

Hypertonie oculaire isolée : mythe ancien, leçons récentes

Jacques Laloum

Les données récentes d'études multicentriques sur l'hypertonie oculaire (HTO) ont permis de préciser et classifier les facteurs de risque de glaucome chez les patients qui présentent cette anomalie. Elles confirment l'intérêt du traitement hypotonisant des sujets à haut risque mais démontrent son inutilité dans un très grand nombre de cas.

Le chiffre magique de 21 pour définir l'hypertonie est issu d'une étude de Leydecker qui a mesuré la pression intraoculaire de 20 000 yeux au tonomètre de Schiøtz. La valeur « PIO > 21 mmHg » a été retenue comme limite de la normalité car elle isolait les 2,5 % de patients présentant le chiffre le plus élevé. Non seulement cette valeur est purement statistique, mais elle reposait sur l'hypothèse d'une loi de distribution gaussienne de la PIO, qui s'est révélée fausse [1].

L'hypertonie oculaire, donnée donc purement statistique, impose dans un premier temps une triple démarche :

- s'assurer qu'elle est isolée,
- faire l'inventaire des facteurs de risque de glaucome,
- quelle que soit la décision thérapeutique, mettre en place une surveillance adaptée au risque.

Vérifier qu'il s'agit bien d'une hypertonie primitive à angle ouvert

Réalité de l'HTO

Une épaisseur cornéenne centrale anormalement élevée (> 600 μ) fausse la mesure, sans qu'un abaques permette une conversion chiffrée précise. À l'inverse une cornée fine sous-estime l'hypertonie, et, au moins par ce biais, le risque.

Évaluation systématique du risque de fermeture

Elle est appréciée par la mesure de la profondeur de la chambre antérieure en périphérie (signe de Van

Herick) et vérifiée par la gonioscopie dynamique pratiquée dans une quasi-obscurité pour rechercher une apposition irido-trabéculaire. Une hypertonie associée à un risque de fermeture impose l'iridectomie périphérique.

Recherche d'une cause responsable d'une hypertonie secondaire

Notamment :

- syndrome de dispersion pigmentaire,
- syndrome exfoliatif,
- uvéite à bas bruit,
- automédication par corticothérapie locale,
- récession de l'angle post-traumatique, etc.

Vérifier l'absence d'atteinte glaucomateuse

Anneau neurorétinien (ANR)

Le rapport c/d n'a d'intérêt que s'il est rapporté à la taille du disque : une petite papille peut être glaucomateuse avec un c/d de 0,2 !

Les signes précoces d'atteinte sont de recherche difficile et nécessitent généralement une dilatation et un examen stéréoscopique :

- début d'encoche ;
- hémorragie de la margelle, qui passe facilement inaperçue et qui est éphémère. Elle est souvent retrouvée avec surprise sur les rétinoscopes ;
- absence de respect de la règle de l'ISNT qui n'est pas pathognomonique mais doit alerter.

Fibres visuelles

Elles sont visualisées sur les clichés anérythres des rétinoscopes.

Fondation ophtalmologique A. de Rothschild,
service du Dr Caputo – jacques.laloum@gmail.com

Clinique

Champ visuel

La périmétrie standard systématique vérifie l'absence de déficit. Certaines anomalies, si elles sont confirmées sur plusieurs examens affirment une conversion glaucomateuse périmétrique :

- trois points déficitaires groupés, correspondant à un même faisceau,
- indice de dispersion anormal (*Pattern Standard Deviation* ou PSD pour le Humphrey, *Loss Variance - LV -* pour l'Octopus),
- test de l'hémichamp glaucomateux (THG) Humphrey anormal.

Les périmétries non standards (Bleu-Jaune, et surtout Matrix ou Flicker) permettent parfois de retrouver une anomalie précoce. Il est important pour leur interprétation d'utiliser les schémas statistiques plutôt que le schéma brut souvent trompeur.

Examens de structure

Une anomalie de l'HRT est un facteur prédictif de glaucome. Un amincissement de la couche des fibres visuelles semble un signe précoce. Enfin, l'étude par OCT *spectral domain* du complexe cellulaire ganglionnaire dans la région maculaire semble particulièrement prometteuse.

Recherche d'une corrélation

Les différents éléments détaillés plus haut ne doivent pas être analysés de façon isolée. L'existence d'une corrélation entre des anomalies périmétriques et structurelles débutantes augmente considérablement leur significativité statistique. C'est dire l'importance de confronter examen clinique de l'ANR, examens de structure et périmétrie.

Les facteurs de risque de glaucome

Une fois que l'on s'est donc assuré qu'il s'agit bien d'une hypertension primitive à angle ouvert, et qu'elle est isolée, l'inventaire rigoureux des facteurs de risques déduits des études multicentriques récentes permet d'établir avec une surprenante précision le risque de glaucome.

Étude OHTS (*Ocular Hypertension Treatment Study*)

Cette étude a suivi 1 636 participants âgés de 40 à 80 ans, présentant une HTO bilatérale (un œil entre 24 et 32, l'autre entre 21 et 32), avec exclusion des syndromes de dispersion pigmentaire et des syndromes exfoliatifs.

La randomisation conduisait à deux bras : traitement au choix du praticien ou abstention.

Les critères de conversion étaient périmétriques (indice de dispersion ou THG anormal sur trois examens consécutifs) et structurels (détérioration sur deux stéréophotos).

Les résultats ont montré une conversion glaucomateuse à 5 ans de 9,5 % chez les patients non traités et de 4,4 % chez les patients traités.

Certes le risque de glaucome à 5 ans est presque divisé par deux, mais le risque absolu n'est abaissé que de 5,1 % : il faut traiter 20 patients pour empêcher une seule conversion [2].

Étude EGPS (*European Glaucoma Prevention Study*)

Nous indiquons en gras les différences importantes.

Cette étude a suivi 1 077 participants de plus de **30 ans**, présentant **une HTO unilatérale** entre 24 et 32, **avec inclusion** des syndromes de dispersion pigmentaire et des syndromes exfoliatifs.

La randomisation conduisait à deux bras : traitement par **dorzolamide** ou **placebo**.

Les critères de conversion étaient périmétriques (apparition d'un déficit confirmé trois fois) et structurels (détérioration sur **une** stéréophoto).

Cette étude n'a, elle, pas démontré d'efficacité du traitement. Les raisons de cette différence avec l'OHTS sont multiples :

- critères d'éligibilité et de conversion différents,
- traitement uniquement par dorzolamide,
- placebo (au lieu de l'abstention thérapeutique) responsable d'une baisse pressionnelle non négligeable [3].

Poolage OHTS-EGPS

En revanche, après homogénéisation (exclusion des syndromes de dispersion pigmentaire et exfoliatifs dans l'EGPS), ces deux études ont isolé pour les patients non traités des facteurs de risques et des facteurs prédictifs de glaucome identiques, et pour chaque facteur, des résultats de risques relatifs très proches malgré la différence d'origine des populations [4].

Un poolage des deux études, possibles en raison de la similitude de leur dessin a permis un recalcul des risques relatifs pour chacun des facteurs, avec une précision nettement accrue et l'élimination grâce au poolage de facteurs de risque évoqués dans l'OHTS en raison de biais.

Facteurs éliminés par le poolage

Certains facteurs se sont révélés non significatifs dans le contexte d'une HTO :

- l'histoire familiale de glaucome, probablement en raison de l'imprécision de l'amnèse qui mélange HTO et glaucome,
- les fluctuations de la PIO qui ne sont pas un risque indépendant,
- le fait d'être originaire d'Afrique noire qui est un facteur de risque, mais directement lié à l'ECC et au c/d,
- la myopie,
- les antécédents cardiaques et l'HTA,
- enfin le diabète, mal étudié dans l'OHTS qui lui avait trouvé un effet protecteur paradoxal en raison de l'exclusion des patients présentant une rétinopathie diabétique, qui n'est pas un facteur de risque dans le pool OHTS-EGPS.

Principaux facteurs de risque (étude multivariée) par pooling OHTS-EGPS

- L'âge (hazard ratio ou HR 1,26 par décennie au-dessus de 45 ans). Si l'on ne tient compte que de l'âge, l'HR est de 1,58 : le risque double tous les dix ans.
- La PIO (HR 1,09 par mmHg au-dessus de 21). La plupart des études retrouvent des chiffres semblables : le risque augmente de 10 % par mmHg supplémentaire. L'incidence des GPAO est une fonction exponentielle de la PIO, mais attention : 54 % des cas incidents ont une PIO de départ < 22 mmHg (*Barbados Eye Studies Group*, 2007).
- L'épaisseur de la cornée centrale ou ECC (HR 2,04 par 40 μ au-dessus de 600 μ) : que les patients soient classés par le niveau de PIO ou bien par l'importance de l'excavation, l'ECC est un facteur prédictif majeur.
- Le rapport c/d vertical (HR 1,19 par 0,1 au-dessus de 0,3) : c'est un point faible de ces études de n'avoir pas rapporté ce chiffre au diamètre du disque.
- Le PSD (ou LV pour l'Octopus) (HR 1,13 par 0,2 dB au-dessus de 1,8) : cet indice de dispersion indique l'apparition de déficits localisés débutants encore imperceptible mais déjà responsable d'une « rugosité » du champ visuel.

Les deux derniers facteurs correspondent probablement à un état déjà pathologique plutôt qu'à un simple risque. Leur association à des facteurs de risque dans une étude multivariée est peu orthodoxe. C'est la raison pour laquelle on parle de facteurs prédictifs.

Un calculateur de risque

Ces données ont été intégrées dans un calculateur de risque simple, dont la précision a été validée [5]. Il est disponible sur Internet et sous forme d'une application pour smartphone. Il ne saurait se substituer au sens clinique, mais sa pratique est un outil pédagogique

précieux pour se déshabituer de la peur mythique de la PIO > 21 et tenir compte systématiquement de l'âge et de l'ECC !

Ce calculateur a été vérifié : une série de patients hypertones a été répartie en dix groupes selon le degré de risque : le risque de glaucome observé à 5 ans dans chaque groupe s'est révélé très proche du risque prédit.

Un exemple frappant

Un patient de 44 ans présente une hypertonie bilatérale de 25 mmHg pour une pachymétrie de 551 μ ODG. L'excavation est symétrique à c/d = 0,4 et le PSD est de 1,7.

- Quel est le risque de conversion glaucomateuse à 5 ans en l'absence de traitement ?
- Question corollaire : le traitez-vous ?

Réponses en fin d'article.

Prise en compte dans l'étude OHTS du degré de risque

L'étude OHTS a rapidement montré qu'il faut traiter 20 patients pendant 5 ans pour empêcher une seule conversion. La prise en compte du degré de risque a permis par la suite d'isoler trois groupes très différents :

- *Premier tertile* (le tiers des patients correspondant au degré de risque de conversion à 5 ans le plus faible) : ce risque est inférieur à 6 %. Plus impressionnant : il faut traiter 98 patients pendant 13 ans pour éviter un seul glaucome !
- *Deuxième tertile* : il correspond à un risque à 5 ans de 6 à 13 %. Il faut traiter 16 patients pendant 13 ans pour éviter un glaucome.
- *Troisième tertile* : il rassemble les patients présentant un risque à 5 ans supérieur à 13 %. Il faut traiter 7 patients pendant 13 ans pour éviter un glaucome.

Une interrogation demeurait sur le danger d'une abstention thérapeutique chez les patients hypertones : cette abstention risquait de s'appliquer à une sous-population où l'hypertonie provoquait une accélération de la perte des fibres visuelles invisible en raison de l'imprécision de nos examens, mais qui se démasquerait à distance par un décrochage brutal – comme une maison dont les fondations fragilisées par un séisme la rendraient plus vulnérable aux répliques.

La réponse à cette question a été apportée en 2010 par la phase 2 de l'étude OHTS : après 90 mois **tous** les patients de l'étude ont été mis sous traitement. On

Clinique

pouvait craindre une explosion de conversion glaucomateuse dans la population auparavant non traitée, si l'hypothèse d'une accélération masquée de perte des fibres visuelles était vraie.

Les résultats infirment cette crainte : l'entrée dans la maladie est avancée de 2,7 ans et l'atteinte périmétrique est un peu plus sévère, mais les courbes deviennent vite parallèles [6].

Établir un profil de risque devant une hypertonie isolée est donc indispensable : pour au moins un tiers des patients hypertones, le rapport bénéfice/risque n'est pas en faveur du traitement.

L'évaluation du risque guide à la fois la décision thérapeutique et la fréquence de la surveillance. Cette surveillance apporte de plus en plus souvent la preuve du glaucome en démontrant simplement une **modification** structurelle ou fonctionnelle.

Un calcul de risque encore perfectible

Les études OHTS et EGPS ont mis en évidence d'autres facteurs de risque qui ne sont pas intégrés dans le calculateur, et d'autres études apportent encore des éléments complémentaires [7,8] : la prise en compte de la taille du disque optique pour l'évaluation du

caractère pathologique de l'excavation et l'utilisation des données des examens de structure améliorent la précision prédictive [9]. La présence ou non d'une hémorragie de la margelle est un facteur de risque important [10]. La pression de perfusion de la tête du nerf optique et la myopie forte [11] se révéleront peut-être des éléments utiles.

Conclusion

Tel qu'il est, le résultat du pooling précise des données essentielles qui doivent modifier notre conduite à tenir devant une hypertonie isolée, en respectant deux règles :

- s'assurer que l'hypertonie est – et reste – bien isolée,
- établir, que l'on décide ou non de traiter, une base de référence, et mettre en place une surveillance adaptée au risque. L'examen clinique reste un élément central de cette surveillance.

Un exemple frappant : réponses aux questions

- A. Le risque de conversion glaucomateuse à 5 ans chez ce jeune patient ne dépasse pas 4 %.
- B. Une surveillance simple est légitime.

Bibliographie

1. Wilson MR. The myth of "21". *J Glaucoma* 1997;6(2):75-7.
2. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):701-1.
3. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N *et al.* European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112(3):366-75.
4. Ocular Hypertension Treatment Study Group and the European Glaucoma Prevention Study Group. The accuracy and clinical application of predictive models for primary open-angle glaucoma in ocular hypertensive individuals. *Ophthalmology* 2008;115(11):2030-6.
5. Ocular Hypertension Treatment Study Group. European Glaucoma Prevention Study Group, Gordon MO, Torri V, Miglior S *et al.* Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology* 2007;114(1):10-9.
6. Kass MA, Gordon MO, Gao F *et al.* Ocular Hypertension Treat-

ment Study Group. Delaying treatment of ocular hypertension: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):276-87.

7. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol* 2008;53 Suppl1:S3-10.
8. Bron A, Chaîne G, Villain M *et al.* Risk factors for primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophthalmol* 2008;31(4):435-44.
9. Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S *et al.* OHTS CSLO Ancillary Study Group. Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2010;117(9):1674-83.
10. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ *et al.* Ocular Hypertension Treatment Study Group. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006 Dec;113(12):2137-43.
11. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106(10):2010-5.