

Revue générale

Les marqueurs de progression du glaucome : champ visuel et OCT

RÉSUMÉ : Les marqueurs d'évolution du glaucome représentent aujourd'hui la pierre angulaire de la prise en charge du patient glaucomeux. L'évaluation de cette progression et la comparaison des différentes méthodes de sa détection par l'analyse du champ visuel et en tomographie par cohérence optique (OCT) représentent un des défis les plus importants de la gestion de la neuropathie optique glaucomeuse. Le clinicien doit répondre à deux questions essentielles : celle d'affirmer que la neuropathie optique progresse et donc de détecter cette progression, et celle de déterminer sa vitesse de progression en évaluant le taux de progression.

Toutes les grandes études cliniques ont rapporté une très large variabilité inter-individuelle de la progression dans la neuropathie optique glaucomeuse, ce qui souligne toute l'importance et les particularités de l'évaluation de ses marqueurs pour une prise en charge thérapeutique adaptée à chaque patient.



J.-P. RENARD
Centre Ophtalmologique Breteuil, PARIS.

Principes et objectifs

L'objectif du traitement est de réduire le taux de perte des axones non fonctionnels issus des cellules ganglionnaires de la rétine qui est dans le glaucome, de l'ordre de dix fois celui observé chez le sujet normal, et de le rapprocher, dans la mesure du possible, du taux de perte physiologique, de l'ordre de 0,4 % par

an, dans le but d'éviter une atteinte fonctionnelle majeure.

L'évaluation de ce taux de progression pour chaque patient est donc capitale et représente un des cinq facteurs essentiels (niveau d'atteinte de la neuropathie glaucomeuse, espérance de vie du patient, PIO sans traitement, facteurs de risque, taux de progression) bien défini-

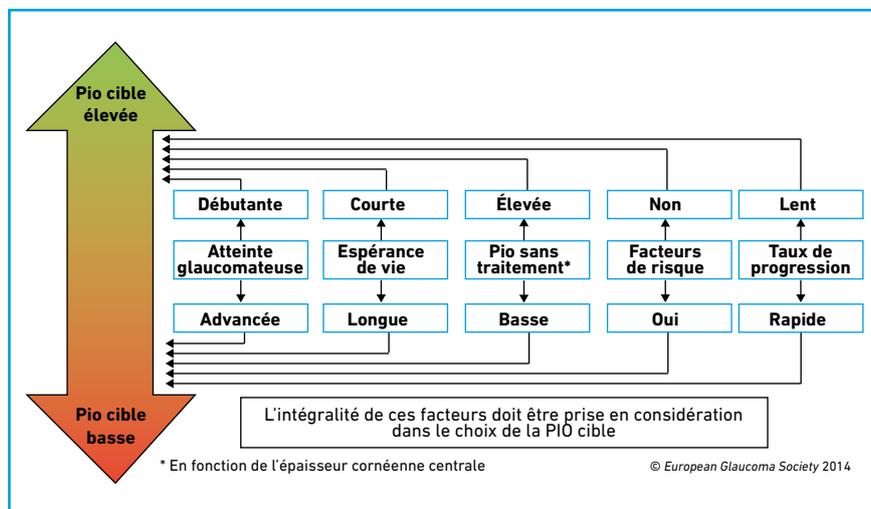


Fig. 1 : Facteurs de détermination de la pression intraoculaire cible — Recommandations EGS d'après [1].

I Revues générales

nis dans les recommandations de l'EGS pour une prise en charge thérapeutique individualisée (**fig. 1**) [1].

La prise en charge du patient glaucomateux a nettement évolué notamment grâce au diagramme de l'analyse de la perte fonctionnelle en fonction de l'âge, défini et mis au point par Anders Heijl en 2013 à la suite de différentes analyses cliniques qui ont permis de rapporter une diminution certaine de la qualité de vie lorsqu'une perte de 50 % du champ visuel était constatée au niveau du meilleur œil. Il existe en effet un consensus en ce qui concerne la réduction de la qualité de vie lorsqu'une perte d'au moins 50 % du champ visuel sur le meilleur œil du patient est présente, ce qui correspond à une valeur du déficit moyen (MD) d'environ -15 dB (**fig. 2**) [2]. Ceci ne signifie pas qu'une pente d'évolution plus faible avec un meilleur niveau fonctionnel est anodine mais que le but de maintenir la fonction visuelle au-dessus d'un niveau de -15 dB pendant toute l'espérance de vie du patient est très important et n'est pas toujours facile à atteindre.

Ce diagramme est ainsi particulièrement utile pour la décision thérapeutique quand la progression n'a pas encore été déterminée et surtout après lorsqu'on peut matérialiser la pente de progression. Chez un patient nouvellement diagnostiqué, le diagramme avec son concept de zone de sécurité et de zone dangereuse peut être utilisé, pour situer le patient en fonction de son âge et de son déficit fonctionnel, et en tant qu'aide, pour fixer la pression cible à atteindre et décider du traitement initial. Chez le patient déjà traité, il peut être également utilisé pour évaluer l'évolution et le taux de progression (lent ou rapide). La projection de cette progression sur le diagramme permet d'identifier les patients nécessitant des modifications thérapeutiques rapides, pour tenter de redresser la pente d'évolution, avant que survienne un déficit fonctionnel trop important.

L'évaluation des marqueurs de progression, aussi bien pour l'atteinte fonction-

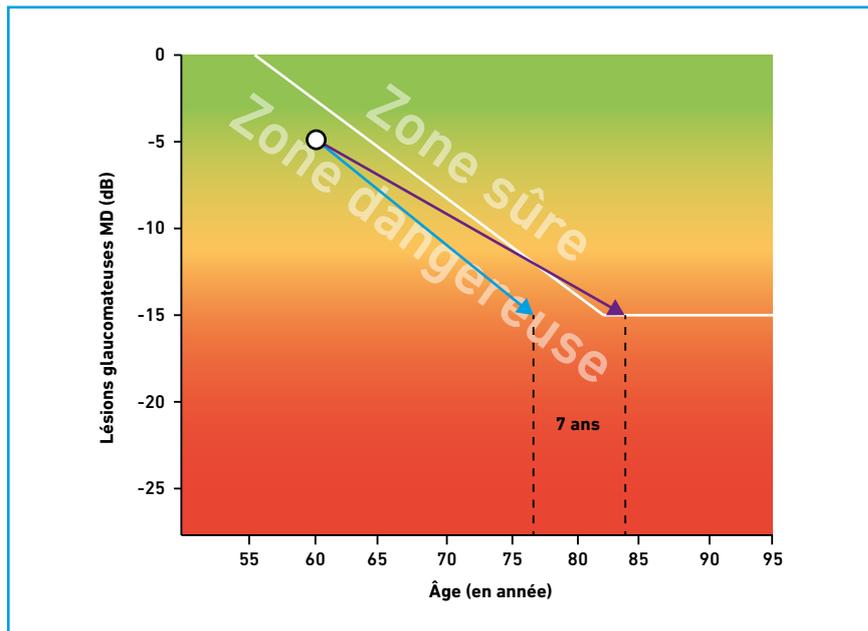


Fig. 2 : Diagramme d'analyse de la perte fonctionnelle du champ visuel en fonction de l'âge, d'après A. Heijl [2].

nelle par l'analyse du champ visuel, que pour l'atteinte structurale par l'analyse en OCT, repose sur l'analyse d'événements qui compare des résultats uniques par rapport aux données de référence afin de déterminer la réalité d'une progression; et sur les analyses de tendance qui, en évaluant la vitesse de détérioration des différents paramètres relevés, quantifient la progression.

Marqueurs de progression de l'atteinte fonctionnelle

Leur détermination repose sur l'analyse en périmétrie automatisée standard blanc-blanc, avec un nombre suffisant de relevés d'examen qui doivent être fiables et réalisés avec la même stratégie. L'interprétation de cette analyse se heurte à la difficulté de la variabilité intra-individuelle des résultats en particulier dans les stades précoces, ainsi qu'à l'existence possible de pathologies associées (DMLA...) dont il faudra savoir différencier le retentissement fonctionnel sur le relevé du champ visuel.

La détection précoce d'une aggravation en analyse d'événement ne permet pas de quantification précise de la progression. Elle doit toujours être confirmée par un nouvel examen du champ visuel et présente un intérêt plus limité aux stades évolués. Les critères de progression reposent sur la présence d'au moins trois points avec une progression statistiquement significative (supérieure à une variabilité inter-test), comparée aux deux examens initiaux du champ visuel de référence, et ce sur au moins trois tests consécutifs pour estimer une progression probable avec le périmètre Humphrey.

Les analyses de tendance représentées par une régression linéaire des indices globaux dans le temps, exprimée en pente annuelle de dB pour l'indice MD, ou en pente annuelle de pourcentage pour l'indice VFI du périmètre Humphrey, nécessitent un plus grand nombre d'examen et un temps de suivi plus long. Elles apportent une quantification et une prédiction de l'évolution globale.

L'étude française multicentrique Prog-F, concernant 121 HTO et 320 GPAO avec

un suivi moyen de 8,4 ± 2,7 ans, rapporte un certain nombre de marqueurs de stabilité du champ visuel avec notamment une pente d'évolution de l'indice MD inférieure à 0,03 dB/an pour les HTO, pour les glaucomes débutants < -0,12 dB/an, pour les glaucomes modérés < -0,14 dB/an et pour les glaucomes avancés < -0,21 dB/an. Et pour l'indice VFI, une pente inférieure à -0,02 %/an, -0,23 %/an, -0,63 %/an, -1,12 %/an respectivement pour les HTO, les glaucomes débutants, les glaucomes modérés et les glaucomes avancés [3,4].

Étant donné le taux de variabilité inter-individuelle important chez les patients glaucomateux, il est difficile d'établir un marqueur précis de progression mais nous pouvons retenir de cette étude les indices de stabilité des deux paramètres d'évaluation de l'atteinte fonctionnelle (MD, VFI) au sein de cette cohorte de patients dont l'analyse d'évolution s'étend de 5,7 à 11 ans.

On peut ainsi retenir comme critères de stabilité une pente de progression de l'indice MD inférieure à -0,12 dB/an pour les glaucomes débutants et inférieure à -0,21 dB/an pour les glaucomes avancés, ainsi qu'une pente du VFI inférieure à -0,23 %/an pour les glaucomes débutants et inférieure à -1,12 %/an pour les glaucomes avancés.

Dans les glaucomes très évolués au stade terminal, il faut essentiellement tenir compte de la pente de progression des indices globaux (MD, VFI) aux relevés du champ visuel central de 10°.

Les marqueurs de progression en OCT-SD

L'analyse de la progression relève également d'analyses d'événements et d'analyses de tendances.

L'analyse recherche une progression au niveau des cartes colorimétriques des épaisseurs, des cartes de déviations ou des écarts, de la superposition des

profils successifs de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (FNR) (courbes TSNIT), des épaisseurs moyennes et des cartographies horaires des épaisseurs des FNR péripapillaires (**fig. 3**).

L'analyse de l'évolution de la couche des FNR, chez cette patiente âgée de 75 ans retrouve, à 4 ans, une progression au niveau de chacun des paramètres évalués. Le jugement clinique peut ainsi suffire pour mettre en évidence une progression dans de tels cas cliniques de "progresseurs rapides". Les codes couleur donnent le caractère normal, suspect

ou pathologique par rapport à la base de données des sujets sains de même âge, mais il n'y a pas sur ce type de relevés l'aide d'une analyse statistique de progression, ni d'événement, ni de tendance.

La détection initiale doit se centrer dans les secteurs temporaux supérieurs et inférieurs de la couche des FNR péripapillaires et souvent en limite de cartographie où elles doivent être recherchées avec attention.

Pour l'analyse du complexe maculaire cellulaire ganglionnaire (GCC), la détection d'un déficit précoce doit se centrer

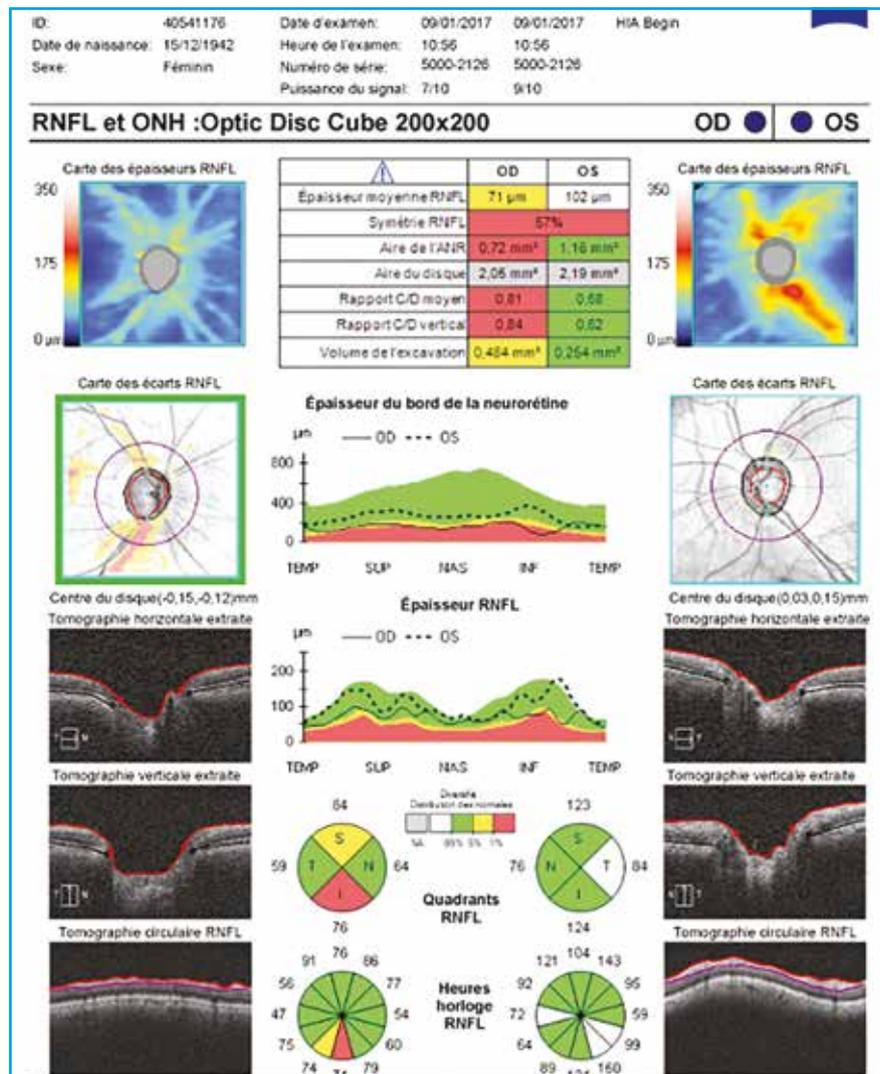


Fig. 3 : Analyse de progression à 4 ans de la couche des FNR et de la TNO.

Revue générale

dans la zone temporelle inférieure de la région maculaire (fig. 4).

Il est important de souligner que les relevés OCT rapportent une analyse statistique et comparative des résultats numériques avec les résultats obtenus au sein d'une population normale limitée de sujets du même âge. Il est donc impératif de confirmer la détection de tout déficit par au moins 2 examens de contrôle de suivi.

En ce qui concerne les analyses de tendances, l'observation d'une pente de progression négative de la couche des FNR ou du complexe GCC ne doit pas être retenue en tant que marqueur de progression lorsqu'elle est isolée.

L'évaluation de la progression doit porter toute son attention sur les zones des méridiens temporal supérieur et temporal inférieur à la recherche avant tout d'un élargissement d'un déficit préexistant, plus fréquent que l'apparition d'un nouveau déficit et que l'approfondissement d'un déficit déjà présent.

Les marqueurs de progression en OCT-SD sont encore mal définis. Ils se heurtent d'une part à la fréquence de résultats faux positifs qui peuvent s'observer jusque dans 15 % des cas. D'autre part, il n'a pas été défini à ce jour de seuil de progression précis significatif qui soit bien différencié de la progression liée à l'âge et qui tienne compte du coefficient de variabilité des mesures en OCT. La reproductibilité des mesures de l'épaisseur de la couche des FNR de 4 % et de celle du GCC maculaire de 2 % doit, en effet, être prise en compte pour toute interprétation.

De récentes études viennent toutefois préciser un certain nombre de points dans l'évaluation des marqueurs de progression en OCT-SD.

Une analyse chez 92 sujets témoins âgés de 40 à 75 ans avec un suivi moyen de 2,5 + 1 ans rapporte un taux moyen d'amincissement de la couche des FNR

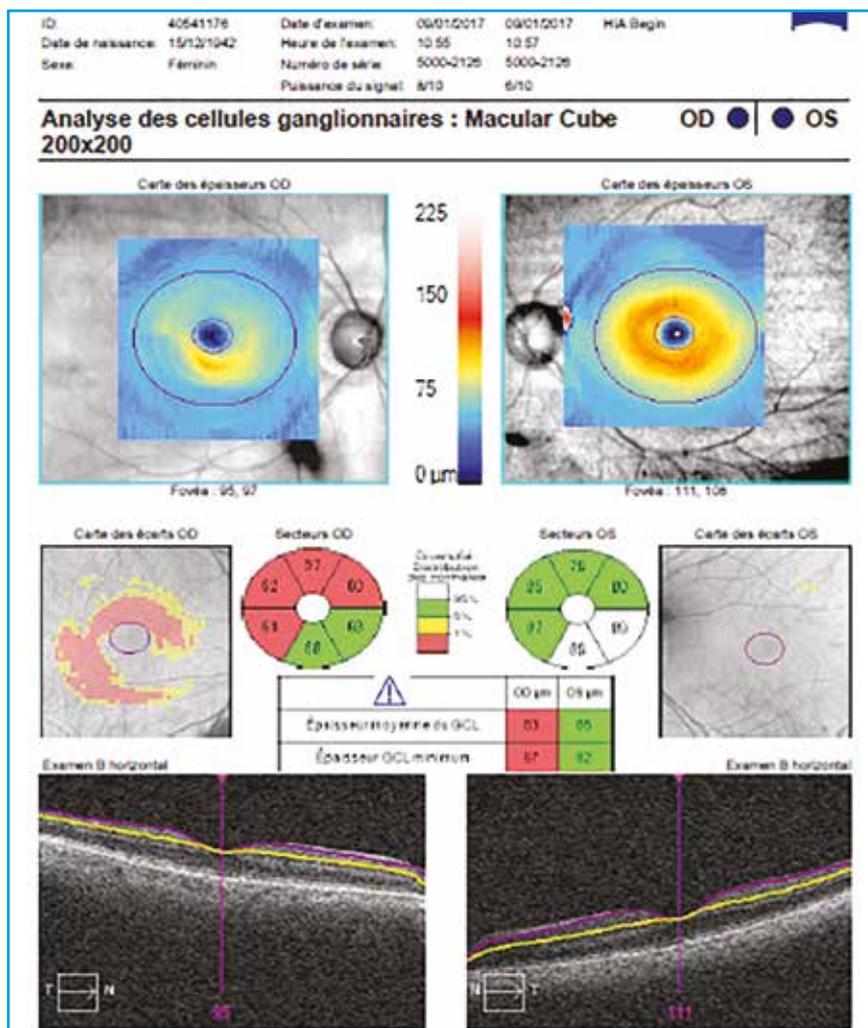


Fig. 4: Relevé d'analyse du complexe maculaire cellulaire ganglionnaire (GCC) en OCT-SD.

de 0,2 %/an (0,2 µm/an pour les FNR et 0,3 µm/an pour le GCC) [5]. Ce faible taux par rapport à la reproductibilité d'un test à l'autre ne doit pas avoir un impact important dans la détection d'une progression sur quelques années. Cependant, sur un plus long terme, l'effet de l'âge est significatif et doit être pris en compte dans l'évaluation des lésions glaucomateuses.

Plusieurs études ont rapporté un taux d'amincissement des FNR significativement plus rapide dans les yeux qui développaient un déficit du champ visuel comparés à ceux qui n'en développaient pas avec, pour un taux de perte global des FNR supérieur à -1 µm/an, un risque

multiplié par 2 de développer un déficit du champ visuel [6].

Des études de changement structural progressif ont également montré une valeur prédictive de future progression du champ visuel dans des yeux avec des déficits déjà établis du champ visuel. Plus récemment, une analyse chez les patients glaucomateux à tous les stades de l'affection suivis plus de 5 ans jusqu'à 7 ans ont montré que l'amincissement progressif des FNR > 0,9 µm/an en OCT-SD était fortement prédictif de progression de champ visuel avec 3 fois plus de risques de développement d'un déficit du champ

POINTS FORTS

- Les marqueurs de progression de l'atteinte fonctionnelle restent affectés par la variabilité inter-individuelle de son évaluation, surtout aux stades précoces de la neuropathie. Les marqueurs de stabilité semblent aujourd'hui mieux définis. Une pente de progression de l'indice MD inférieur à -0,12 dB/an pour les glaucomes débutants et inférieurs à -0,21 dB/an pour les glaucomes avancés, ainsi qu'une pente du VFI inférieure à -0,23 %/an pour les glaucomes débutants et inférieurs à -1,12 %/an pour les glaucomes avancés, doivent être considérées dans l'interprétation des résultats.
- Si les marqueurs de progression sont plus souvent précoces en OCT, en précédant les marqueurs de l'atteinte fonctionnelle au niveau du champ visuel, ils ne sont pas cliniquement décisionnels en raison de l'existence de nombreux faux positifs. Leur pouvoir prédictif doit cependant maintenant être retenu.
- Une pente de progression de la couche des FNR supérieure à -1 µm/an justifie une surveillance plus attentive chez ces patients quel que soit le stade clinique de la neuropathie optique glaucomateuse.
- Dans les glaucomes avancés, l'intérêt de la progression du GCC est indéniable. Un taux de progression supérieur à -1,3 µm/an en OCT Avanti RT View XR doit être sérieusement considéré dans les critères de progression.
- Enfin, tout marqueur de progression nécessite d'être confirmé et son interprétation doit rigoureusement être confrontée et corrélée avec les données de l'examen clinique.

visuel par rapport aux yeux sans amincissement progressif.

L'amincissement des FNR peut ainsi représenter un biomarqueur informatif, prédictif d'une progression du champ visuel. Si ces études ne différencient pas un amincissement lié au glaucome de celui lié à l'âge, il permet cependant d'avoir une estimation que l'on peut considérer dans l'interprétation des résultats. En effet, dans toutes ces études, le taux d'amincissement des FNR avec un seuil de -1 µm/an a été retrouvé significatif pour les FNR chez les sujets qui développaient ensuite un déficit fonctionnel [7,8].

Enfin, une étude récente chez 122 GPAO, 34 HTO et 34 sujets témoins suivis en moyenne 5,1 ± 0,4 ans ne rapporte pas de

différence significative du taux de progression par rapport aux sujets témoins de la couche des FNR et du complexe GCC, mais elle retient que la perte annuelle pour la couche des FNR de -1,5 µm/an et pour le GCC de -1,3 µm/an représentent des pentes de progression fortement évocatrices d'une progression en OCT Avanti RT View XR [9].

Les deux techniques d'analyse de la progression sont essentielles. Si des modifications simultanées de la structure et des tests fonctionnels ne sont pas souvent observés, chacune apporte cependant des données importantes.

La mesure en imagerie semble avoir une plus grande utilité pour détecter des changements dans les stades précoces de l'affec-

tion, alors que la périmétrie semble plus performante quand les pertes du champ visuel sont déjà présentes. Si un plus grand recul reste nécessaire pour préciser la juste place de ces méthodes de détection en fonction des stades cliniques de la neuropathie, le caractère prédictible des modifications de la structure, cliniquement pertinent, avec des conséquences fonctionnelles, est maintenant mieux établi.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma - 4th Edition. PubliComm ed. 2014, Savona, Italy.
2. HEIJL A. The times they are a changin': mto change glaucoma management. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:92-99.
3. APTEL F, GIRAUD JM, EL CHEHAB H *et al*. Etude Prog-F - Analyse de la progression des déficits périmétriques dans le GPAO In: Renard JP, Sellem E. Le glaucome primitif à angle ouvert. Elsevier, Editor. 2014: Paris. 346-348.
4. APTEL F, AYRAL-CHARLES N, GIRAUD JM *et al*. Progression of visual field in patients with primary open angle glaucoma- Prog-F study 1. *Acta Ophthalmol*, 2015;93:615-620.
5. ZHANH X, FRANCIS BA, DASTIRIDOU A *et al*. Longitudinal and cross-sectional analyses of age effects on RNFL and GCC thickness by FD-OCT. *Transl Vis Sci Tech*, 2016;5:1-9.
6. MIKI A, MEDEIROS FA, WEINB RN *et al*. Rates of RNFL thinning in glaucoma suspects eyes. *Ophthalmology*, 2014;121:1350-1358.
7. LIU T, TATHAM AJ, GRACITELLI CP *et al*. Rates of RNFL in contralateral eyes of glaucoma patients with unilateral progression by conventional methods. *Ophthalmology*, 2015;122:2243-2251.
8. YU M, LIN C, WEINREB RN *et al*. Risk of VF progression in glaucoma patients with progressive RNFL thinning. *Ophthalmology*, 2016;123:1201-1210.
9. HOLLO G, ZHOU Q. Evaluation of RNFL thickness and GCC progression rates in healthy, OHT, and glaucoma eyes with the Avanti RTVueXR OCT based on 5 year follow up. *J Glaucoma*, 2016;25:905-909.

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