

Revue générale

Dégénérescence kystique de la nucléaire interne chez les patients glaucomateux

RÉSUMÉ : Le glaucome affecte de manière préférentielle la couche des cellules ganglionnaires et la plexiforme interne, mais la dégénérescence neuro-rétinienne s'étend bien au-delà.

Nous rapportons un travail au sujet d'une nouvelle entité de microkystes de la couche nucléaire interne, précisément en région maculaire dans les neuropathies optiques et non spécifique du glaucome, laquelle suggère une dégénérescence rétrograde trans-synaptique initiée par l'amincissement des cellules ganglionnaires maculaires. La présence de ces kystes est toujours associée à la présence d'un scotome central au champ visuel et constituerait un marqueur péjoratif de l'évolution de la neuropathie glaucomateuse. Cet aspect doit être reconnu afin d'être différencié de toute autre forme d'œdème intrarétinien.



A. EL MAFTOUHI^{1, 2},
A. DENOYER^{2, 4},
M. QUARANTA-EL MAFTOUHI⁴,
C. BAUDOIN^{2, 4, 5}

¹ Centre Rabelais, LYON,
² CHNO des Quinze-Vingts, PARIS,
³ CHU Robert Debré, Université Reims
 Champagne-Ardenne, REIMS,
⁴ Institut de la Vision, INSERM UMR968,
 PARIS,
⁵ Université Versailles
 Saint-Quentin-en-Yvelines, VERSAILLES.

La neuropathie optique glaucomateuse est une pathologie chronique, progressive et qui peut conduire à la cécité. Au regard de ces enjeux, du caractère insidieux, asymptomatique et irréversible de cette affection, une détection au stade le plus précoce de la maladie est nécessaire.

Dans ce but, l'imagerie OCT permet la mesure de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires (RNFL), mais au-delà de quantifier l'épaisseur du complexe des cellules

ganglionnaires (GCC) en région maculaire et de rechercher des amincissements débutants, signes d'atteinte au stade préperimétrique (**fig. 1**). En effet, on considère que la neuropathie optique glaucomateuse affecte de manière préférentielle la couche des cellules ganglionnaires et la plexiforme interne [1].

Nous rapportons également des modifications de la couche nucléaire interne (INL) avec la présence de pseudo-kystes, avec des corrélations structure-fonction significatives en rapport avec une

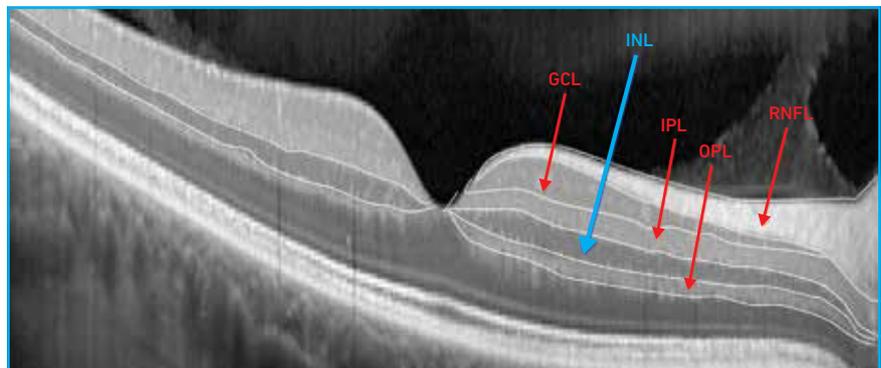


Fig. 1 : OCT B-scan et les différentes couches rétiniennes internes. La couche nucléaire interne (INL) présente la réflectivité la plus moyenne de la rétine interne.

Revue générale

probable dégénérescence rétrograde trans-synaptique initiée par la mort d'une certaine population de cellules ganglionnaires rétiniennes. Ainsi, il semblerait que tout la rétine interne soit impliquée dans la dégénérescence neuro-rétinienne glaucomateuse, des fibres nerveuses à la nucléaire interne.

Cette étude avait pour objectif de détecter, décrire et comprendre la présence de pseudo-kystes en région maculaire, localisés au niveau de la couche nucléaire interne, chez des patients présentant une neuropathie glaucomateuse à angle ouvert.

Matériel et méthode

Au sein de nos consultations de suivi pour le glaucome, tous les patients bénéficient d'un examen OCT pour mesurer l'épaisseur des fibres optiques péripapillaires ainsi que l'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire avec l'OCT XR Avanti (Optovue, Fremont, USA). Une analyse précise des images en B-scan avec mesure manuelle de l'épaisseur de la couche nucléaire interne au niveau de la zone des kystes ainsi qu'au voisinage de celle-ci, un examen en OCT "en face" 6 x 6 mm avec une segmentation (slab) d'une épaisseur de 25 µm focalisée sur la couche nucléaire interne permettant d'obtenir une topographie précise de cette couche et de la distribution de ces pseudo-kystes, et un champ visuel central 10-2 (Humphrey, Zeiss Meditec, Dublin) ont été réalisés.

La densité des pseudo-kystes a été mesurée à partir des images d'OCT en face grâce au logiciel image J™ (National institute of health, Bethesda, USA) et comparée à la sensibilité moyenne par cadran du champ visuel central 10-2.

Résultats

Nous avons isolé 14 patients présentant des pseudo-kystes au niveau de la

couche nucléaire interne, dont 8 femmes et 6 hommes, avec un âge moyen de 58,3 ans (41 à 76 ans). 13 patients étaient suivis et traités pour un glaucome à angle ouvert (GAO) et un patient était vierge de tout traitement.

Ces kystes présentaient un aspect hyporéfléctif, fusiforme, perpendiculaire à la surface rétinienne (fig. 2 et 3) et dont la taille variait de 15 à 25 µm proportionnellement à l'épaississement de la nucléaire interne. La localisation de ces

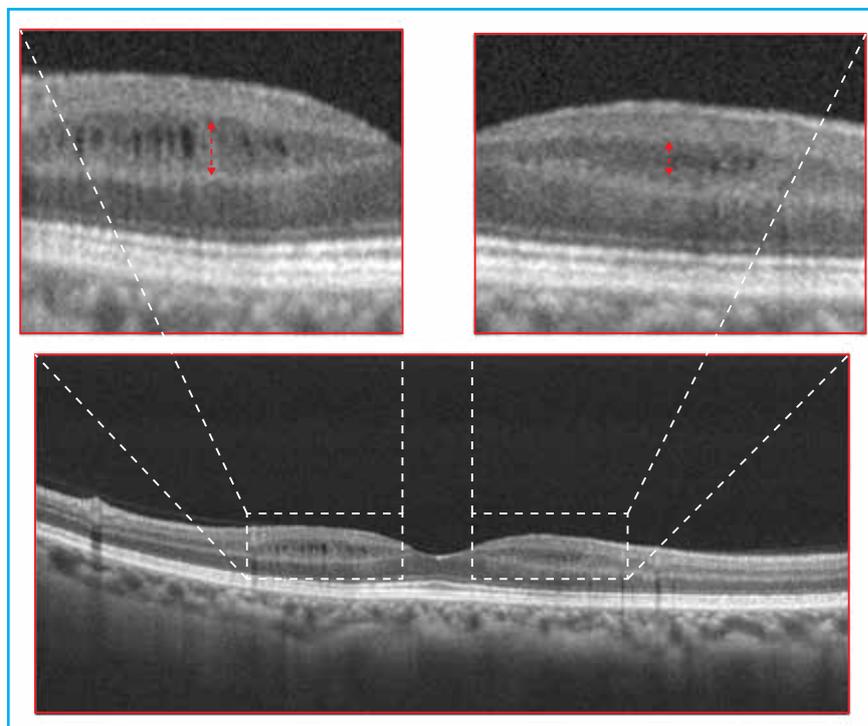


Fig. 2 : OCT B-scan (XR Avanti, Optovue, Inc, Fremont CA) d'un patient glaucomateux présentant des kystes de la nucléaire interne. L'épaisseur de la nucléaire interne semble proportionnelle à la taille des kystes.

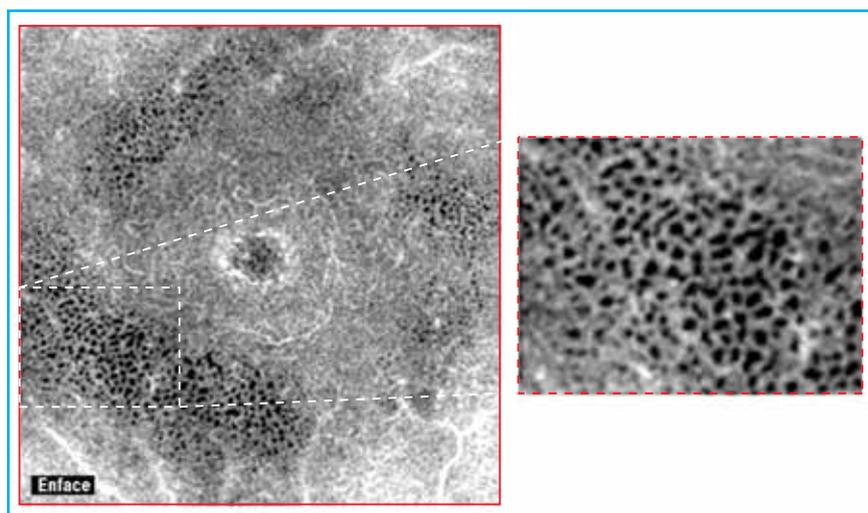


Fig. 3 : Kystes de la nucléaire interne en OCT "en face" avec une slab de 25 µm. L'aspect est très caractéristique avec ces petites vacuoles hyporéfléctives ponctuelles en région maculaire.

kystes était maculaire avec une prédominance dans la région temporale inférieure (fig. 4).

Un épaissement localisé de la couche nucléaire interne était toujours présent dans la région des pseudo-kystes en comparaison avec la couche nucléaire interne avoisinante (fig. 4). Les kystes de la nucléaire interne étaient toujours associés à un amincissement de l'épaisseur du GCC et du RNFL avec une bonne

corrélation en miroir entre l'épaisseur des RNFL par cadran et la densité des kystes (fig. 5).

L'OCT en face a permis de mettre en évidence ces kystes et leur distribution en région maculaire, lesquels prenaient l'aspect de ponctuations hyporéfléctives, denses et dont la localisation correspondait précisément au déficit fonctionnel enregistré au champ visuel central 10-2 (fig. 6),

avec une corrélation statistiquement significative entre la densité des kystes et la sensibilité du champ visuel central ($p = 0,0466$) (fig. 7 et 8).

■ Discussion

La présence de pseudo-kystes de la couche nucléaire interne de la rétine maculaire pourrait être l'expression clinique d'une dégénérescence

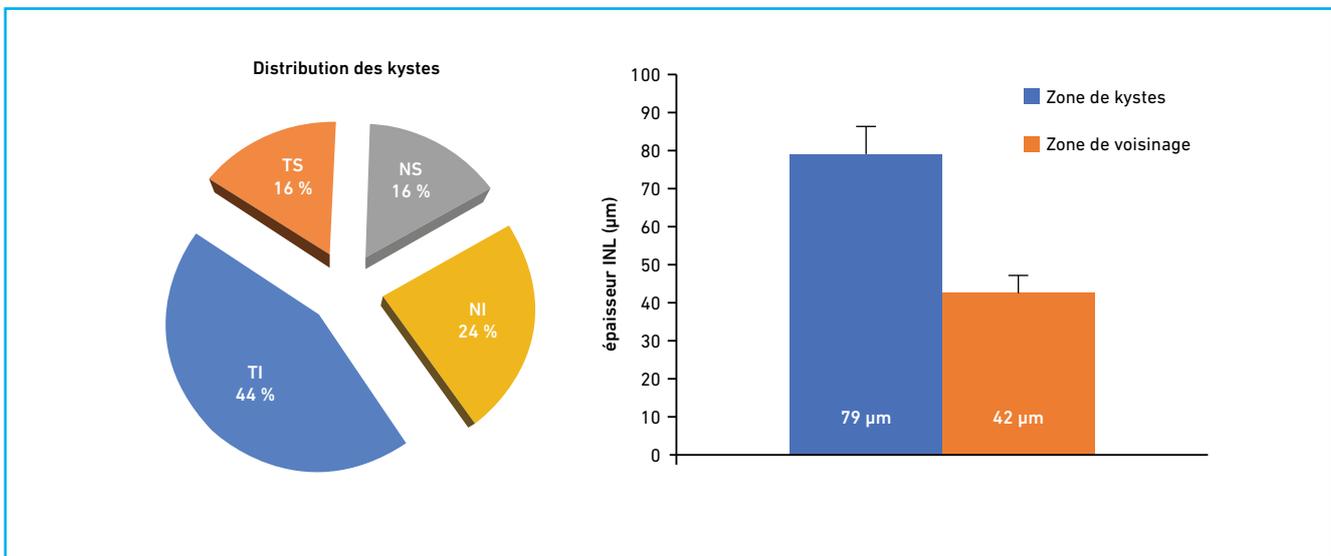


Fig. 4 : La localisation des kystes en région maculaire était prédominante en temporal inférieur, et dans la zone des kystes on observait systématiquement un épaissement de la nucléaire interne.

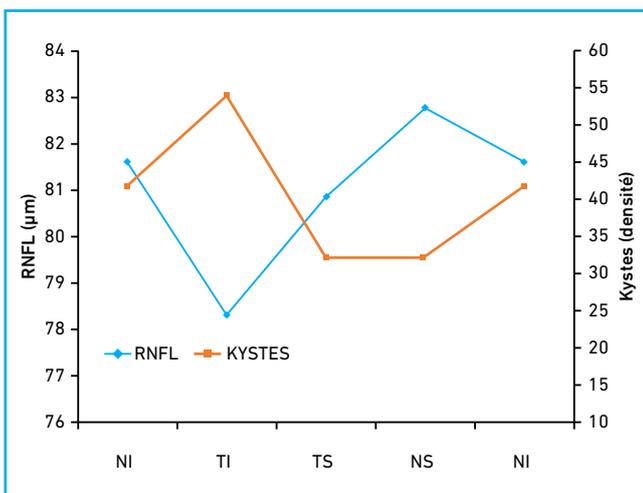


Fig. 5 : Corrélation en miroir entre l'épaisseur des RNFL par cadran et la densité des kystes en OCT "en face" mesurée.

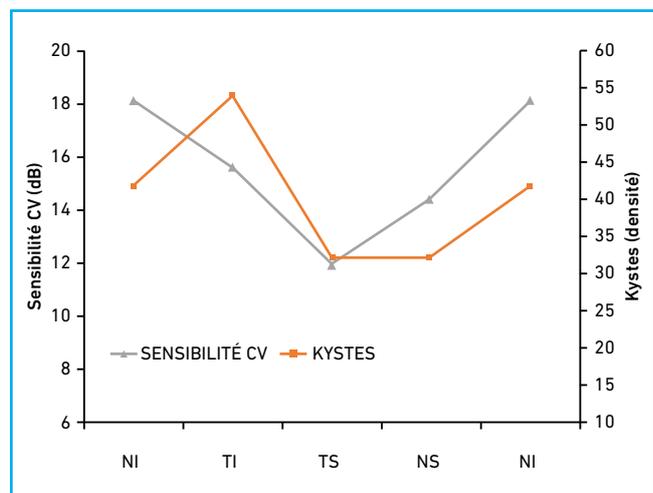


Fig. 6 : Bonne corrélation entre la densité des kystes en OCT "en face" exprimée en pourcentage et la sensibilité du champ visuel exprimée en dB.

Revue générale

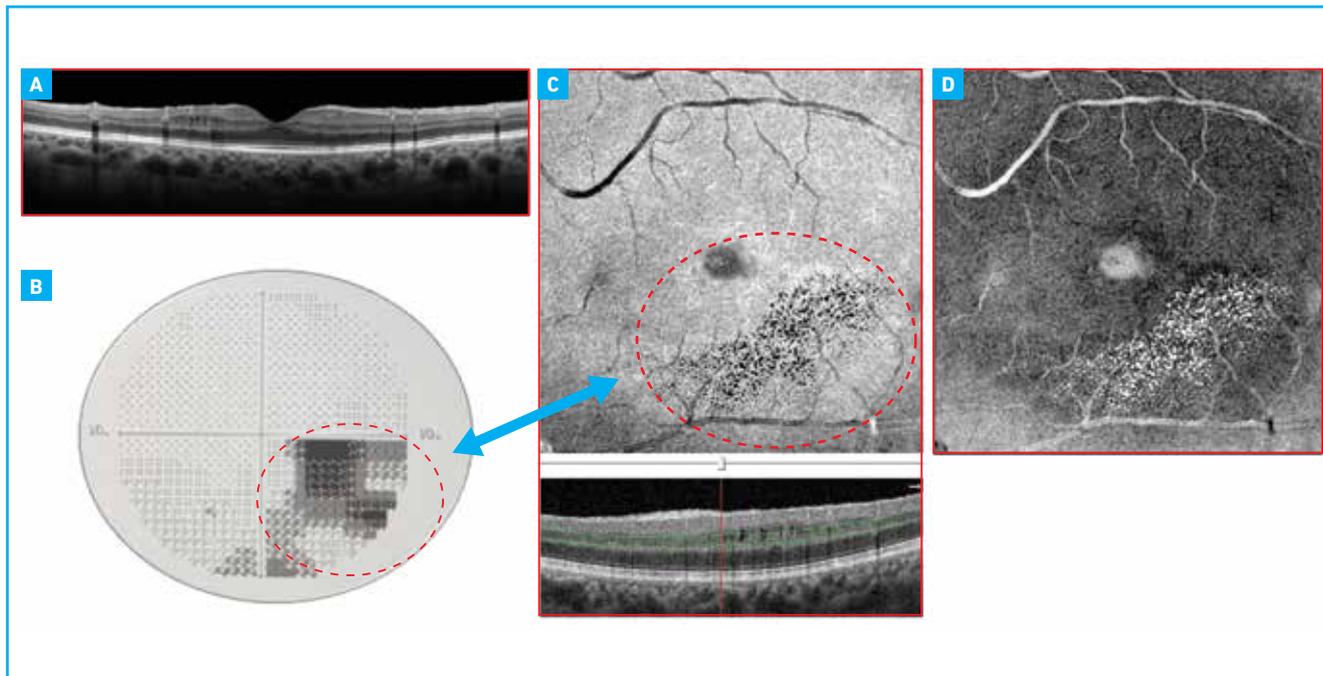


Fig. 7 : La présence de ces kystes, mis en évidence en OCT B-scan et en OCT "en face", correspond toujours à un scotome central au champ visuel 10-2 (Humphrey, Zeiss Meditec, Dublin). **A :** pseudo-kystes associés à un épaississement de la nucléaire interne en inféro-fovéolaire en OCT B-scan (XR Avanti, Optovue, Fremont, USA). **B :** déficit du champ visuel supérieur central 10-2 (Humphrey, Zeiss Meditec, Dublin). Le relevé campimétrique a été inversé pour permettre une meilleure corrélation avec l'OCT "en face". **C :** projection en OCT "en face" (cube de 6 x 6 mm) de ces pseudo-kystes dont la localisation est prédominante en temporal inférieur. **D :** projection en OCT "en face" (cube de 6 x 6 mm) de ces pseudo-kystes avec traitement d'image avec inversion des couleurs, magnifiant la visualisation des pseudo-kystes.

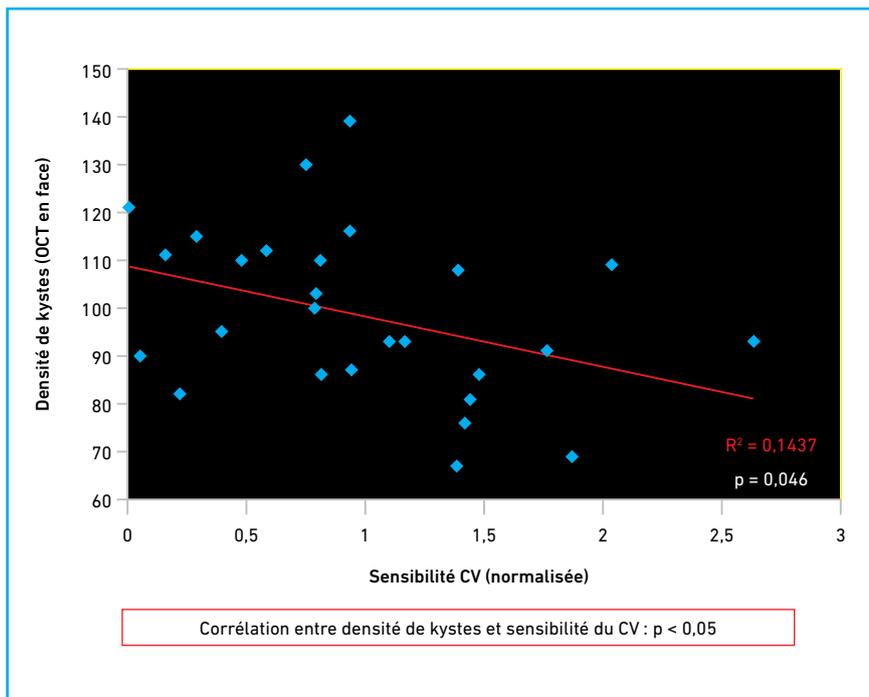


Fig. 8 : Résultat : la corrélation entre la densité des kystes dans l'INL et la sensibilité du champ visuel central est statistiquement significative.

trans-synaptique rétrograde, qui débiterait par l'amincissement de l'épaisseur du GCC dans les neuropathies optiques glaucomateuses [2]. Des études en microscopie électronique sur des modèles glaucomateux humains ont montré des pertes neuronales au niveau de la couche nucléaire interne et externe (ONL), corrélées aux modifications de la couche des cellules ganglionnaires rétiniennes [3].

Les cellules de Müller, avec leur position transversale dans la rétine sensorielle, pourraient jouer un rôle de vecteur dans la dégénérescence des couches de la rétine les plus superficielles jusqu'à la couche nucléaire interne, siège des noyaux des cellules de Müller (**fig. 9**). Cette hypothèse semble être appuyée par des modèles animaux démontrant l'implication des cellules de Müller dans la mort neuronale par excitotoxicité [4]. En effet, l'amincissement d'une certaine population de cellules ganglionnaires

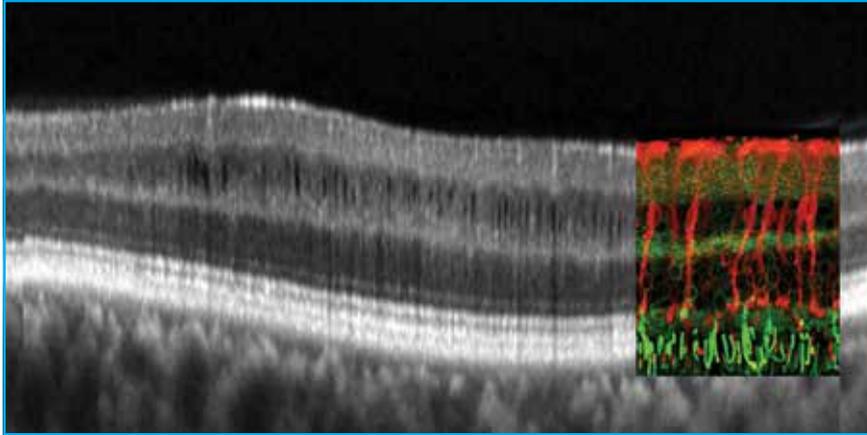


Fig. 9 : Pseudo-kystes de la couche nucléaire interne en OCT B-scan (XR Avanti, Optovue, Fremont, USA) chez un patient présentant un glaucome à angle ouvert comparé à une image d'immuno-histochimie de la rétine (coll. Alexandre Denoyer) mettant en évidence les cellules de Müller et leurs positions transversales dans la rétine, avec ses noyaux situés dans la couche nucléaire interne (d'après [2]).

rétiennes serait à l'origine d'un excès de glutamate, de calcium et d'ATP au voisinage de celle-ci, conduisant à une apoptose dans le microenvironnement cellulaire proche. Ainsi, la stimulation pathologique des récepteurs au glutamate induirait l'apoptose des cellules ganglionnaires rétiennes environnantes. La dysfonction gliale, en particulier des cellules de Müller, participerait au défaut de clairance du glutamate, contribuant au phénomène excitotoxique [5].

Enfin, la prévalence de ces kystes est probablement encore sous-estimée en raison

des traitements d'images par sommation de différents B-scan, connus pour améliorer la visualisation des interfaces mais qui ont tendance à gommer certains détails fins tels que la présence de pseudo-kystes (**fig. 10**). Ainsi, l'OCT en face se révèle un outil de dépistage de ces kystes efficace dans le bilan des patients glaucomateux. Cet examen aujourd'hui réalisable en routine pourrait être proposé systématiquement dans le bilan et le suivi des patients présentant un GAO.

Des pseudo-kystes de la couche nucléaire interne sont également retrouvés dans certaines séquelles de névrite

optique dans la sclérose en plaques, dans certaines atrophies optiques non glaucomateuses ou dans des cas de neuropathies optiques compressives liées aux drusen calcifiés de la tête du nerf optique [6]. Wolff *et al.* [7] ont mis en évidence des modifications kystiques de la nucléaire interne dans différentes neuropathies optiques, incluant en outre les neuropathies glaucomateuses.

D'autre part, tous les patients glaucomateux ne présentent pas de pseudo-kystes. Le fait qu'ils constituent un marqueur évolutif péjoratif dans le glaucome, ou bien qu'ils soient associés à d'autres neuropathies aiguës, pourrait suggérer qu'ils constituent un indicateur de souffrance aiguë du nerf optique.

Les récentes évolutions de l'OCT, l'OCT en face bien entendu mais aussi l'OCT-A qui fournit désormais certaines informations non plus anatomiques mais fonctionnelles, doivent désormais trouver leur place dans le diagnostic et le suivi des patients glaucomateux. La visualisation des capillaires péripapillaires à l'intérieur des fibres optiques n'a pas encore démontré d'intérêt spécifique par rapport aux *gold standards* que sont l'analyse du RNFL et du GCC.

En revanche, dans la continuité de ce travail, il semble pertinent d'étudier

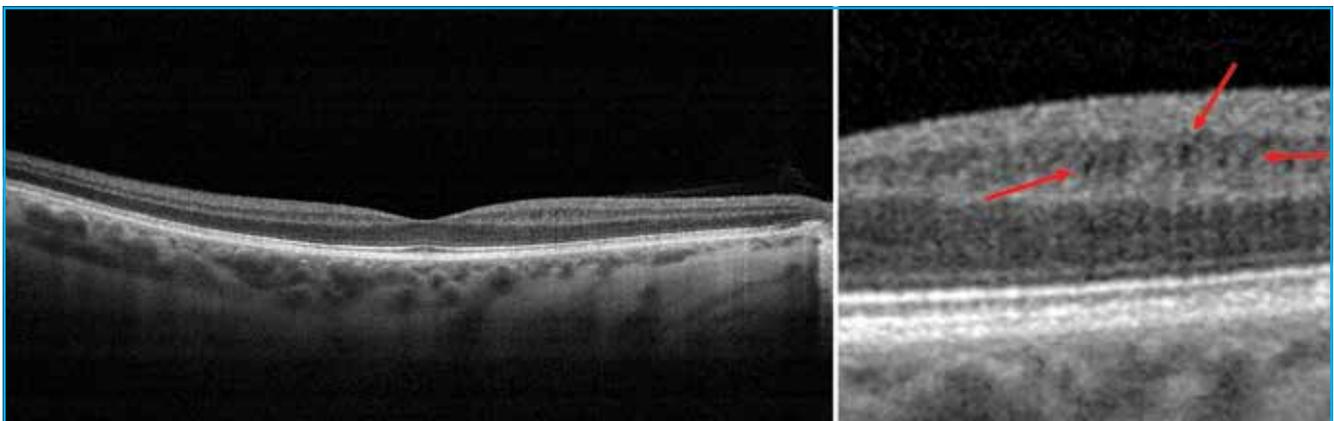


Fig. 10 : Les limites dans la détection des kystes : la sommation des B-scan sur ce cliché a été réduite à seulement 2 B-scan pour mettre en évidence ces pseudo-kystes très fins.

Revue générale

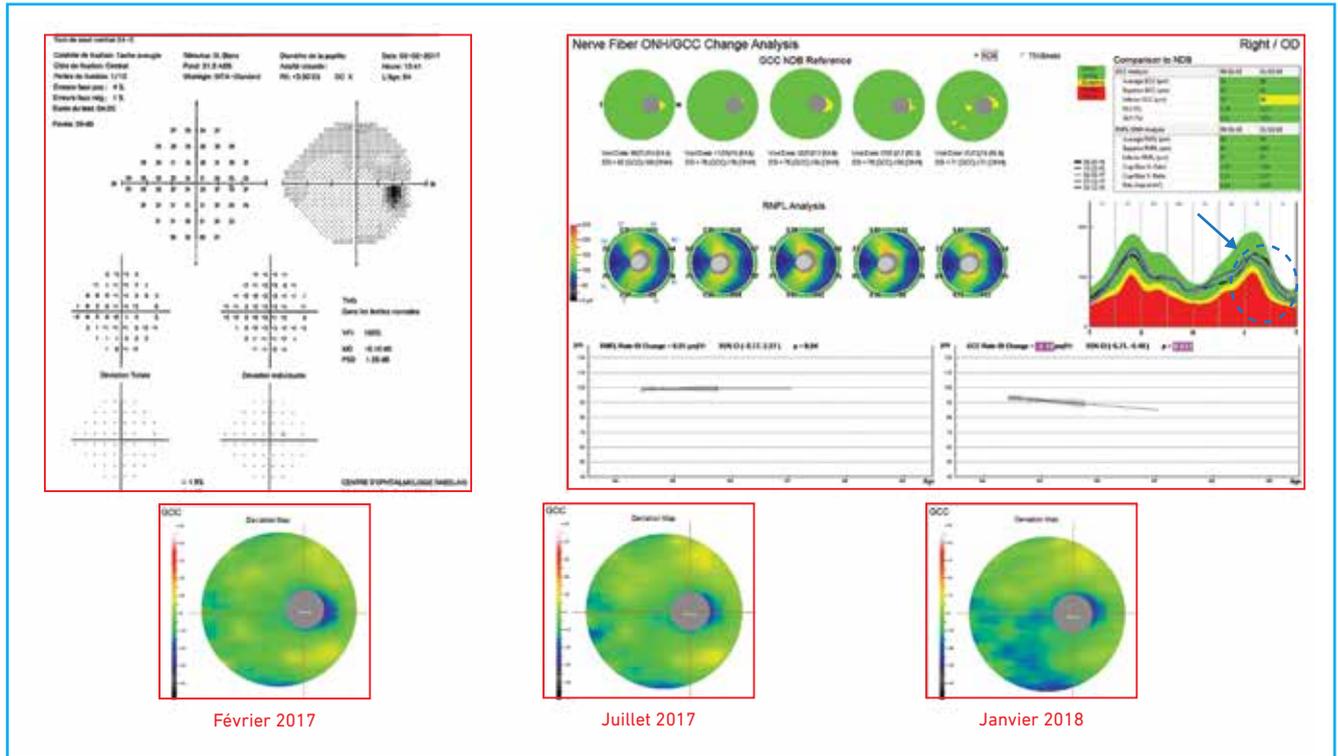


Fig. 11 : Champ visuel normal d'une patiente âgée de 50 ans avec une PIO à 21 mmHg ODG et des fibres nerveuses dans les limites de la normale, même si on observe une baisse relative de l'épaisseur des fibres optiques péripapillaires en temporal inférieur. L'analyse du complexe GCC est, selon les bases normatives des cartographies, dans les limites de la normale, alors que les cartes de déviations nous montrent un début d'atteinte des couches ganglionnaires. L'analyse statistique de la densité des plexus vasculaires retrouve une diminution de la densité vasculaire avec un aspect plus marqué dans le plexus profond.

l'évolution de la densité du plexus capillaire superficiel situé dans la couche des cellules ganglionnaires, mais également du plexus vasculaire profond situé dans la couche nucléaire interne (**fig. 11 et 12**), en l'associant toujours à l'analyse structurale de l'OCT. Des études cliniques prospectives et observationnelles avec de grandes cohortes de patients sont nécessaires pour démontrer son rôle dans l'ensemble de la prise en charge du glaucome tout au long de l'histoire de la maladie.

Conclusion

La présence de pseudo-kystes dans la couche nucléaire interne, identifiés en OCT en coupe et en face dans l'aire maculaire, peut révéler une neuropathie optique glaucomateuse et correspond à des scotomes péri-fovéaux. Cette

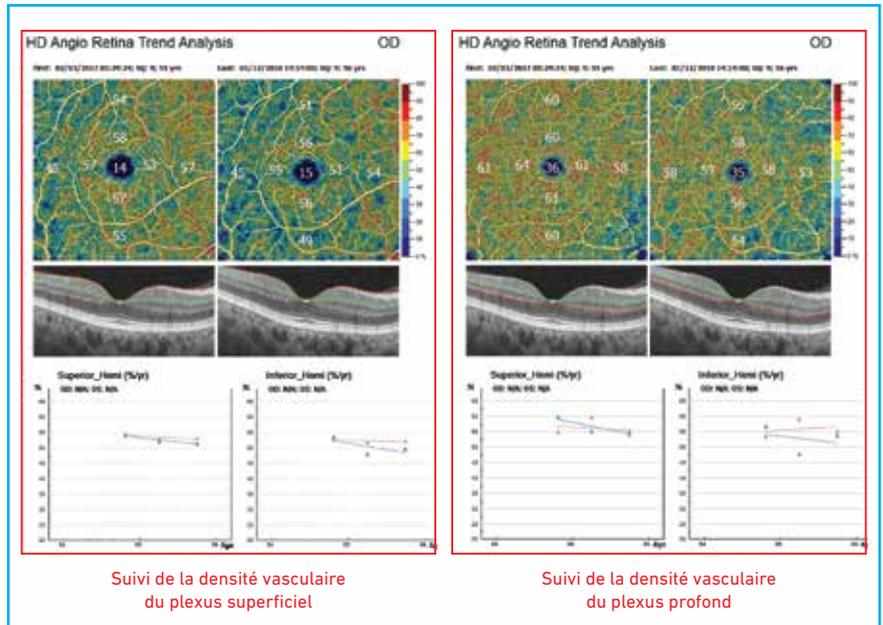


Fig. 12 : L'analyse statistique de la densité des plexus vasculaires de cette même patiente (voir **fig. 11**) retrouve une diminution de la densité vasculaire avec un aspect plus marqué dans le plexus profond.

nouvelle entité doit être reconnue et différenciée de toute autre pathologie avec des cavités liquidiennes dans la rétine neurosensorielle.

Les mécanismes pathogènes conduisant à ce phénomène doivent encore être mieux étudiés, d'une part pour comprendre si ces kystes signent une forme particulière ou grave de GAO, et d'autre part pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. L'analyse de la densité vasculaire du plexus superficiel et profond complèterait de façon pertinente ces travaux en y associant une dimension fonctionnelle aujourd'hui mesurable en OCT.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHO JW, SUNG KR, LEE S *et al.* Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:6401-6407.
2. EL MAFTOUHI A, PUECH M, QUARANTA-EL MAFTOUHI M. Inner nuclear cystic degeneration in the macular area of glaucoma patient. *Clinical En Face OCT Atlas*, 2012:425-420.
3. LEI Y, GARRAHAN N, HERMANN B *et al.* Quantification of retinal transneuronal degeneration in human glaucoma: a novel multiphoton-DAPI approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:1940-1945.
4. LEBRUN-JULIEN F, DUPLAN L, PERNET V *et al.* Excitotoxic death of retinal neurons in vivo occurs via a non-cell-autonomous mechanism. *J Neurosci*, 2009;29:5536-5545.
5. DENOYER A. Dégénérescence neurorétinienne glaucomateuse. Glaucome primitif à angle ouvert, rapport de la SFO, 2014.
6. SAIDHA S, SOTIRCHOS ES, IBRAHIM MA *et al.* Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol*, 2012;11:963-972.
7. WOLFF B, BASDEKIDOU C, VASSEUR V *et al.* Retinal inner nuclear layer microcystic changes in optic nerve atrophy: a novel spectral-domain OCT finding. *Retina*, 2013;33:2133-2138.

POINTS FORTS

- Les pseudo-kystes de la couche nucléaire interne sont secondaires à un amincissement des cellules ganglionnaires maculaires.
- Ces pseudo-kystes sont toujours associés à un scotome central au champ visuel central.
- Ils résulteraient d'une dégénérescence rétrograde trans-synaptique initiée par l'amincissement des cellules ganglionnaires maculaires.
- Ces pseudo-kystes, de morphologie fusiforme caractéristique, doivent être différenciés de toute autre forme d'œdème rétinien.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.