Apport des techniques d'imagerie récentes

RÉSUMÉ : L'évaluation des atteintes de la structure a longtemps été limitée à l'examen clinique de la tête du nerf optique et de la couche des fibres optiques lorsque cela est possible. Les nouvelles méthodes d'imagerie introduites assez récemment, telles que la tomographie par cohérence optique, la polarimétrie par balayage laser et la microscopie confocale à balayage laser permettent maintenant une analyse objective, précise et reproductible de l'épaisseur de la couche des fibres optiques et de l'anatomie de la tête du nerf optique. Ces examens sont particulièrement intéressants pour le diagnostic et le suivi des glaucomes prépérimétriques et débutants.

Les dernières générations de tomographes par cohérence optique Spectral Domain ou de polarimètres GDx ECC augmentent la précision de l'estimation de l'épaisseur de la couche des fibres optiques, améliorant l'aptitude diagnostique des différents appareils disponibles et permettant d'obtenir une estimation des atteintes de la structure mieux corrélée aux atteintes de la fonction. Au stade de glaucome avéré, modéré ou avancé, la méthode de référence pour rechercher et évaluer une progression de la neuropathie optique glaucomateuse reste néanmoins la périmétrie automatisée standard, qui est à ce stade beaucoup plus sensible que l'étude de l'amincissement de la couche des fibres optiques.

→ F. APTEL, P. DENIS
Services d'Ophtalmologie, Hôpital Edouard Herriot et Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils, LYON.

Le glaucome est une neuropathie optique caractérisée par une accélération de la perte des cellules ganglionnaires rétiniennes, aboutissant à un amincissement localisé ou diffus de la couche des fibres optiques, et éventuellement et souvent plus tardivement à des déficits du champ visuel [1]. Alors que la périmétrie automatisée est une méthode permettant une évaluation sensible, précise et reproductible des atteintes du champ visuel, l'évaluation des atteintes structurales a longtemps été limitée à l'examen clinique de la tête du nerf optique et de la couche des fibres optiques lorsque cela est possible.

Les nouvelles méthodes d'imagerie introduites assez récemment, telles que la tomographie par cohérence optique, la polarimétrie par balayage laser et la microscopie confocale à balayage laser permettent maintenant une analyse objective de l'épaisseur de la couche des fibres optiques et de l'anatomie de la tête du nerf optique.

Les objectifs de l'article de ce dossier de *Réalités Ophtalmologiques* sont de rappeler les principes physiques ainsi que les applications et intérêts cliniques des derniers développements des technologies disponibles.

Imagerie de la couche des fibres optiques et de la tête du nerf optique : principes physiques

1. Tomographie par cohérence optique

La tomographie par cohérence optique est une technique d'interférométrie dont le mode de contraste repose sur les variations d'indices de réfraction des tissus. Un faisceau laser de faible énergie est

divisé en deux faisceaux : l'un est envoyé dans un bras de référence qui se termine par un miroir ; l'autre est envoyé dans l'échantillon ou la structure anatomique à étudier. Les faisceaux réfléchis par le miroir et par la structure d'intérêt sont ensuite combinés.

Lorsque les deux faisceaux ont parcouru exactement la même distance, les ondes lumineuses qui seront alors en cohérence de phase vont s'additionner (interférence constructive) et former une lumière plus intense qui peut être détectée. La formation d'une interférence signe la présence, dans la structure étudiée, d'une interface optique (variation d'indice de réfraction) qui est à une profondeur strictement égale à la distance du miroir dans le bras de référence. En déplaçant le miroir ou par des techniques d'analyse spectrale, on obtient un profil de réflectivité de l'échantillon (A-scan) qui correspond à la position des différentes interfaces rencontrées dans la structure étudiée le long d'un axe antéropostérieur. En combinant plusieurs A-scans obtenus par le balayage de l'échantillon, on obtient de multiples coupes transversales des tissus.

2. Polarimétrie par balayage laser

La polarimétrie par balayage laser mesure le retard de phase d'une lumière polarisée après sa propagation au travers des microtubules de la couche des fibres optiques, aux propriétés de biréfringence. La lumière est une onde électromagnétique caractérisée par des variations du champ électrique et du champ magnétique qui sont toutes les deux situées dans des plans perpendiculaires. Ces variations périodiques des champs électrique et magnétique peuvent être en phase (maximum et minimum des variations des deux champs atteints en même temps), en décalage de phase ou en opposition de phase (maximum du champ électrique en même temps que le minimum du champ magnétique, et vice-versa).

>>> Dans un **milieu isotrope** (indice de réfraction constant quelle que soit la direction de propagation), la période des deux ondes reste la même, et de ce fait les deux ondes gardent un décalage de phase (ou un caractère synchrone ou en opposition de phase) constant.

>>> Dans un **milieu anisotrope ou biréfringent,** l'indice de réfraction dépend de la direction de propagation. Lorsqu'une onde électromagnétique est orientée de telle sorte que le champ électrique soit parallèle à l'axe optique du tissu biréfringent et que le champ magnétique soit perpendiculaire à cet axe (ou vice-versa), les ondulations du champ magnétique vont progressivement prendre du retard par rapport aux ondulations du champ électrique. Ce décalage progressif est appelé retard de phase.

La polarimétrie par balayage laser suppose l'existence d'une relation linéaire entre l'épaisseur de la couche des fibres optiques et l'importance du retard de phase induit lorsqu'une lumière polarisée traverse cette couche des fibres optiques en l'abordant perpendiculairement. Le retard de phase de la lumière polarisée est mesuré, après qu'elle ait été réfléchie par l'épithélium pigmenté puis détectée et analysée, puis converti en épaisseur en utilisant un facteur de conversion constant de 0,67 nm de retard de phase par µm d'épaisseur. Un balayage du fond d'œil permet d'obtenir une carte de l'épaisseur de la couche des fibres optiques.

3. Microscopie confocale à balayage laser

La microscopie confocale est une technique de microscopie optique dont la principale caractéristique est de réaliser des images de très faible profondeur de champ, assimilables à de véritables sections optiques des tissus.

>>> **En microscopie optique conventionnelle à champ large**, les photons issus de la structure à visualiser proviennent aussi bien du plan focal (zone de vision nette) que des éléments situés en avant ou en arrière du plan focal. La microscopie à champ large convient donc bien à l'étude de coupes fines de tissus – qui peuvent être positionnées dans le plan focal – mais pas à l'étude de tissus intacts et ayant une certaine épaisseur, car dans ce cas la lumière émise par le plan focal est perdue dans la lumière émise par les plans sus- et sous-jacents.

>>> **En microscopie confocale**, le tissu est éclairé par un faisceau laser focalisé, et les photons issus de la structure à étudier sont sélectionnés par un trou sténopéique placé à une distance correspondant à la focale de l'objectif afin de ne laisser passer que les photons provenant du plan à étudier. Les photons issus des structures sus- et sous-jacentes, c'est-à-dire de zones qui ne sont pas dans le plan focal, ne sont pas focalisés au niveau du trou sténopéique qui est situé dans un plan conjugué au plan focal (confocal), et sont donc absorbés par le diaphragme. Un dispositif de balayage permet d'obtenir des véritables coupes optiques des tissus. La réalisation de balayages multiples autorise ensuite une reconstruction tridimensionnelle de la structure à étudier. En ophtalmologie, la reconstruction tridimensionnelle de la tête du nerf optique permet de délimiter et d'estimer différentes surfaces et volumes (excavation, anneau neuro-rétinien, rapports de surfaces et de volumes…)

Nouvelles techniques d'imageries

1. Tomographie par cohérence optique Spectral Domain

>>> En tomographie par cohérence optique ***Time Domain***, le déplacement longitudinal du miroir dans le bras de référence permet de rechercher la présence d'interfaces optiques dans toute

la profondeur de la structure étudiée, et ainsi d'établir un profil de réflectivité.

>>> En tomographie par cohérence optique ***Spectral Domain***, un faisceau de large bande spectrale – c'est-à-dire couvrant toute une gamme de longueurs d'ondes – permet d'observer les différentes profondeurs de la structure à étudier sans mouvement d'un bras de référence. Les courtes longueurs d'ondes, de propagation plus lente, forment des interférences dans la partie proximale de la structure étudiée (dans la rétine interne par exemple), alors que les grandes longueurs d'ondes, de propagation plus rapide, forment des interférences dans la partie distale de la structure étudiée (dans la rétine externe par exemple).

La position des différentes interfaces est calculée par une transformée de Fourier des spectres détectés par un spectromètre. La transformée de Fourier permet de convertir la courbe d'allure sinusoïdale en un ensemble de couples (intensité, fréquence spatiale), chaque fréquence spatiale correspondant à une profondeur dans la structure étudiée (z). La vitesse d'acquisition et le nombre de balayages possible sont donc sensiblement augmentés, permettant d'améliorer le rapport signal/bruit et la résolution spatiale axiale et latérale.

La tomographie par cohérence optique *Spectral Domain* permet ainsi de réaliser jusqu'à 27 000 balayages par seconde avec une résolution axiale voisine de 5 µm, alors que la tomographie par cohérence optique *Time Domain* ne permet de réaliser qu'environ 400 balayages par seconde avec une résolution axiale voisine de 10 µm. Ces deux méthodes de tomographie par cohérence optique ont de plus des algorithmes de reconnaissance des interfaces différents, et peuvent donc aboutir à des estimations différentes de l'épaisseur de la couche des fibres optiques.

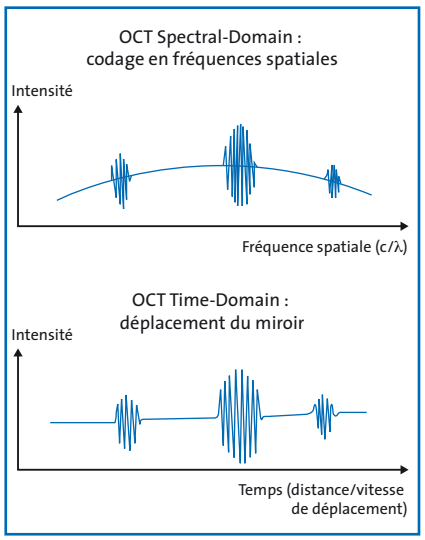

Fig. 1 : Méthode d'étude du profil de réflectivité des tissus en OCT Spectral-Domain et Time-Domain.

2. Polarimétrie par balayage laser avec compensation améliorée de la biréfringence cornéenne

La couche des fibres optiques n'est pas la seule structure biréfringente de l'œil, et la cornée et le cristallin ont également des propriétés de biréfringence et induisent de ce fait un retard de phase d'une lumière polarisée. Le retard de phase induit par la biréfringence du segment antérieur doit être estimé, puis soustrait à la biréfringence totale (segment antérieur + couche des fibres optiques) qui est ensuite mesurée lors de l'étude de la couche des fibres optiques péripapillaires.

Pour cela, une première acquisition est réalisée en dirigeant le faisceau de lumière laser vers la région maculaire. Du fait de l'absence de fibres optiques dans cette région du fond d'œil, le retard de phase qui est mesuré après que la lumière incidente ait été réfléchie par l'épithélium pigmenté est uniquement dû à la biréfringence du segment antérieur.

Une deuxième acquisition est ensuite réalisée en dirigeant le faisceau vers la région péripapillaire. Un retard de phase de la lumière incidente est induit de façon à neutraliser la biréfringence du segment antérieur, mesurée lors de la première acquisition (région maculaire), afin de pouvoir estimer le retard de phase de la seule couche des fibres optiques, et de pouvoir ainsi calculer

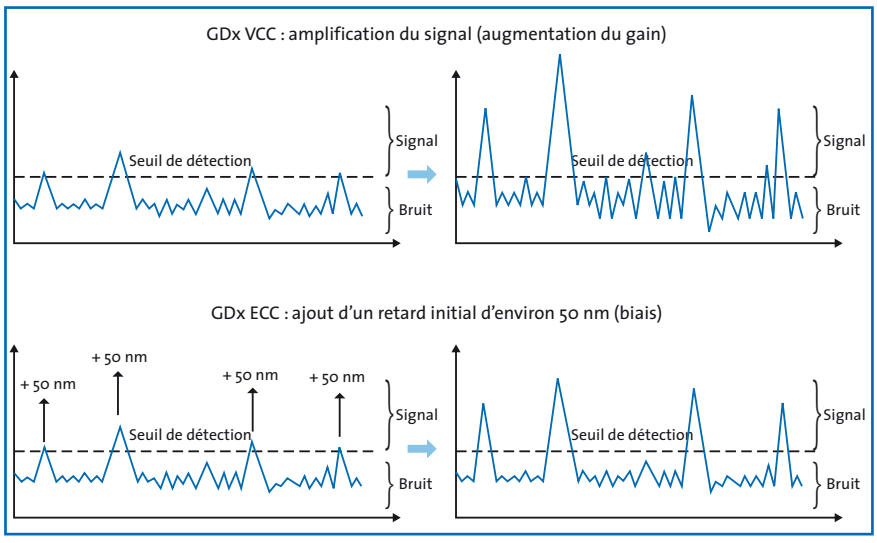

Fig. 2 : En cas d'altération de l'épithélium pigmenté (myopie forte, patient âgé, atrophie péripapillaire...), amplification du signal en GDx VCC pouvant aboutir à une estimation erronée de la biréfringence (détection du bruit de fond amplifié). Dans des conditions similaires, décalage de phase de 50 nm induit d'emblée en GDx ECC afin d'améliorer le rapport signal/bruit.

avec précision l'épaisseur de celle-ci. Cette compensation de la biréfringence du segment antérieur est apparue sur la génération de polarimètre GDx VCC (*Variable Corneal Compensation*).

Lorsque l'épithélium pigmenté est altéré (myopie forte, patients âgés, atrophie péripapillaire…), le signal réfléchi par celui-ci n'est parfois pas de qualité suffisante pour permettre une étude fiable de la biréfringence de la couche des fibres optiques. Ces situations peuvent aboutir à des compensations erronées de la biréfringence du segment antérieur (profils de biréfringence atypiques) (***fig. 2***).

Une nouvelle génération de polarimètre GDx ECC (*Enhanced Corneal Compensation*) permet une estimation plus précise de la biréfringence de la couche des fibres optiques grâce à un nouveau *Software* intégrant une stratégie différente d'évaluation du retard de phase induit par les structures biréfringentes. Deux retardateurs linéaires intégrés à l'appareil induisent d'emblée un décalage de phase initial de 50 nm de la lumière dirigée vers l'œil. En cas d'altération de l'épithélium pigmenté, cette majoration du retard de phase aide à distinguer un vrai retard de phase lié à la biréfringence de la couche des fibres optiques d'un simple bruit de fond (amélioration du rapport signal/bruit). Ce décalage de 50 nm induit d'emblée est ensuite soustrait du résultat final afin de ne pas surestimer l'épaisseur de la couche des fibres optiques.

Intérêts cliniques

1. Aptitudes diagnostiques

Peu d'études ont évalué l'aptitude diagnostique des tomographes par cohérence optique (OCT) *Spectral Domain*, c'est-à-dire leur capacité à différencier des sujets glaucomateux ou atteints de glaucomes prépérimétriques de sujets sains. Celle-ci semble cependant être élevée, et supérieure à celle habituellement rapportée avec les générations précédentes d'OCT *Time Domain*.

>>> Dans une étude récemment publiée, Aptel *et al.* ont évalué l'aptitude diagnostique des différents paramètres mesurés par l'OCT *Spectral Domain* Cirrus HD à l'aide de courbes *Receiver Operating Characteristics* (ROC) [1]. Le meilleur paramètre pour distinguer les patients glaucomateux des patients témoins était l'épaisseur des fibres optiques dans le quadrant supérieur (aire sous la courbe ROC = 0,96). Le meilleur paramètre pour distinguer les patients suspects des patients témoins était l'épaisseur moyenne des fibres optiques (aire sous la courbe ROC = 0,89).

>>> Dans une autre étude récente, Sung *et al.* ont estimé et comparé la sensibilité et la spécificité des bases de données normatives d'un OCT *Time Domain* (Stratus) et d'un OCT *Spectral Domain* (Cirrus) [2]. Lors de la réalisation d'un examen de l'épaisseur de la couche des fibres optiques avec ces deux appareils, les différents paramètres mesurés sont comparés aux bases de données, permettant d'estimer la probabilité d'anomalie de ces différents paramètres. La sensibilité et la spécificité de la comparaison de l'épaisseur moyenne de la couche des fibres optiques aux valeurs des bases de données, pour distinguer des patients glaucomateux ou suspects de patients sains, étaient de 63,6 % et 100 % avec l'OCT Cirrus, significativement plus élevées qu'avec l'OCT Stratus (40 % et 96,7 %).

L'aptitude diagnostique des dernières générations de polarimètres GDx ECC est élevée, et semble être souvent significativement supérieure à celle de la génération précédente (GDx VCC). Il faut savoir qu'au-delà des caractéristiques techniques, les bases de données normatives de ces deux polarimètres diffèrent notablement, pouvant contribuer aux différences de performances de ces deux appareils (***tableau I***).

>>> Sehi *et al.* ont ainsi montré que l'aptitude du GDx ECC à distinguer les patients glaucomateux des patients sains était supérieure à celle du GDx VCC, notamment chez des patients présentant des profils de biréfringence atypiques (myopie, atrophie péripapillaire, patient âgé) [3]. Les aires sous la courbe ROC des paramètres estimés par les polarimètres variaient de 0,82 à 0,91 en pola-

Base de données normative	GDx VCC	GDx ECC
Nombre de patients	250 témoins/ 119 glaucomateux	251 témoins/ 114 glaucomateux
Critères de qualité	TSS > 60	TSS > 40 Score de qualité > 6
Correction des amétropies	- 10 à + 5 D	- 13 à + 8 D
Origine ethnique des témoins	Caucasiens 63 % Asiatiques 17 % Africains 11 % Hispaniques 6 %	NS NS NS NS
Origine ethnique des glaucomateux	Caucasiens 52 % Asiatiques 5 % Africains 36 % Hispaniques 7 %	Caucasiens 47 % Asiatiques 34 % Africains 13 % Hispaniques 6 %

Tableau I : Caractéristiques des bases de données normatives des polarimètres GDx VCC et GDx ECC. TSS : typical scan score.

rimétrie GDx VCC et de 0,85 à 0,90 en polarimétrie GDx ECC chez les patients ne présentant pas de biréfringence atypique (différences non significativement différentes), mais variaient de 0,70 à 0,78 en polarimétrie GDx VCC et de 0,80 à 0,91 en polarimétrie GDx ECC chez les patients présentant des profils de biréfringence atypique modérés ou sévères. D'autres études ont confirmé le net avantage du GDx ECC chez les patients présentant une biréfringence atypique.

>>> Il n'existe pas à ce jour d'étude publiée comparant les aptitudes diagnostiques des OCT *Spectral Domain* à celles des polarimètres GDx ECC. Des travaux présentés dans des congrès récents suggèrent une égalité des deux techniques ou une très légère supériorité de la polarimétrie GDx ECC [4].

2. Relations entre les atteintes de la structure et les atteintes de la fonction

Les méthodes d'imagerie optiques telles que la tomographie par cohérence optique et la polarimétrie par balayage laser permettent des mesures précises et reproductibles de l'épaisseur de la couche des fibres optiques.

Des études ont montré qu'il existait une corrélation significative entre la sensibilité rétinienne estimée en périmétrie automatisée et l'épaisseur de la couche des fibres optiques mesurée avec ces deux techniques, permettant ainsi d'estimer les relations entre les atteintes de la structure et les atteintes de la fonction, et d'estimer la chronologie de ces atteintes (***fig. 3***).

Les relations topographiques entre l'épaisseur de la couche des fibres optiques évaluée par OCT ou polarimétrie et la sensibilité rétinienne ont été évaluées et comparées dans de nombreuses études. Ces relations sont généralement fortes et statistiquement significatives, entre des secteurs péripapillaires et des régions correspondantes du champ visuel, ou même entre l'épaisseur globale de la couche des fibres optiques et la sensibilité rétinienne moyenne.

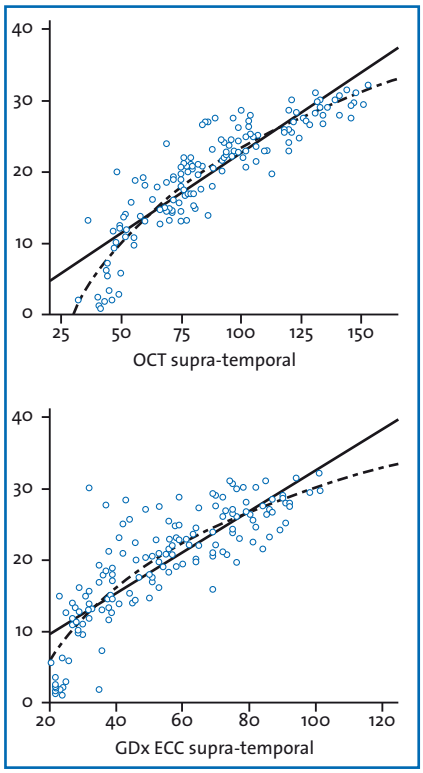

Fig. 3 : Relations entre l'épaisseur de la couche des fibres optiques mesurée dans le secteur péripapillaire supéro-temporal (µm) et la sensibilité rétinienne de la région correspondante du champ visuel (dB), estimées chez 150 sujets sains ou glaucomateux en tomographie par cohérence optique Spectral Domain Cirrus (en haut) et polarimétrie GDx ECC (en bas).

Ces relations sont plus fortes lorsque l'épaisseur de la couche des fibres optiques est mesurée par tomographie par cohérence optique *Spectral Domain* que par tomographie par cohérence optique *Time Domain*, plus fortes lorsque l'épaisseur de la couche des fibres optiques est mesurée par tomographie par polarimétrie GDx ECC que par polarimétrie GDx ECC, et souvent mieux appréciées par des régressions logarithmiques ou polynomiales que linéaires (***fig. 3***) [5-8].

Les associations les plus fortes sont souvent retrouvées entre l'épaisseur de la couche des fibres optiques des secteurs péripapillaires supérotemporal ou inférotemporal et les régions correspondantes du champ visuel. Les associations les plus faibles sont retrouvées entre l'épaisseur de la couche des fibres optiques du secteur nasal et la région temporale du champ visuel. L'anatomie de la couche des fibres optiques peut être avancée pour expliquer ces différences de relations.

Des études ont montré que l'épaisseur de la couche des fibres optiques des secteurs péripapillaires nasal et temporal était plus faible et plus variable que l'épaisseur des secteurs supéro-temporal, inféro-temporal, supéro-nasal et inféro-nasal.

Conclusion

Les trois méthodes d'imagerie optique permettent une analyse objective, précise et reproductible de l'épaisseur de la couche des fibres optiques et de l'anatomie de la tête du nerf optique. Ces examens sont particulièrement intéressants pour le diagnostic et le suivi des glaucomes prépérimétriques et débutants. Les dernières générations de tomographes par cohérence optique *Spectral Domain* ou de polarimètres GDx ECC semblent encore augmenter la précision de l'estimation de l'épaisseur de la couche des fibres optiques, améliorant l'aptitude diagnostique des différents appareils disponibles et permettant d'obtenir une estimation des atteintes de la structure mieux corrélée aux atteintes de la fonction. L'apport du nouveau polarimètre GDx ECC semble être particulièrement notable en cas de myopie forte, d'atrophie péripapillaire ou d'altérations de l'épithélium pigmenté.

Il faut rappeler que ces examens restent complémentaires de l'évaluation biomicroscopique de la papille, qui garde tout son intérêt et est souvent tout aussi performante que ces méthodes d'imagerie

lorsqu'elle est réalisée par un opérateur entraîné. Enfin, au stade de glaucome avéré, modéré ou évolué, la méthode de référence pour rechercher et évaluer une progression de la neuropathie optique glaucomateuse reste la périmétrie automatisée standard, qui est à ce stade beaucoup plus sensible que l'étude de l'amincissement de la couche des fibres optiques.

Bibliographie

1. Aptel F, Sayous R, Fortoul V *et al.* Structure-function relationships using spectral-domain optical coherence tomography : comparison with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol,* 2010 ; 150 : 825-833.
2. Sung KR, Kim DY, Park SB *et al.* Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2009 ; 116 : 1 264-1 270.
3. Sehi M, Guaqueta DC, Feuer WJ *et al.* Advanced imaging in glaucoma study group. Scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*, 2007 ; 143 : 272-279.
4. Aptel *et al.* Relations topographiques entre l'épaisseur des fibres optiques et la sensibilité rétinienne : comparaison de l'OCT-SD, du GDx-VCC et du GDx-ECC. Symposium Recherche et Glaucome. Chicago, 2010.
5. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN *et al.* Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography : a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*, 2009 ; 116 : 1 257-1 263.
6. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ *et al.* Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology*, 2009 ; 116 : 1 271-1 277.
7. Morishita S, Tanabe T, Yu S *et al.* Retinal nerve fibre layer assessment in myopic glaucomatous eyes : comparison of GDx variable corneal compensation with GDx enhanced corneal compensation. *Br J Ophthalmol*, 2008 ; 92 : 1 377-1 381.
8. Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of scanning laser polarimetry with enhanced versus variable corneal compensation. *Ophthalmology*, 2007 ; 114 : 1 988-1 993.

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