
EDITORIAL

LES ATTEINTES GLAUCOMATEUSES SONT-ELLES REVERSIBLES?

BRON A.

Dans la plupart des pays, les glaucomes représentent la deuxième cause de cécité dans le monde et la proportion d'aveugles en rapport avec le glaucome n'a pas beaucoup varié depuis les cinquante dernières années, de l'ordre de 8 à 12% (1). Le support de tous les glaucomes est la perte accélérée des fibres ganglionnaires par rapport à celles qui sont détruites naturellement avec l'âge (4 à 6000 par an après 40 ans) (2). Les cellules ganglionnaires étant des neurones et les neurones ne se renouvelant pas, le débat sur la réversibilité des atteintes glaucomateuses devrait s'arrêter là. Pourtant une étude publiée récemment incite à la réflexion.

La CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) appartient à la brillante série des grandes études cliniques randomisées qui ont vraiment permis de mieux comprendre certaines questions fondamentales qui restaient en suspens depuis des décennies (3). Ainsi l'objectif primaire de la CIGTS était de comparer le traitement médical au traitement chirurgical d'emblée chez 690 patients glaucomateux naïfs de tout traitement (4). En bref et après 5 années de suivi, les résultats étaient les suivants: Le champ visuel n'a quasiment pas évolué pendant ces cinq ans et aucune différence n'apparaît entre les deux groupes.

L'acuité visuelle était diminuée de façon significative à 3 mois dans le groupe traité par chirurgie mais redevenait équivalente entre chaque groupe à cinq ans. La pression intra-oculaire initiale de 27 mm Hg était abaissée entre 14 et 15 mm Hg dans le groupe chirurgical contre 17-18 mm Hg dans le groupe traité médicalement. Cette différence de 3 mm Hg était statistiquement significative et conservée tout au long de l'étude.

La chirurgie de cataracte était plus fréquente dans le groupe chirurgical, 17.3% contre 6.2% dans le groupe médical.

Pour la qualité de vie évaluée par un questionnaire, la seule différence statistiquement significative était le nombre plus élevé de symptômes du groupe chirurgical à 30 mois, mais pour tous les autres points du suivi, le retentissement du traitement sur la qualité de vie était équivalent entre les deux groupes.

Sur ces 690 patients inclus, les photographies stéréoscopiques du nerf optique de bonne qualité étaient disponibles pour 348 d'entre eux au départ de l'étude et après 5 ans de suivi (un œil par patient). Deux lecteurs évaluaient séparément ces clichés en précisant la stabilité, la dégradation ou bien l'amélioration du disque optique, le critère étant la modification du cup/disc ratio sur les différents méridiens. En cas de désaccord entre les deux lecteurs, un troisième examinateur tranchait finalement.

Parmi ces 348 yeux, 45 ont présenté un changement du disque optique; pour 22 il s'agissait d'une augmentation du C/D ratio (soit 6.3% du total) et pour 23 une amélioration était constatée (soit 6.6% du total). La dégradation du nerf optique selon ces critères était statistiquement plus importante dans le groupe médical que le groupe chirurgical, 10% contre 3% et l'amélioration de l'excavation était statistiquement plus fréquente dans le groupe chirurgical que dans le groupe médical, 13% contre 1%. La réversibilité de l'excavation était statistiquement liée à une pression intra-oculaire (PIO) plus basse. La progression du champ visuel était statistiquement corrélée à l'augmentation de l'excavation mais par contre la réversibilité de l'excavation n'était associée ni à une amélioration du champ visuel ni de l'acuité visuelle.

Ainsi donc parmi les patients qui ont présenté une modification du C/D ratio, il s'agissait pour la moitié d'entre eux d'une amélioration de la structure sans que la fonction suive cette amélioration; un tel résultat amène à se poser plusieurs questions.

- Cette observation est elle vraiment nouvelle?
- Comment des neurones peuvent ils se régénérer?
- Pourquoi cette amélioration structurale ne s'accompagne pas d'une amélioration fonctionnelle?

A la première question, ceux d'entre nous impliqués dans la prise en charge des glaucomes congénitaux savent bien et depuis longtemps que l'excavation d'un glaucome congénital est réversible dans un certain nombre cas, c'est à dire si la chirurgie a été réalisée à temps. Les explications plus ou moins satisfaisantes les plus souvent avancées sont les propriétés biomécaniques particulières du jeune enfant, ses possibilités de plasticité insoupçonnées et il faut bien l'avouer beaucoup d'ignorance (5)! Par contre chez l'adulte cela est moins connu, bien qu'une littérature existe bel et bien sur ce sujet (6). Là, les tentatives d'explication sont encore plus laborieuses que chez l'enfant, mais ces séries publiées étaient le plus souvent de très petite taille par rapport à ce chiffre impressionnant de 348 yeux pour la CIGTS.

Néanmoins, il est légitime de s'interroger sur la précision de l'évaluation du rapport C/D pour affirmer une réversibilité de la perte neuronale. En effet il s'agit d'une mesure extrêmement indirecte de la perte des fibres axonales qui sont vues en coupe transversale au niveau de la papille ; il n'est pas étonnant dès lors que des erreurs grossières d'appréciation soit possibles, un peu comparables à celles des hommes sur la position des planètes jusqu'à la révolution Copernicienne de l'héliocentrisme.

Alors qu'en est-il d'une évaluation plus fine de la papille optique avec des moyens plus précis comme la microscopie confocale par exemple? Là également, plusieurs études réalisées avec le HRT3 ont montré une régression de l'excavation après une baisse de la PIO corroborant ainsi les observations réalisées sur des photographies stéréoscopiques (7).

La deuxième question laisserait supposer que la diminution de l'excavation et par conséquent l'augmentation de l'anneau neurorétinien (puisque le canal optique ne peut pas modifier sa taille) implique automatiquement et de façon linéaire une augmentation des neurones, en l'occurrence une augmentation du nombre des axones des cellules ganglionnaires. Pourtant l'on nous appris dès nos premières années d'études, que les neurones différenciés ne se reproduisent pas. De plus c'est aller vite en besogne et surtout oublier les composants du tissu nerveux qui est formé certes de neurones, mais également de vaisseaux et de glie. Le pourcentage des vaisseaux par rapport au volume du tissu nerveux au niveau du nerf optique est de l'ordre de 5 à 10%. Par contre, celui de la glie représente environ 30%. C'est dire par exemple qu'une mesure de l'épaisseur des fibres optiques péripapillaires en OCT comprend au moins 30 à 35 microns d'épaisseur d'éléments non neuronaux (8).

La glie qui était considérée comme un simple tissu de soutien dans le passé a bénéficié aujourd'hui d'une attention soutenue de la part des chercheurs (9). En effet la microglie, les astrocytes et les cellules de Müller jouent un rôle clé dans la survie et la destruction des axones des cellules ganglionnaires quand elles sont activées. Ainsi la production de cytokines et de médiateurs de l'inflammation d'origine gliale conduit à un remodelage considérable de la région prélaminaire de la lame criblée (10). R. Hernandez récemment disparue avait parfaitement mis l'accent sur ce remodelage de la matrice extracellulaire (11), et l'imagerie des Spectral domain OCT permet aujourd'hui d'évaluer plus finement ces modifications (12).

Dès lors, la réversibilité de l'excavation observée correspondrait plutôt à un remodelage quantitatif de l'anneau neurorétinien, avec augmentation du tissu glial à ce niveau. Ainsi, il n'est donc pas surprenant que cette amélioration structurale pour répondre à la troisième question, ne s'accompagne pas d'une amélioration fonctionnelle. En effet si les cellules gliales sont indispensables à la bonne marche de la machinerie neuronale de la rétine, c'est fort heureusement pour le maintien de notre savoir, que les cellules ganglionnaires rassemblent les informations des cellules bipolaires elles mêmes

glanées au niveau des photorécepteurs lors de l'émission d'un stimulus lumineux différentiel comme il est pratiqué lors d'un champ visuel automatisé.

Cette nouvelle publication issue de la CIGTS n'a donc pas ébranlé nos connaissances acquises sur les bancs de la Faculté de Médecine, car même si des cellules souches existent en périphérie de la rétine, même si des cellules de Muller sont capables de se différencier en cellules nerveuses sous certaines conditions, l'espoir de régénération nerveuse (13), l'augmentation du nombre des cellules ganglionnaires n'est pas encore d'actualité, l'âge à lui seul nous en faisant perdre une par œil chaque heure qui passe ! Néanmoins les investigateurs de la CIGTS doivent être félicités pour ce travail accompli et remerciés pour nous permettre ainsi de nous interroger et de réviser la part présumé du tissu non neuronal dans les mesures de l'épaisseur des fibres optiques réalisées en pratique courante.

RÉFÉRENCES

- (1) TAYLOR H.R. – Glaucoma: where to now? *Ophthalmology* 2009;116:821-2.
- (2) KERRIGAN-BAUMRIND L.A., QUIGLEY H.A., PEASE M.E., KERRIGAN D.F., MITCHEL R.S. – Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 741-8.
- (3) MUSCH D.C., LICHTER P.R., GUIRE K.E., STANDARDI C.L. – The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 1999; 106: 653-62.
- (4) LICHTER P.R., MUSCH D.C., GILLESPIE B.W., et al. – Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108: 1943-53.
- (6) BURGOYNE C.F., DOWNS JC, BELLEZZA A.J., SUH J.K., HART R.T. – The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 39-73.
- (6) KOTTECHA A., SIRIWARDENA D., FITZKE F.W., HITCHINGS R.A., KHAW P.T. – Optic disc changes following trabeculectomy: longitudinal and localisation of change. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 956-61.
- (7) HARJU M., SAARI J., KURVINEN L., VESTI E. – Reversal of optic disc cupping in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 901-5.
- (8) HOOD D.C., ANDERSON S., ROULEAU J. et al. – Retinal nerve fiber structure versus visual field function in patients with ischemic optic neuropathy. A test of a linear model. *Ophthalmology* 2008; 115: 904-10.
- (9) TEZEL G. – The role of glia, mitochondria, and the immune system in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 1001-12.
- (10) OSBORNE N.N. – Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 450-4.
- (11) HERNANDEZ M.R., PENA J.D. – The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 389-95.
- (12) AGOUMI Y.A. P, NICOLELA M.T., CHAUHAN B.C. – Spectral Domain Optical Coherence Tomography Measurements of Lamina and Prelamina Tissue Movement After Intraocular Pressure Elevation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009 50: E-Abstract 4898. 2009.
- (13) BULL N.D., MARTIN K.R. – Optic nerve restoration: new perspectives. *J Glaucoma* 2007; 16: 506-11.

.....

Correspondance et tirés à part:
 Professeur Alain Bron
 Service d'Ophtalmologie,
 CHU, Hôpital Général 21000, Dijon
 FRANCE
 E-mail: alain.bron@CHU-Dijon.fr