanine green after bolus injection in anesthetized pigs. *Am J Physiol* 1994;266:G1108–22.
- [30] Bollinger A, Saesseli B, Hoffman U, Franzeck UK. Intravital detection of skin capillary aneurysms by videomicroscopy with indocyanine green in patients with progressive systemic sclerosis and related disorders. *Circulation* 1991;83:546–51.
- [31] Flower RW, Fryczkowski AW, McLeod DS. Variability in choriocapillaris blood flow distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1247–58.
- [32] Flower RW. Choroidal angiography today and tomorrow. *Retina* 1992;12:189–90.
- [33] Romanchuk KG. Fluorescein. Physicochemical factors affecting its fluorescence. *Surv Ophthalmol* 1982;26:269–83.
- [34] Flower RW. Binding and extravasation of indocyanine green dye. *Retina* 1994;14:283–4.
- [35] Baker KJ. Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green by plasma alpha 1 lipoprotein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;122:957–63.
- [36] Destro M, Puliafito CA. Indocyanine green videoangiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1989;96:846–53.
- [37] Ho AC, Yannuzzi LA, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA. Intraretinal leakage of indocyanine green dye. *Ophthalmology* 1994;101:534–41.

- [38] Chang AA, Morse LS, Handa JT, Morales RB, Tucker R, Hjelmeland L, et al. Histologic localization of indocyanine green dye in aging primate and human ocular tissues with clinical angiographic correlation. *Ophthalmology* 1998;105:1060–8.
- [39] Chang AA, Zhu M, Billson F. The interaction of indocyanine green with human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1463–7.
- [40] Soubrane G, Coscas G, Quaranta M, Khun D, Secretan M. Indocyanine green videoangiography and occult choroidal new vessels. *Eur J Ophthalmol (SOE'Abstracts)* 1995;5:115.
- [41] Quaranta M, Krott R, Soubrane G, Coscas G. Circulation choroidienne et vidéolangiographie au vert d'indocyanine dans la néovascularisation choroidienne occulte. *Ophtalmologie* 1995;97:200–2.
- [42] Soubrane G, Coscas G, Francais C, Koenig F. Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural history and early laser treatment. *Ophthalmology* 1990;97:649–57.
- [43] Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularisation. *Retina* 1992;12:191–223.
- [44] Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hanutsaha P, Spaide RF, et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 1996;103:2054–60.
- [45] Guyer DR, Puliafito CA, Mones JM, Friedman E, Chang W, Verdooner SR. Digital indocyanine-green angiography in chorioretinal disorders. *Ophthalmology* 1992;99:287–91.
- [46] Flower RW, Hochheimer BF. Indocyanine green dye fluorescence and infrared absorption choroidal angiography performed simultaneously with fluorescein angiography. *Johns Hopkins Med J* 1976;138:33–42.
- [47] Orth DH, Patz A, Flower RW. Potential clinical applications of indocyanine green choroidal angiography-preliminary report. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1976;55:15–28.
- [48] Wolf S, Wald KJ, Elsner AE, Staurenghi G. Indocyanine green choroidal videoangiography: a comparison of imaging analysis with the scanning laser ophthalmoscope and the fundus camera. *Retina* 1993;13:266–9.
- [49] Scheider A, Kaboth A, Neuhauser L. Detection of subretinal neovascular membranes with indocyanine green and an infrared scanning laser ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol* 1992;113:45–51.
- [50] Klingbeil U, Canter J, Lesieci M. Laser based fundus camera for infrared angiography. *Opt Eng* 1995;34:737–45.
- [51] Desmettre T, Mordon S, Devoisselle JM. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol* 2000;45:15–27.
- [52] Desmettre TC, S.Y. Arbres décisionnels. In: *Dégénérescence maculaire liée à l'âge*. 2nde Édition Paris: Masson Elsevier; 2009.
- [53] Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996;103:1241–4.
- [54] Hikichi T, Ohtsuka H, Higuchi M, Matsushita T, Ariga H, Kosaka S, et al. Causes of macular serous retinal detachments in Japanese patients 40 years and older. *Retina* 2009;29:395–404.
- [55] Ruamviboonsuk P, Tadarati M, Vanichvaranont S, Hanutsaha P, Pokawattana N. Photodynamic therapy combined with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: results of a 1-year preliminary study. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1045–51.
- [56] Rouvas AA, Papakostas TD, Ntouraki A, Douvali M, Vergados I, Ladas ID. Photodynamic therapy, ranibizumab, and ranibizumab with photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011;31:464–74.
- [57] Prunte C. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* 1995;19:77–82.
- [58] Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa DL, Huang SJ, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003;23:288–98.
- [59] Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:752–63.
- [60] Inoue R, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F. Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;149:441–6.
- [61] Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E. Indocyanine green angiography of circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina* 1996;16:19–28.
- [62] Arevalo JF, Shields CL, Shields JA, Hykin PG, De Potter P. Circumscribed choroidal hemangioma: characteristic features with indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 2000;107:344–50.
- [63] Schmidt-Erfurth UM, Michels S, Kusserow C, Jurklies B, Augustin AJ. Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: visual and anatomic results. *Ophthalmology* 2002;109:2284–94.
- [64] Shields JA, Shields CL, Materin MA, Marr BP, Demirci H, Mashayekhi A. Changing concepts in management of circumscribed choroidal hemangioma: the 2003 J. Howard Stokes Lecture, Part 1. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:383–94.
- [65] Blasi MA, Tiberti AC, Scupola A, Balestrazzi A, Colangelo E, Valente P, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: five-year outcomes. *Ophthalmology* 2010;117:1630–7.
- [66] Pilotto E, Urban F, Parrozzani R, Midena E. Standard versus bolus photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma: functional outcomes. *Eur J Ophthalmol* 2011, pii: B6C26997-6766-4FE0-9C24-C0BCDD4897E5. [Epub ahead of print].
- [67] Herbort CP, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *Ophthalmology* 1998;105:432–40.
- [68] Giovannini A, Ripa E, Scassellati-Sforzolini B, Ciardella A, Tom D, Yannuzzi L. Indocyanine green angiography in serpiginous choroidopathy. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:299–306.
- [69] Giovannini A, Scassellati Sforzolini B, D'Altobrando E, Mariotti C. Indocyanine green angiographic findings in multifocal choroidopathies. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1996;263:115–21.
- [70] Schelfhout V, Lafaut B, Van den Neste C, Kestelyn P, De Laey JJ. Multiple evanescent white dot syndrome. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1998;270:19–23.
- [71] Bouchenaki N, Cimino L, Auer C, Tao Tran V, Herbort CP. Assessment and classification of choroidal vasculitis in posterior uveitis using indocyanine green angiography. *Klin Monbl Augenheilkd* 2002;219:243–9.
- [72] Herbort CP, Probst K, Cimino L, Tran VT. Differential inflammatory involvement in retina and choroid in birdshot chorioretinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2004;221:351–6.
- [73] Stanga PE, Lim JL, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2003;110:15–21 [quiz 22–3].
- [74] Yuzawa M, Kawamura A, Yamaguchi C, Shouda M, Shimoji M, Matsui M. Indocyanine green videoangiographic findings in detachment of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmology* 1995;102:622–9.
- [75] Wolf S, Remky A, Elsner AE, Arend O, Reim M. Indocyanine green video angiography in patients with age-related maculopathy-related retinal pigment epithelial detachments. *Ger J Ophthalmol* 1994;3:224–7.

- [76] Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hope-Ross M, Orlock DR. Digital indocyanine-green videoangiography of occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1994;101:1727–35.
- [77] Flower RW, Csaky KG, Murphy RP. Disparity between fundus camera and scanning laser ophthalmoscope indocyanine green imaging of retinal pigment epithelium detachments. *Retina* 1998;18:260–8.