

TABLE RONDE Glaucome

Relation structure-fonction dans le glaucome : place des cellules ganglionnaires rétiniennes

Une table ronde animée par le Docteur C. Lamirel (Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild – Paris) à laquelle ont participé les Docteurs A. Bastelica, F. Bitar, P. Boizeau, M.-R. Fat Cheung, N. Hamelin-Gervais, T. Hurbli, A. Jaussaud, R. Kempf, F. L'Herron, A. Legris, T. Mathis, V. Paire, C. Pey, M. Perreaut, T. Poinset, F. Potier, H. Razakarivony, A. Regis, J. Szwarcberg, C.-A. Ubaud, J. Vigne a été organisée par les laboratoires Théa dans le cadre de l'*American Academy of Ophthalmology* – Chicago.

Une discordance entre atteinte structurelle et atteinte fonctionnelle est fréquente dans le glaucome, particulièrement aux stades précoces de la maladie. Les altérations du champ visuel sont généralement retardées comparativement à l'excavation du nerf optique observée au fond d'œil ou en OCT.

Une étude [1] a montré que des experts du glaucome interrogés sur la foi des seules lésions anatomiques surestimaient souvent le déficit périmétrique associé. Ce trait est caractéristique du glaucome : dans les neuropathies optiques inflammatoires ou toxiques, par exemple, l'atteinte périmétrique est habituellement plus importante que ne le laisse supposer l'atteinte anatomique. L'atrophie de la papille peut aussi être sous-estimée au fond d'œil en cas de petite papille chez l'hypermétrope dont l'excavation ne sera perceptible qu'au stade avancé (fig. 1). Inversement, une grande papille avec un rapport C/D important peut suggérer à tort une perte en fibres alors que l'excavation peut être physiologique.

Chez les non-experts, l'OCT est plus performant pour la détection des atteintes structurelles que l'analyse de la tête du nerf optique au fond d'œil. Les informations quantitatives précises et reproductibles que fournit l'OCT permettent d'essayer de comprendre les relations entre structure et fonction. Cette relation structure-fonction reste par essence non linéaire du fait de l'expression du champ visuel à partir d'une unité logarithmique, le déci-

bel. Mais l'étude des corrélations entre structure et fonction reste imprécise du fait des limites de chaque examen.

L'OCT présente une forte variabilité d'un individu à l'autre au stade précoce de la maladie, en raison de l'intervalle de confiance du contenu normal en fibres du nerf optique, qui peut aller de 800 000 à 1 600 000 et d'une variation physiologique du simple au double. En revanche, aux stades de glaucome

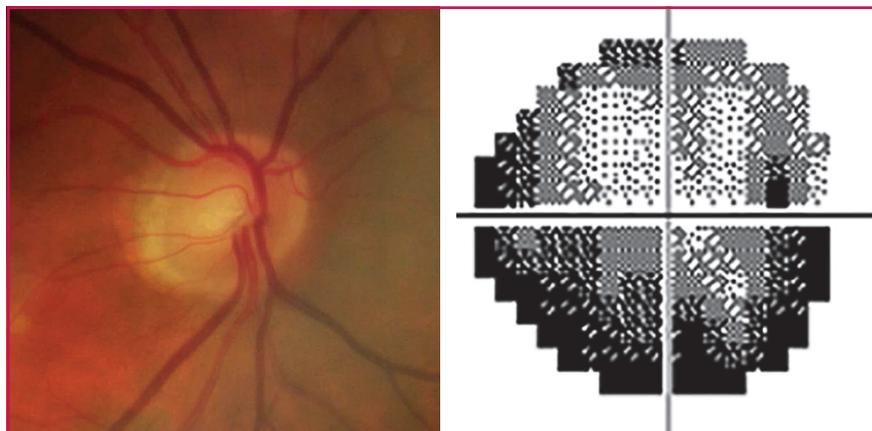


FIG. 1 : Une petite papille peut faire sous-estimer l'atteinte structurelle : ici la papille paraît peu excavée en comparaison de l'atteinte du champ visuel.

évolué, la variabilité interindividuelle des mesures en OCT s'estompe avec un effet plancher, et la corrélation entre altérations structurelles et périmétriques s'améliore.

Pour le suivi d'un même patient, l'OCT est très reproductible, avec une marge d'erreur de l'ordre de 3 à 4 microns. Inversement, la périmétrie présente une grande variabilité d'un examen à l'autre, en fonction de la fatigue du patient, de sa capacité d'attention etc.

Ainsi, quels que soient les examens pratiqués (fond d'œil, OCT et périmétrie) et malgré leur répétition, les sources d'erreur sont nombreuses et la relation structure-fonction est en réalité une zone imprécise dans laquelle il est souvent difficile de situer de façon fiable le stade évolutif d'un patient à l'aide d'un seul examen. Voilà pourquoi il est important d'obtenir à la fois des informations sur la structure et sur la fonction pour mieux évaluer et suivre un patient glaucomateux.

Classiquement, la perte de fibres intervient en premier lieu, suivie de l'excavation de la tête du nerf optique puis l'altération du champ visuel survient en dernier. Un déficit du champ visuel est observé à partir de 30 % de perte de fibres en périmétrie automatisée et à partir de 50 % en périmétrie manuelle [2, 3].

Le même type de constat existe dans d'autres maladies dégénératives, telles que la maladie de Parkinson. L'âge moyen lors du diagnostic est de 55 ans, et l'on sait que l'accélération de la perte de neurones dopaminergiques dans le *locus niger* a débuté quelques 10 ans auparavant, cette perte atteignant 70 % lors du début de la phase symptomatique.

Une courbe similaire est observée dans la maladie d'Alzheimer: il faut avoir

perdu au moins 70 % des neurones de l'hippocampe pour commencer à avoir des troubles mnésiques. Ainsi, il semble exister une certaine redondance permettant de compenser la perte des cellules nerveuses jusqu'à un certain point, et l'apparition des symptômes correspond à la disparition d'une grande partie des cellules.

Pourtant, les grands essais semblent contredire ces données: dans les études EGPS [4] et OHTS [5], la progression de l'hypertonie oculaire vers un glaucome avéré correspondait à une altération du nerf optique chez seulement 40 et 65 % des patients. Les autres ne présentaient qu'un déficit périmétrique sans altération structurelle.

Ces données peuvent être expliquées par la méthode d'évaluation des atteintes structurelles lors de ces études en stéréophotographie.

Pour l'EMGT [6], la technique d'évaluation structurelle était la photographie sans stéréoscopie avec à peine 15 % d'anomalies détectées.

Les atteintes fonctionnelles isolées pourraient correspondre à des stades de dysfonction réversible précédant la mort cellulaire

Certains auteurs britanniques postulent que de telles atteintes périmétriques isolées correspondraient à une dysfonction précoce des cellules ganglionnaires, précédant leur disparition et les anomalies structurelles visibles en OCT [7].

Cette hypothèse est corroborée par le constat que, dans le glaucome débutant, la diminution du fonctionnement des cellules ganglionnaires évaluée en ERG semble proportionnellement plus importante que la perte

de fibres ne le laisserait, supposer et s'améliore sous traitement médical avec la baisse de la PIO [8, 9].

L'explication de ce phénomène serait la rétraction de l'arbre dendritique des cellules ganglionnaires de la rétine et la suppression de tout ou partie de leurs connexions synaptiques en réponse au stress cellulaire induit par la PIO élevée. Cette rétraction précéderait la disparition de l'axone puis la mort cellulaire.

Si ce modèle est vrai, alors le traitement du stress cellulaire induit par le glaucome avant la mort cellulaire pourrait permettre à certaines cellules encore vivantes de rétablir leurs connexions synaptiques et/ou dendritiques et d'améliorer partiellement la fonction visuelle.

Associer structure et fonction dans le suivi du glaucome pour affiner l'évaluation

Ni le champ visuel ni les examens structurels ne sont fiables à 100 % pour distinguer des détériorations minimes. En cas de doute, l'utilisation de deux examens complémentaires permet de dépister un plus grand nombre d'évolutions péjoratives et d'intensifier le traitement plus précocement. Certains appareils commencent à proposer un rapport combiné superposant les résultats de l'OCT et du champ visuel.

En outre, la modélisation mathématique des raisonnements cliniques intuitifs par des modèles bayésiens pourrait, dans un proche avenir, déboucher sur des index intégrant examens structurels et champ visuel de façon à quantifier plus précisément et de manière reproductible le niveau d'évolutivité du glaucome. Des logiciels calculant une probabilité d'évolution intégrant

TABLE RONDE Glaucome

Encodage de la scène visuelle par les cellules ganglionnaires rétiniennes

La perception visuelle passe par une décomposition de l'image rétinienne en sous-images traitées par les trois canaux distincts de la voie visuelle corticale principale, auxquels s'ajoutent deux voies sous-corticales détectant la luminance globale et le mouvement.

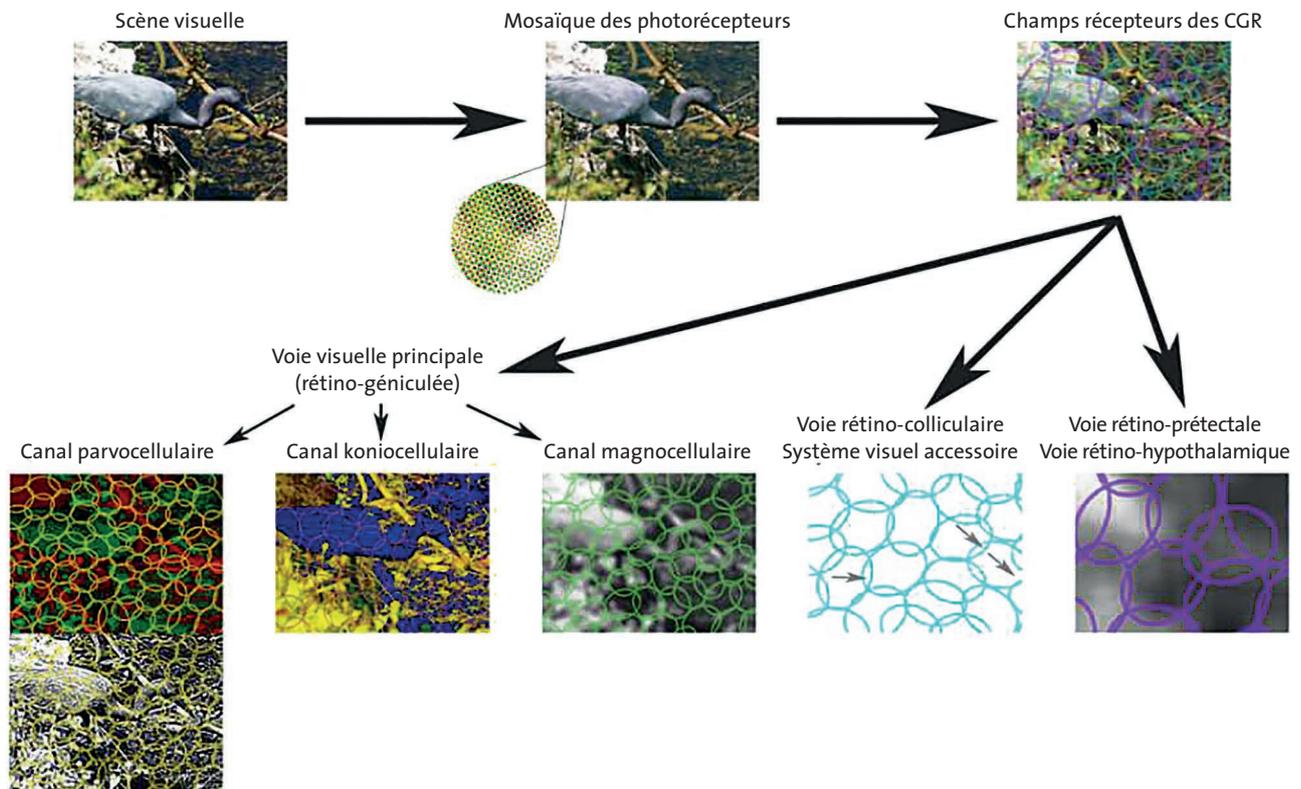


FIG 2 : Décomposition de l'image par les différents canaux et selon des champs récepteurs.

(© 2013, Service d'ophtalmologie de Pr I. Cochereau. Voir le chapitre : *Cellules ganglionnaires rétiniennes et voies visuelles*. C. Lamirel. Rapport 2014 de la Société Française d'Ophtalmologie par J.-P. Renard et E. Sellem : *Le glaucome primitif à angle ouvert*)

Chaque cellule ganglionnaire appartient à un seul canal et correspond au niveau de la rétine à un champ récepteur de forme arrondie. La juxtaposition des champs récepteurs reconstitue une sous-image dans chacun des systèmes de lecture qui sont transmis au cerveau. C'est ensuite l'intégration corticale de ces différentes sous-images qui reconstitue l'image originelle dans sa totalité, et nous donne une impression globale et cohérente de la scène visuelle.

Le champ visuel blanc-blanc stimule l'ensemble des systèmes de détection de l'image, et il suffit qu'un seul fonctionne pour que le point soit vu. Les cellules ganglionnaires du canal koniocellulaire (détectant l'axe bleu-jaune) ainsi que celles du canal magnocellulaire (détectant l'ambiance lumineuse globale et les variations dans le temps) présentent un champ récepteur plus large et moins de redondance : c'est pourquoi ces canaux sont utilisés pour le diagnostic précoce du glaucome au stade préperimétrique. La stimulation sélective au CV bleu-jaune ou en FDT permet de ne stimuler qu'une voie et de détecter des atteintes partielles plus précoces : la disparition d'une cellule ganglionnaire konio- ou magnocellulaire crée un scotome beaucoup plus grand et plus facilement détectable.

le champ visuel et l'OCT sont en cours d'évaluation. Afin d'améliorer cette corrélation, ces modèles doivent intégrer

de nombreux paramètres : il ne s'agit plus simplement de corrélérer le MD* à l'épaisseur moyenne de la RNFL*. Il faut

d'abord prendre en compte l'excentricité de chaque point du champ visuel par rapport au point de fixation.

* MD (Déficit Moyen) et RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer).

Ensuite, le poids relatif de l'OCT et du champ visuel dans ces modèles varie selon l'âge et le stade évolutif du glaucome.

La perte de neurones dans la RNFL* est en partie compensée par l'augmentation de la glie avec l'âge et avec le stade de la maladie. Plus les altérations péri-métriques sont sévères, plus il existe une discordance entre OCT et champ visuel : le poids de l'OCT doit être plus important aux stades de glaucome débutant et celui du champ visuel plus important aux stades évolués. Aux stades intermédiaires, les deux techniques participent de manière équivalente au calcul de la gravité du glaucome. Un modèle intégratif pondérant la part de l'OCT et du champ visuel selon l'âge et le stade évolutif permettrait de définir un critère d'évaluation combiné adaptable à tous les stades évolutifs et utilisable pour les essais cliniques sur le glaucome.

L'étude des corrélations entre structure et fonction n'est pas qu'un enjeu théorique car ses résultats permettent

d'améliorer nos techniques d'investigation du glaucome. Ainsi, des facteurs de correction des artefacts qui amoindrissent la précision des différents examens sont en cours d'implémentation ou de développement : prise en compte de la torsion oculaire pour l'OCT, réduction de la granularité du champ visuel pourraient dans un proche avenir améliorer davantage la fiabilité des examens.

Bibliographie

1. VAN DER SCHOOT J *et al.* Accuracy of matching optic discs with visual fields: the European Structure and Function Assessment Trial (ESAFAT). *Ophthalmol*, 2013;120:2470-2475.
2. QUIGLEY HA *et al.* Optic nerve damage in human glaucoma.III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 1982;100:135-146.
3. QUIGLEY HA *et al.* Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1989;107:453-464.
4. MIGLIOR S *et al.* Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*, 2005;112(3):366-375.
5. GORDON MO *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:714-720; discussion 829-830.
6. LESKE MC *et al.* Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:48-56.
7. MALIK R *et al.* 'Structure-function relationship' in glaucoma: past thinking and current concepts. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2012;40:369-380.
8. VENTURA LM *et al.* The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:3904-3911.
9. VENTURA LM *et al.* Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study. *Ophthalmology*, 2005;112:20-27.

*Compte rendu rédigé
par le Dr Élisabeth MILLARA.*