



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard  Lyon 1

UFR DE MEDECINE LYON EST

Année 2016 N° 217

OCT-ANGIOGRAPHIE et Glaucome :
Etude de la vascularisation
péripapillaire et maculaire après
chirurgie filtrante

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

**Présentée à l'université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 11 octobre 2016
En vue d'obtenir le grade de Docteur en Médecine**

Par

Rébecca SALLIT

Née le 1^{er} mars 1986, à Dijon (21)

Sous la direction du Dr Vincent Fortoul

Université Claude Bernard  Lyon 1

UFR DE MEDECINE LYON EST

Année 2016 N° 217

OCT-ANGIOGRAPHIE et Glaucome :
Etude de la vascularisation
péripapillaire et maculaire après
chirurgie filtrante

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

**Présentée à l'université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 11 octobre 2016
En vue d'obtenir le grade de Docteur en Médecine**

Par

Rébecca SALLIT

Née le 1^{er} mars 1986, à Dijon (21)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur G.RODE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. X. PERROT

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y.VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E.PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rymlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaunat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

« Si certains moments du Passé ont été difficiles, faisons tout notre possible pour que ceux du Présent aient un bel Avenir... » Luc Guillarme.

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Philippe DENIS

Membres : Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

Madame le Professeur Corinne DOT

Monsieur le Docteur Vincent FORTOUL

Remerciements

A mes Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur Philippe Denis,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. J'ai découvert au cours des stages dans votre service votre dynamisme et votre envie d'entreprendre. Votre habilité chirurgicale est remarquable ainsi que l'amplitude de vos connaissances scientifiques. C'est pour moi un honneur d'intégrer votre équipe prochainement, merci de la confiance que vous m'accordez. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Laurent Kodjikian,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre précieux enseignement médical et chirurgical. J'ai appris beaucoup à vos côtés. Vos encouragements et votre disponibilité nous poussent à nous dépasser. Merci aussi pour votre bienveillance. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon respect.

Madame le Professeur Corinne Dot,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble pendant mon internat, mais votre parcours force l'admiration. Veuillez accepter toute mon estime.

Monsieur le Docteur Vincent Fortoul,

Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail de thèse. Tes conseils et tes encouragements ont été précieux pour moi. Merci également pour tes conseils judicieux au bloc opératoire, ta bonne humeur et tes mots toujours bienveillants. Tu me passes le relais et j'espère être à la hauteur. Reçois dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié.

A mes Maîtres et aînés,

Madame le Professeur Carole Burillon,

Vos grandes qualités humaines et votre réussite professionnelle sont un exemple pour nous et forcent l'admiration. Soyez assurée de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Daniel Grange,

Merci pour votre bienveillance et le partage de vos connaissances lors de mon premier semestre dans le service de la Croix Rouse. Soyez assuré de ma grande estime.

Monsieur le Professeur Alain Vighetto et Madame le Professeur Caroline Tilikete,

Merci pour vos enseignements de qualité en neuro-ophtalmologie. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Veuillez recevoir toute mon admiration.

A mes Praticiens hospitaliers, je vous remercie pour votre enseignement clinique et chirurgical, votre aide et vos conseils précieux : **Jacques Fleury, Hélène Janin-Magnificat, Alain Hullot, Michaël Gensburger, Pierre-Loïc Cornut, Christelle Bonifas-Rodier.**

Anh-Minh Nguyen, tu nous as apporté beaucoup de connaissances médicales et chirurgicales. Ton sourire nous manque à la Croix Rouse.

Lucie Abouaf, merci d'avoir partagé ton savoir en neuro-ophtalmologie à l'hôpital et tes talents de chanteuse et skieuse en dehors.

Muriel Poli, merci de partager ton savoir grâce à des enseignements de qualité.

Dr Fathalah Benbouzid, merci de ta générosité et ta bienveillance envers moi.

Flore De Bats, merci pour ta gentillesse et le partage de tes connaissances.

Zainab Bentaleb, tu es une jeune femme épanouie dans la vie privée comme professionnelle. Merci de m'avoir prêté ton bureau ces derniers mois.

A mes co-internes,

Ariane, nous avons partagé notre premier semestre ensemble et cela nous a beaucoup rapprochées. Tous les stages passés en ta compagnie à la Croix Rousse ont été très conviviaux. J'aurais mille et une anecdotes à raconter. Tu m'impressionnes par tes connaissances et je te souhaite un avenir professionnel et personnel radieux.

Emilie, tu es vraiment surprenante. Ton dynamisme m'impressionne. Tu as toujours une soif d'apprendre et une âme d'aventurière. Je compte sur toi pour me remotiver pour le running et les sorties dès la fin de ma thèse.

Alexandre, merci d'avoir apporté un peu de ton originalité dans mon internat. On a partagé de bons moments ensemble.

Thibaud, mon futur co-chef. Ce semestre n'a pas toujours été facile mais tu t'en sors comme un vrai chef déjà. Tu es un vrai bosseur et on apprend toujours à tes côtés. Ta bonne humeur nous assure toujours des soirées réussies.

Sophie, merci pour ta gentillesse et ton calme. Je crois que tu as choisi la bonne spécialité et tes petits patients sont entre de très bonnes mains. Merci aussi pour ta joie de vivre qui m'a permis de passer un très bon semestre avec toi à Lyon Sud.

Céline, nous avons toujours passé de bons moments ensemble. Je t'ai vu devenir une femme comblée avec ta petite Augustine et Alex. Je suis contente que tout se passe bien pour toi à Vienne.

Ygal, nous n'avons passé qu'un semestre ensemble mais j'ai pu apprécier ta sympathie et ton envie de toujours rendre service.

Perrine, ton aide et ta gentillesse lors de mon 1^{er} semestre d'ophtalmologie ont été précieuses. Merci également de nous avoir fait souvent rire.

Widad, merci pour ta gentillesse. Merci aussi de m'avoir prêté tes cours et de m'avoir encouragée pour l'année recherche.

Anne-Laure, merci pour ton sourire et ta gentillesse. Et félicitation pour ton poste en neuro-ophtalmologie, tu le mérites.

Constance, tu es toujours prête à rendre service. Tu mènes de front ton internat et ta vie de maman, tu es vraiment impressionnante.

Sabrina et **Guillaume** nous allons partager ce grand jour tous les 3 ensemble. Je ne me fais pas de soucis pour vous deux, vous allez être brillants. Profitez de ce moment important avec vos familles.

Ikrame et **David**, bon courage pour ces dernières années d'internat et de recherche.

Anne-Sophie, **Bruce**, **Yoann**, **Florian**, **Cécilia**, **Elodie**, je vous ai connus en tant qu'interne et vous êtes désormais tous des médecins brillants.

A tous mes co-internes : **Anaïs**, **Amro**, **Cédric**, **Mériem**, **Alexia**, **Maelle**, **Victor**, **Maud**, **Amélie**, **Apolline**, **Amina**, **Anne-Sophie** et tous les autres.

Un merci particulier pour votre aide dans la réalisation des OCT-Angiographies pour ma thèse, à mes « petits » internes de consultation: **Mauricio**, **Aude**, **Sarra**, **Théo**, **Benoît** et **Olivier**.

A mes collègues de travail,

Christelle Szatanek et Monia Benhaddou, votre aide dans nos études cliniques est indispensable. Votre bonne humeur est communicative.

Claudine Chambard, Audrey Celestine et Marie Itzkowitch merci de votre aide précieuse pour réaliser les OCT. Merci aussi pour vos chocolats et gourmandises.

Nathalie Vautrin, Nathalie Gaudet, Odile Fratarcangeli, Michele Morel et Pascale Corbex, merci de votre gentillesse, et de votre bienveillance.

Marie-Claire, Catherine, Isabelle, Maria, Sylvie, Anne-Gaëlle et Françoise, merci pour votre aide à la consultation.

Elisabeth Folliet, vous encadrez le service avec efficacité et une grande gentillesse.

Valérie, Gilles, Luc, Catherine, Dominique, Marie-Claire, Blandine et Edith, merci de nous faire partager votre humeur du jour au bloc. Merci aussi pour votre aide et votre bienveillance.

A toute l'équipe d'HEH qui m'a accompagnée lors de mes gardes : **Jean-Paul, Emmanuelle, Claudette, Colette, Agnès, Sophie, Sandrine, Djamila, Véronique, Myriam...**, merci.

A toutes l'équipe d'EYETECHCARE qui m'a accueillie pendant mon stage de master, **Laurent Farcy, Aurélie Béglé, Laure Baffie, Thomas Charrel, David Clément, David Risson, Arash Razavi, Philippe Chapuis, Nicolas Cumin, Nicolas Laisney, Caroline Arnal et leur président Dietrich Wolf.**

Nicolas Voirin, merci de votre aide pour les analyses statistiques.

A l'équipe de Carl Zeiss Méditec, Stéphanie Magazzeni, Alexandre Tumlinson, Nathan Shemonski et Ali Fard, merci pour cette collaboration scientifique enrichissante.

A mes amis,

Claire, merci d'être une amie fidèle et d'être présente à chaque étape importante de ma vie.

Clémence, j'aurais aimé que tu sois là car tu es une amie chère, mais un heureux événement en a fait autrement. Profite bien de ton petit Eloi. J'ai hâte de venir vous voir.

Stéphanie, je suis ravie que tu m'aies choisie pour être ton témoin et ferai au mieux pour être à la hauteur. Merci d'être présente aujourd'hui à mes côtés.

Lucile, Clémentine, Mélanie, Amandine, et Elise, l'externat de Dijon nous a réunies. J'ai passé d'excellents moments avec vous au cours de mes études. Nous nous sommes toutes éloignées pour nos internats respectifs mais vous restez pour moi de véritables amies. Vous êtes toutes aujourd'hui des médecins accomplies.

Marie, Alix, Maud et Candice, je suis heureuse d'avoir partagé mes années lycée et la 1^{ère} année de médecine avec vous.

A mes amis chalonnais, **Hilaire, Stéphanie, Philibert, Camille, Edouard, Sophie, Briec, Justine, Victor, Laurène, Bertrand, Romain, Baptiste, Laura, Florent, Marion**, je suis fière de vous avoir comme amis. J'aime être auprès de vous pour les soirées, les week-ends, le ski, les mariages, les vacances... C'est toujours de moments exquis et agréables. Je suis touchée que vous soyez là pour moi aujourd'hui.

Aux « murs porteurs », **Sixtine, Antoine, Fanny, Alex, Loïc et Jérémie**, merci d'être à mes côtés. J'ai hâte de repartir en week-end avec vous (Etrochey, Megève, Gigaro, Baix...) Ces moments de partage ont permis de tisser des liens d'amitié solides entre nous.

Aux « nouveaux Lyonnais », **Clémence, Georges, Léa, Jean-Charles et Jenny**, nos soirées sont toujours un délice gustatif et amical.

Maxime, je ne t'oublie pas. Tu seras toujours présent dans mes pensées et dans mon cœur.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel pendant toutes ces années. C'est sûrement grâce à vous que j'ai choisi cette voie. Merci pour vos encouragements, votre éducation et votre amour. Je profite de cette occasion pour vous dire que je vous aime. **Maman,** merci pour ton aide précieuse et tes conseils pour cette thèse. **Papa,** merci pour tes encouragements et ta reconnaissance.

A mes sœurs et mon frère, Géraldine, Michaël et Chloé, vous êtes une force pour moi aujourd'hui. Je suis très admirative de vos parcours. Merci pour vos encouragements pendant mes longues années d'étude, mais ça y est c'est enfin fini ! J'aimerais encore plus passer de bons moments avec vous, ainsi que mes beaux-frères et ma belle-sœur. Merci d'agrandir la famille et de nous rassembler. Vous me manquez, vous êtes formidables. Une petite pensée pour mon neveu et filleul **Augustin.**

A mes grand-parents. Mamie et Robert, je suis très contente que vous soyez là pour me soutenir aujourd'hui. Merci beaucoup pour vos encouragements. **A ma famille libano-syrienne** malgré la distance, vous êtes présents dans mes pensées, particulièrement « **Jeddo** » disparut cette année. J'espère que vous serez fiers de moi.

A mon oncle **Imad,** la 1^{ère} thèse à laquelle j'ai assisté était la tienne et tu avais été brillant. Je suis ravie que tu viennes à ton tour me soutenir pour la mienne. Félicitations pour cette belle famille que tu as fondée.

A ma cousine **Aurélie,** je me souviens encore des nombreux repas d'enfance que nous avons partagés ensemble chez les parents à Dijon. Je suis vraiment heureuse que tu sois là aujourd'hui.

A ma « belle-famille », Brigitte, Luc, Julie, Candie, sans **oublier Brice, Léo et la famille Bizouard,** merci de m'accueillir chaleureusement dans votre famille. Merci de tous vos encouragements. Merci aussi de m'avoir fait entrer dans votre univers (soirées cave, chasse, pêche et la maison du bonheur : Etrochey).

Elie, merci pour ton amour, ta compréhension et ton soutien. Sans toi, je n'en serais pas là. Tu es tout pour moi, mon amour, mon ami, et mon avenir. Je t'aime.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Liste des abréviations :

C/D : rapport cup/disc

EGS : European Glaucoma Society

FSO : flux sanguin oculaire

GCL : retinal Ganglion Cell Layer

GPAO : glaucome primitif à angle ouvert

GPN : glaucome à pression normale

HTA : hypertension artérielle

LCR : liquide céphalorachidien

LDF : laser Doppler Flowmetry, fluxmétrie laser Doppler

LDV : laser Doppler Velocimetry, vélocimétrie laser Doppler

MEC : matrice extracellulaire

OCT : tomographie en cohérence optique

OCT-A : OCT Angiographie

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAS : pression artérielle systolique

PIO : pression intra oculaire

PPd : pression de perfusion oculaire diastolique

PPm : pression de perfusion oculaire moyenne

PPs : pression de perfusion oculaire systolique

RNFL : couche des fibres nerveuses rétiniennes (retinal nerve fibre layer)

SLT : trabéculoplastie sélective au laser

TNO : tête du nerf optique

Liste des illustrations

Figure 1 : Embryologie de l'œil.

Figure 2 : Cupule optique (embryon de 5 semaines).

Figure 3 : Diagrammes montrant la transformation du pédicule optique en nerf optique.

Figure 5 : Rétinographie de la papille optique.

Figure 6 : Schéma de l'organisation des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes.

Figure 7 : Rétinographie couleur et OCT de la région papillaire.

Figure 8 : Schéma d'une coupe de la papille et du canal scléral.

Figure 9 : Reconstruction en 3 dimensions d'une lame criblée.

Figure 10 : Cercle artériel de Zinn-Haller.

Figure 11 : Schéma de la vascularisation de l'œil.

Figure 12 : Diagramme représentant la vascularisation rétinienne et choroïdienne.

Figure 13 : Vascularisation de la tête du nerf optique.

Figure 14 : Microvascularisation de la tête du nerf optique.

Figure 15 : Photographie d'un patient avec glaucome congénital.

Figure 16 : Glaucomes primitifs à angle ouvert selon EGS.

Figure 17 : Pseudo-exfoliation capsulaire avec dépôts blanchâtres et gris sur la capsule antérieure du cristallin.

Figure 18 : Glaucome pigmentaire.

Figure 19 : Modélisation de l'effet de l'élévation de la PIO sur le nerf optique.

Figure 20 : Microscopie électronique après digestion à la trypsine de la TNO.

Figure 21 : Représentation schématique de la théorie du gradient de pression intralaminaire.

Figure 22 : Facteurs vasculaires du glaucome.

Figure 23 : Caractéristiques vasculaires du glaucome.

Figure 24 : Test de Van Herick.

Figure 25 : Gonioscopie.

Figure 26 : Signes évocateurs de papille glaucomateuse.

Figure 27 : Relevé RNFL et ONH du Cirrus OCT-SD (Carl Zeiss Meditec, Etats Unis).

Figure 28 : Relevé GCL du Cirrus OCT-SD (Carl Zeiss Meditec, Etats Unis).

Figure 29 : Rapport combiné (Carl Zeiss Meditec, Etats Unis) champs visuel 24/2 et OCT du complexe cellulaire ganglionnaire.

Figure 30 : Atteintes du champ visuel dans le glaucome.

Figure 31 : Périmétrie de Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Etats Unis) d'un patient avec un glaucome débutant.

Figure 32 : Circulation de l'humeur aqueuse dans le segment antérieur de l'œil.

Figure 33 : Sclérectomie profonde non perforante.

Figure 34 :Retrait de la membrane trabéculaire externe lors d'une sclérectomie profonde non perforante.

Figure 35 : Différences entre la trabéculotomie et la sclérectomie profonde non perforante.

Figure 36 : Facteurs influençant le débit sanguin oculaire.

Figure 37 : Effet Doppler.

Figure 38 : Principe de la fluxmétrie laser Doppler.

Figure 39 : Fluxmétrie laser Doppler.

Figure 40 : Représentation schématique du phénomène entoptique du champ bleu.

Figure 41 : Imagerie Doppler couleur rétrobulbaire.

Figure 42 : Granularité laser.

Figure 43 : Cartographie de la circulation sanguine centrée au niveau de la tête du nerf optique.

Figure 44 : Première image rétinienne obtenue in vitro en OCT.

Figure 45 : Principe de l'interférométrie de Michelson.

Figure 46 : Schéma optique de l'OCT Time Domain.

Figure 47 : Schéma optique de l'OCT- Spectral Domain.

Figure 48 : Comparaison OCT-TD et OCT-SD.

Figure 49 : OCT swept source. En haut schéma optique de l'OCT swept source.

Figure 50 : Schématisation du principe de décorrélation.

Figure 51 : Amplitude et phase d'une onde sinusoïde.

Figure 52 : Principe OMAG (selon documentation Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis).

Figure 53 : Origine des artéfacts de projection.

Figure 54 : Effet d'ombrage.

Figure 55 : Artéfact de projection et effet d'ombrage.

Figure 56 : Artéfact lié aux mouvements : dédoublement de vaisseaux.

Figure 57 : OCT structural et OCT-A centré sur le nerf optique d'un patient sain.

Figure 58 : Comparaison de la microvascularisation du disque optique et de la partie temporale du disque optique entre un patient sain et glaucomateux.

Figure 59 : Relation structure/fonction/vascularisation chez un patient glaucomateux.

Figure 60 : Diagramme représentant la détection du flux sanguin par l'algorithme OMAG.

Figure 61 : Représentation des différentes couches rétinienne après segmentation en OCT.

Figure 62 : Exclusion des gros vaisseaux rétiniens et repérage de la zone péripapillaire à analyser.

Figure 63 : Exemple des 4 traitements d'image réalisés afin de permettre la mesure de nos paramètres.

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Classification de Shaffer : degré d'ouverture de l'angle iridocornéen.

Tableau 2 : Signes cliniques évocateurs de neuropathie optique glaucomateuse.

Tableau 3 : Stades périmétriques du glaucome (Sallit)

Tableau 4 : Segmentation en oct-angiographie. Description des différentes couches rétiniennes et choroïdiennes (Sallit).

Tableau 5 : Schéma de suivi des patients.

Tableau 6 : Données démographiques.

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et paracliniques du glaucome.

Tableau 8 : Flux global péripapillaire en fenêtre 6x6, chez les opérés.

Tableau 9 : Flux péripapillaire par quadrant en fenêtre 6x6, chez les opérés.

Tableau 10 : Flux global péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Tableau 11 : Flux global péripapillaire selon le stade de glaucome, en fenêtre 6x6.

Tableau 12 : Densité vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Tableau 13 : Longueur du réseau vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Tableau 14 : Périmètre d'échange vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Tableau 15 : Modifications des paramètres structuraux vasculaires maculaires chez les opérés.

Liste des graphiques :

Graphique 1 : Flux global péripapillaire en fenêtre, 6x6 chez les opérés.

Graphique 2 : Flux péripapillaire par quadrant en fenêtre, 6x6 chez les opérés.

Graphique 3 : Flux global péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Graphique 4 : Flux global péripapillaire selon le stade de glaucome, en fenetre 6x6.

Graphique 5 : Densité vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Graphique 6 : Longueur du réseau vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Graphique 7 : Périmètre d'échange vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenetre 6x6.

Graphique 8 : modifications des paramètres structuraux vasculaires maculaires chez les opérés.

Table des matières

Liste des abréviations :	1
Liste des illustrations.....	2
Liste des tableaux :	5
Liste des graphiques :	6
PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	9
I. INTRODUCTION.....	9
II. GLAUCOME :	11
A. RAPPELS ANATOMIQUES :.....	11
1. Embryologie.....	11
2. Anatomie macroscopique de la tête du nerf optique :.....	14
3. Anatomie microscopique :.....	19
4. Vascularisation de la tête du nerf optique :.....	23
B. LE GLAUCOME :.....	29
1. Définition :	29
2. Etiologies/classification :.....	29
C. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE LA NEUROPATHIE OPTIQUE GLAUCOMATEUSE	38
1. Théorie biomécanique.....	39
2. Théorie vasculaire :.....	44
D. DIAGNOSTIC :.....	49
1. Pression intraoculaire :.....	49
2. Gonioscopie et analyse du segment antérieur :.....	50
3. Atteinte structurale : analyse de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes :	53
4. Atteinte fonctionnelle :.....	60
E. TRAITEMENTS DU GLAUCOME :.....	64
1. Abaissement de la PIO :.....	64
2. Contrôle des facteurs non pressionnels.....	74
III. METHODES D'EVALUATION DU FLUX SANGUIN OCULAIRE.....	77
A. Méthodes anciennes et actuelles :.....	77
1. Flux sanguin pulsatile :.....	77
2. Angiographie :.....	78
3. Techniques basées sur l'effet Doppler :	79
4. Analyse des vaisseaux réiniens :	82
5. Méthode entoptique du champ bleu :	82
Les phénomènes entoptiques sont des effets visuels dont la source est dans l'œil lui-même (myodésopsies, image du réseau vasculaire...).....	82
6. Imagerie Doppler couleur :.....	83
7. Granulométrie laser, technique du laser speckle :	84
B. L'OCT angiographie : nouvelle technique d'évaluation du flux sanguin oculaire :..	86
1. Tomographie par cohérence optique (OCT).....	86
2. OCT-Angiographie :.....	93
C. OCT-Angiographie et glaucome :.....	103
1. Microvascularisation papillaire :	103
2. Microvascularisation péripapillaire :.....	106
3. Microvascularisation maculaire :.....	108

PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE	109
I. Introduction :	111
II. Matériels et méthodes :	112
A. Design de l'étude :	112
B. Population de l'étude :	112
C. Protocole de l'étude :	112
D. Traitement chirurgical:	114
E. Protocole d'acquisition des OCT-angiographies :	114
F. Traitement des images et analyse des OCT-angiographies :	116
1. Analyse des clichés OCT-angiographie.....	116
2. Segmentation.....	116
3. Détection des gros vaisseaux rétiniens.....	117
4. Quantification et mesures :.....	118
5. Analyses statistiques.....	120
III. Résultats	121
A. Caractéristiques démographiques	121
B. Modifications hémodynamiques du flux sanguin péripapillaire	123
C. Modifications structurales de la microvascularisation péripapillaire	127
D. Modifications structurales de la microvascularisation maculaire	130
IV. Discussion	132
A. Modifications hémodynamiques du flux sanguin péripapillaire	132
B. Modifications structurales de la microvascularisation péripapillaire	133
C. Modifications structurales de la microvascularisation maculaire	133
D. Limites et forces de l'étude	134
V. Conclusion	134
Conclusions générales.....	135
Bibliographie.....	137

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une neuropathie optique progressive liée à la dégénérescence des cellules ganglionnaires rétiniennes. Il est caractérisé par une excavation de la tête du nerf optique et une altération du champ visuel.

Le GPAO est un problème de santé publique majeur puisqu'environ 45 millions de personnes sont atteintes dans le monde. Malgré les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la neuropathie optique glaucomateuse, le glaucome reste la deuxième cause de cécité dans le monde derrière la cataracte, et la première cause de cécité irréversible (4,5 millions de personnes dans le monde) (1).

La neuropathie glaucomateuse est une maladie complexe, génétique et multifactorielle dont les mécanismes sous-jacents restent mal compris. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Certains sont innés et incontrôlables comme les antécédents familiaux d'hypertonie oculaire ou de glaucome, l'ethnie, la myopie, la diminution de l'épaisseur cornéenne centrale, et l'âge (>40ans) ; d'autres sont contrôlables comme l'hypertonie intraoculaire, la baisse du flux sanguin oculaire et les facteurs environnementaux (pesticides, tabac).

A ce jour, seule la réduction de l'hypertonie oculaire est accessible à un traitement spécifique. La baisse de la pression intraoculaire (PIO) permet la diminution des contraintes mécaniques qui altèrent les axones des fibres nerveuses rétiniennes au niveau de la lame criblée.

Les thérapeutiques modifiant le flux sanguin oculaire ne sont pas encore véritablement développées, faute d'appareils de mesure évaluant de façon fiable la vascularisation rétinienne et du nerf optique.

Récemment, une nouvelle technique d'imagerie du flux sanguin oculaire a vu le jour : l'OCT-Angiographie (OCT-A). Cette méthode diagnostique non invasive permet la visualisation en 3 dimensions des structures vasculaires de la rétine et de la choroïde. Grâce à des logiciels d'acquisition et des algorithmes de traitement d'images, on peut

explorer le flux sanguin rétinien. L'OCT-A repose sur le principe de détection du mouvement des particules diffractantes telles que les globules rouges dans les vaisseaux sanguins. La différence entre différents scan-B répétés plusieurs fois consécutivement au même endroit permet de générer un contraste associé au mouvement.

Cette nouvelle technique d'imagerie est pour le moment développée et utilisée essentiellement dans le domaine de la rétine médicale, pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge et le diabète. Elle permet en effet de détecter les structures néovasculaires et l'ischémie.

Dans le glaucome, on sait que la baisse du flux sanguin rétinien est un facteur de risque de développement et de progression de la maladie. L'OCT-A permettra certainement de confirmer ce phénomène vasculaire in vivo chez l'homme et peut-être d'aboutir à de nouvelles thérapeutiques.

A notre connaissance, aucun travail concernant l'analyse en OCT-A, d'une part, de l'évolution de la microvascularisation rétinienne, et d'autre part, de l'impact d'un traitement sur le flux capillaire rétinien chez le sujet glaucomateux n'a encore été rapporté.

L'objectif de notre travail original était d'étudier en OCT-A les modifications microvasculaires maculaires et péripapillaires induites par l'hypotonie, après une chirurgie filtrante non perforante, chez les sujets glaucomateux.

II. GLAUCOME :

A. RAPPELS ANATOMIQUES :

1. Embryologie

Le développement de l'œil débute au 22^{ème} jour du développement embryonnaire sous forme d'une gouttière peu profonde qui apparaît de chaque côté du cerveau antérieur, la vésicule optique primitive. La vésicule optique va s'invaginer jusqu'à ce que la couche cellulaire interne se rapproche de la couche cellulaire externe et forme la cupule optique à double paroi (2-6) (Figure 1).

La cupule optique est reliée au diencéphale par le pédoncule optique, futur nerf optique. La future papille, ou tête du nerf optique (TNO) se situera à la jonction entre la cupule et le pédoncule optique.

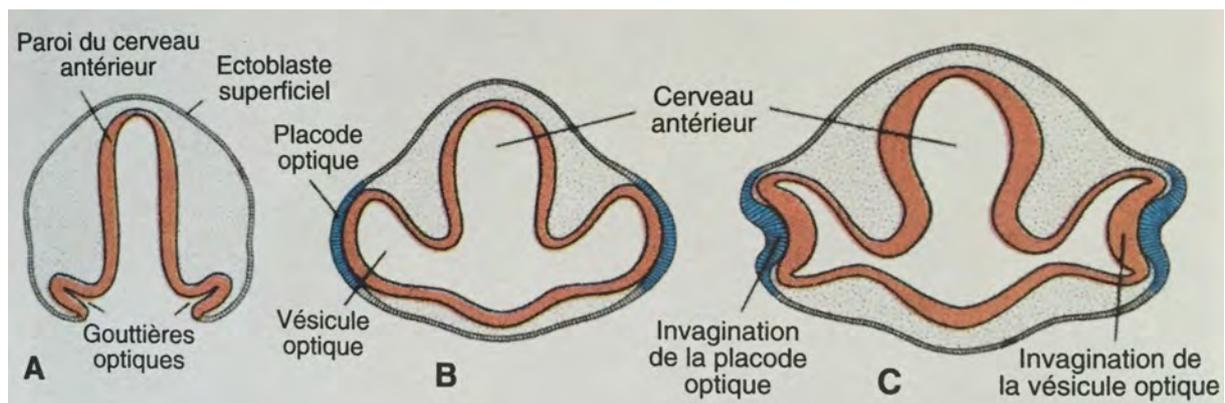


Figure 1 : Embryologie de l'œil.

Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon.

A. Embryon de 22 jours. B. Embryon de 4 semaines. C. Embryon de 5 semaines (d'après Langman (2)).

Le pédoncule optique s'invagine au niveau de son bord ventral et forme une fente colobomique contenant le système vasculaire hyaloïdien (Figure 2).

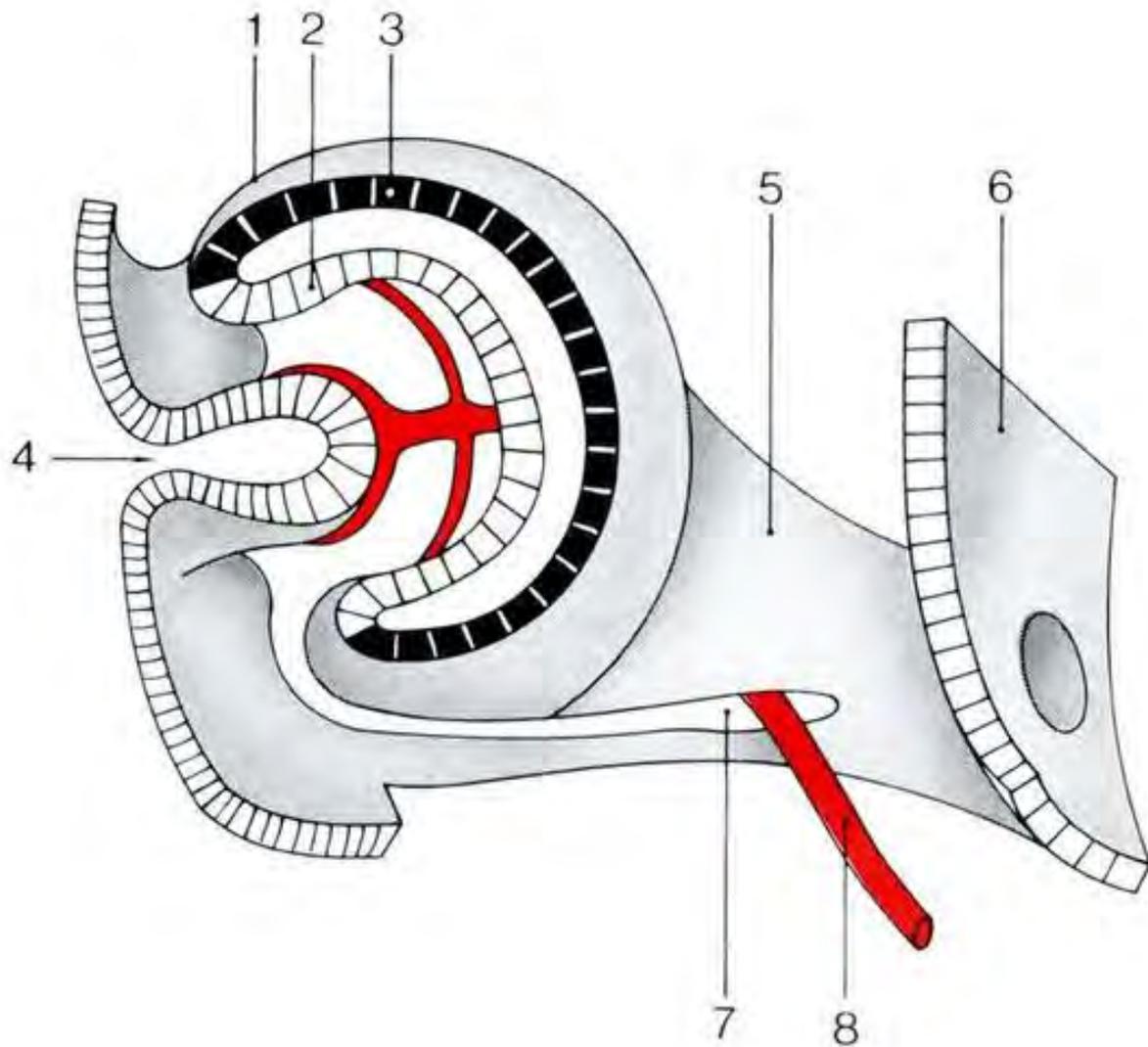


Figure 2 : Cupule optique (embryon de 5 semaines).

(1) cupule optique, (2) couche neurosensorielle, (3) couche de cellules pigmentées primitives, (4) invagination de l'ectoderme formant le futur cristallin, (5) pédoncule optique, (6) cerveau antérieur, (7) fissure embryonnaire ou colobomique, (8) système vasculaire hyaloïdien (d'après Dollfus H et Sahel.(3)).

A la septième semaine, la fente se ferme et il se constitue alors un canal à l'intérieur du pédoncule optique, traversé par l'artère hyaloïde, future artère centrale de la rétine.

Parallèlement, le développement de la couche externe de la cupule est caractérisé par l'apparition de granules pigmentaires au sein de cellules épithéliales qui vont devenir l'épithélium pigmentaire de la rétine. Le développement de la couche interne est plus complexe et va donner la future rétine neurosensorielle. Les premières cellules à se différencier sont les cellules ganglionnaires de la rétine et les cellules de Müller.

Entre la 5^{ème} et 6^{ème} semaine, les expansions des cellules ganglionnaires s'allongent et leurs axones vont former la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL). Elles atteignent la papille à la 7^{ème} semaine et le futur chiasma optique à la 8^{ème} semaine.

La progression des axones s'étend vers le cerveau, provoquant la disparition progressive de la plupart du neuroectoderme présent à l'intérieur du nerf optique primitif. Cependant quelques cellules persistent et se différencient en névroglie. Les cellules du feuillet interne se différencient en glioblastes et s'organisent en rangées longitudinales parallèles aux axones du nerf optique. Une autre partie de ces cellules et leurs expansions s'orientent perpendiculairement aux colonnes d'axones dans la portion antérieure du nerf optique créant la future lame criblée.

A partir de la 8^{ème} semaine, l'artère hyaloïdienne est recouverte de cellules gliales qui vont former une structure conique appelée papille de Bergmeister. L'atrophie de ces cellules et du système hyaloïdien avant la naissance influenceraient la surface et le volume de la future excavation optique.

Les cellules du feuillet externe vont former la gaine du nerf optique. La myélinisation des axones du nerf optique débute depuis le corps géniculé latéral vers le chiasma puis le globe oculaire et s'achève à la lame criblée un mois après la naissance (Figure 3).

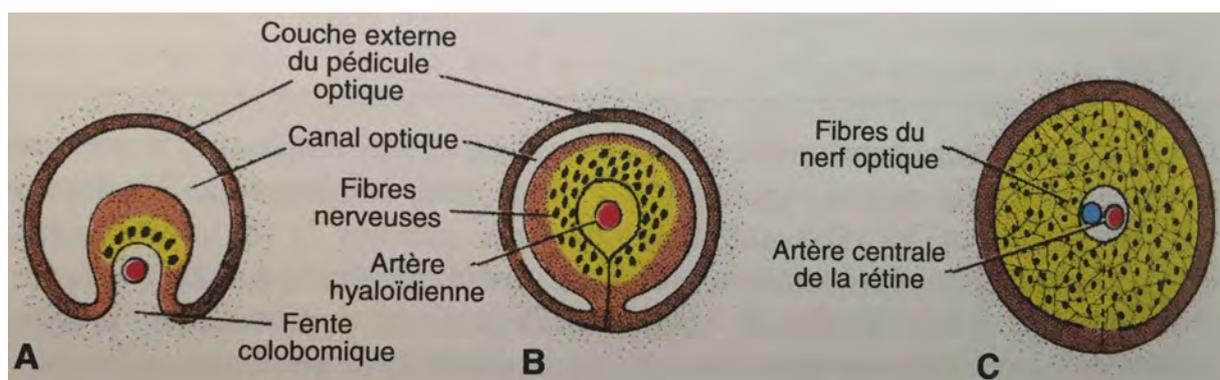


Figure 3 : Diagrammes montrant la transformation du pédicule optique en nerf optique.

A. 6 semaines. B. 7 semaines. C. 9 semaines (d'après Langman (2)).

Les surfaces du disque optique et de l'excavation sont déterminées au cours de l'embryogénèse.

2. Anatomie macroscopique de la tête du nerf optique :

Le nerf optique est constitué de la réunion de tous les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes aussi appelés fibres nerveuses rétiniennes (Figure 4).

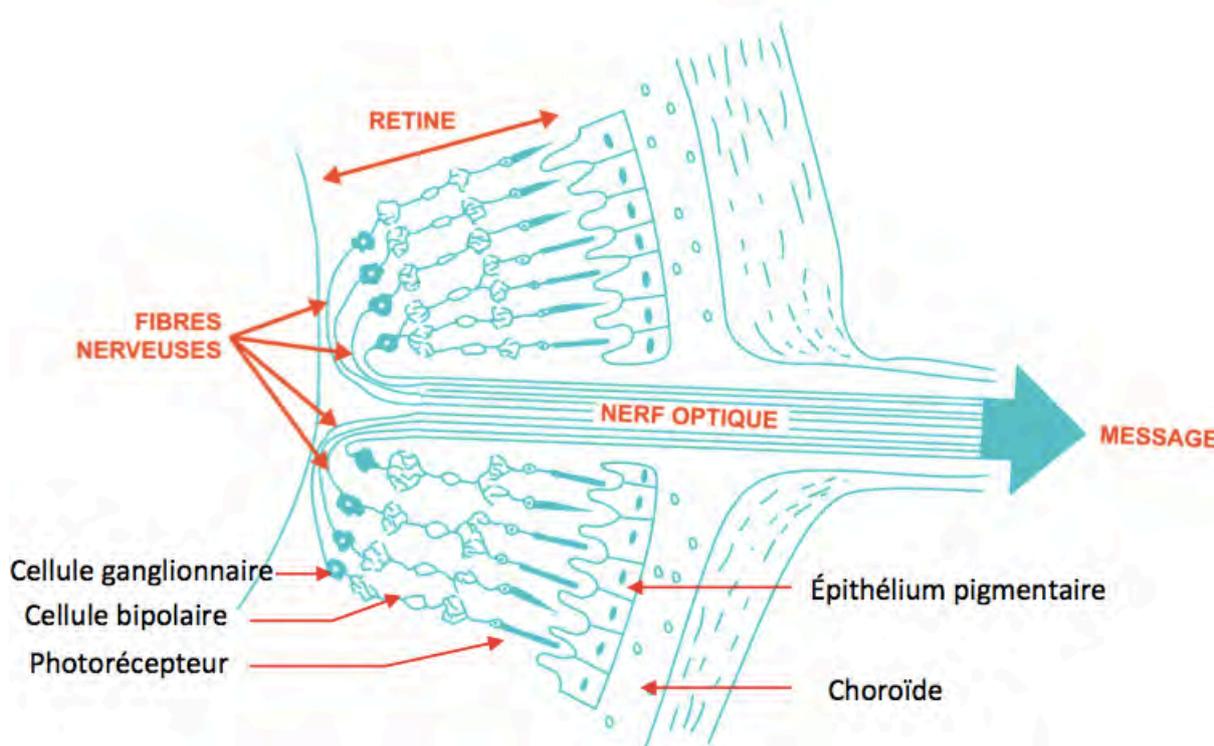


Figure 4 : Schématisation des fibres nerveuses rétiniennes (Sallit)

a) Le disque optique :

La papille optique ou tête du nerf optique apparaît comme un disque peu saillant par rapport au plan rétinien et légèrement ovalaire à grand axe vertical. Elle correspond à la partie interne du canal scléral. Elle est située à 3,5 mm en dedans et $0,53 \pm 0,34$ mm au dessus de la fovéa.

La taille de la papille est variable selon les individus. Il existe également une asymétrie intra-individuelle chez 10% des patients mais celle-ci est inférieure à 1mm dans 99% des cas (7). La surface moyenne est estimée à $2,69 \pm 0,70\text{mm}^2$ ($0,80\text{-}5,54\text{mm}^2$).

Le diamètre horizontal moyen est de $1,76 \pm 0,31\text{mm}$ ($0,91\text{-}2,61\text{mm}$) et le diamètre vertical moyen de $1,92 \pm 0,29\text{mm}$ ($0,96\text{-}2,91\text{mm}$) (8).

La taille du disque et de l'excavation optique varient selon les appareils (surface du disque entre $1,63$ et $2,63\text{mm}^2$ en OCT Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) mais la

référence reste la stéréophotographie (surface du disque entre 2,29 et 3,09mm²) (9). On parle de macrodisque lorsque la surface est supérieure à 4.09mm² et microdisque si celle-ci est inférieure à 1,29 mm².

Macroscopiquement, on distingue 4 éléments : l'excavation, l'anneau neurorétinien, l'anneau scléral péripapillaire et la zone péripapillaire (Figure 5).

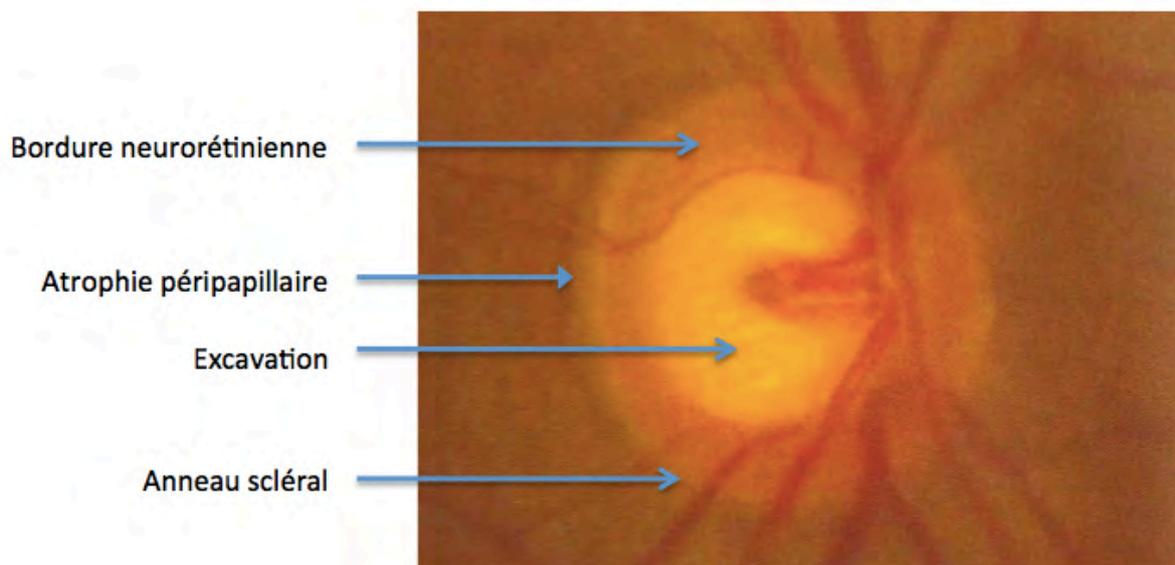


Figure 5 : Rétinophotographie de la papille optique (cliché Fortoul).

b) *L'excavation papillaire:*

L'excavation correspond à la partie centrale dépourvue d'axone. La surface de l'excavation est variable, elle est en moyenne de $0,72 \pm 0,70$ mm² (0,00-3,41mm²). Son diamètre vertical ($0,77 \pm 0,55$ mm (0,00-2,13 mm)) est en général plus petit que son diamètre horizontal ($0,83 \pm 0,58$ mm (0,00-2,08 mm))(8,9).

En 1967, Armaly décrit le rapport Cup/Disc (C/D) décrivant le rapport entre le diamètre de l'excavation et le diamètre du disque (10).

Il existe une corrélation entre la taille du disque et la taille de l'excavation, plus le disque est grand plus l'excavation l'est aussi, avec une différence de 0,2 (C/D à 0,35 versus 0,55) entre les petits et les grands nerfs optiques (11). Chez les patients glaucomateux, le rapport C/D vertical s'élargit plus rapidement que le C/D horizontal.

Même si une asymétrie du C/D entre les deux yeux existe chez les sujets normaux, elle est considérée pathologique lorsqu'elle dépasse 0,2 (8).

Chez les patients sains, le C/D n'est, en aucun cas, représentatif du nombre de fibres rétiniennes passant au niveau de la tête du nerf optique.

En effet, le rapport entre la perte du nombre des fibres optiques liée à l'âge (0,3%/an), et l'élargissement du C/D chez les patients sains, n'est pas retrouvé de façon systématique dans les études, et est donc controversé. Chez les patients glaucomateux, il existe au contraire des changements morphologiques importants avec élargissement du C/D et amincissement de l'anneau neurorétinien (12).

La taille de l'excavation est difficilement déterminable lors d'une dysversion papillaire du myope ou d'anomalie congénitale de la papille (fossette colobomateuse).

c) *Bordure neurorétinienne :*

Elle correspond aux axones des cellules ganglionnaires rétiniennes, il s'agit donc d'une région essentielle de la papille. Elle est plus large en inférieure et de plus en plus étroite depuis la partie inférieure puis supérieure, nasale puis temporale (règle ISNT). La surface de l'anneau neurorétinien est en moyenne de $1,97 \pm 0,50 \text{mm}^2$ (0,80-4,66 mm^2)(8).

L'organisation des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes est bien systématisée. Les fibres les plus proches de la papille sont situées les plus au centre de la bordure neurorétinienne. Les fibres venant de la périphérie rétinienne sont les plus proches de la périphérie du canal scléral (Figure 6).

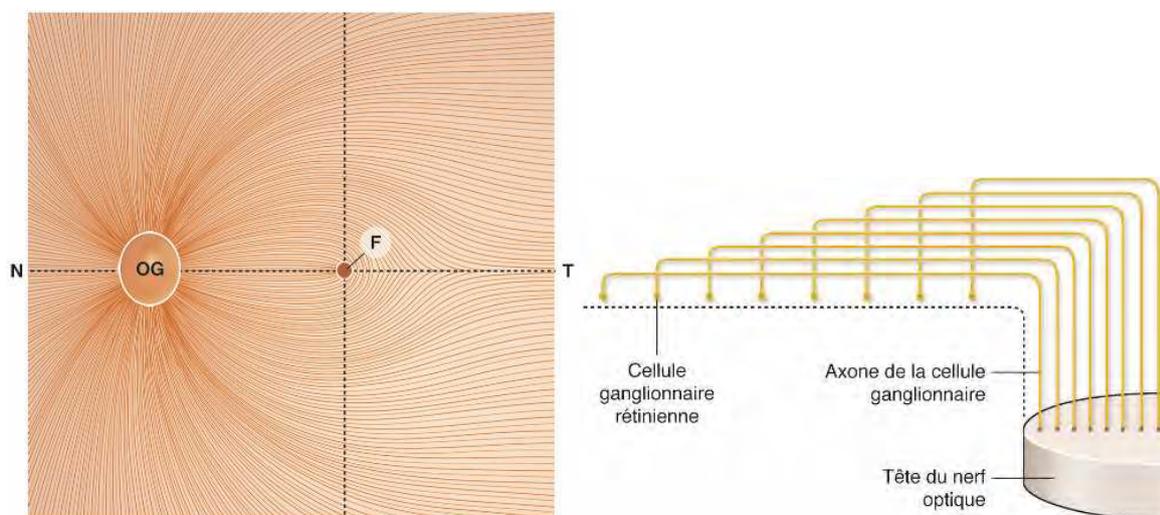


Figure 6 : Schéma de l'organisation des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (d'après Labbé (4)).

d) *L'anneau scléral péripapillaire :*

Cet anneau, aussi appelé anneau scléral d'Elschnig, apparaît sous la forme d'une ligne blanche. Il réalise une séparation entre les portions intrapapillaires et péripapillaires. En ophtalmoscopie, il est plus large à la partie temporale horizontale et de plus en plus fin depuis la partie temporale inférieure puis supérieure et enfin nasale. Il est plus visible chez les yeux porteurs d'une atrophie optique (6).

e) *Atrophie chorio-rétinienne péripapillaire:*

Autour de la papille, l'atrophie chorio-rétinienne péripapillaire est classifiée en deux zones.

La zone alpha (α) est la plus périphérique. De pigmentation irrégulière, elle correspond à une atrophie de la couche chorio-rétinienne. Elle existe chez 83,9% des patients sains.

La zone bêta (β) située entre l'anneau scléral et la zone α est caractérisée par l'atrophie marquée de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire laissant une visibilité accrue des gros vaisseaux choroïdiens et de la sclère. Elle est retrouvée chez 16% des patients sains. Chez le sujet normal, ces zones sont plus larges en temporal horizontal puis plus fines en inféro-temporal, temporal-supérieur et étroites en nasal.

Chez les patient glaucomateux, les zones d'atrophie sont significativement plus larges et plus fréquentes dans le secteur temporal-inférieur (13,14).

En 2012, Jonas et al. (15) ont décrit en tomographie en cohérence optique (OCT) la région péripapillaire en quatre zones : en partant de la plus externe, la zone alpha caractérisée par la présence de la membrane de Bruch et de cellules irrégulières de l'épithélium pigmentaire, suivie de la zone bêta caractérisée par la présence de la membrane de Bruch sans épithélium pigmentaire, la zone gamma caractérisée par l'absence de la membrane de Bruch, composée uniquement de la sclère et de la couche des fibres nerveuses et la zone delta correspondant au rebord fin et allongé de la sclère (Figure 7).

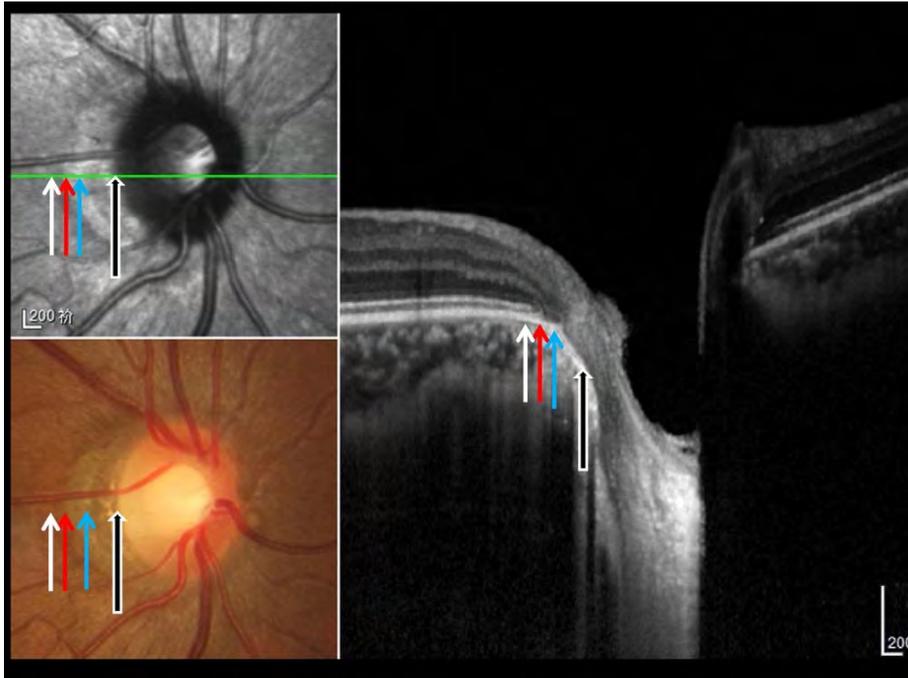


Figure 7 : Rétinographie couleur et OCT de la région papillaire.

La zone gamma est située entre la flèche noire et la flèche bleu, la zone bêta entre la flèche bleue et la flèche rouge et la zone alpha entre la flèche rouge et la flèche blanche (d'après Dai (16)).

f) *Variations morphologiques :*

L'origine ethnique semble influencer la taille de la papille. Il semble que les patients d'origine africaine auraient une plus grande papille que les patients des autres ethnies. Ensuite, suivraient les sujets d'origine asiatique et enfin le sujets blancs et hispaniques (17).

Bien que les résultats de la littérature soient discordants, il semblerait que les femmes aient un rapport C/D plus faible que les hommes dans une grande étude épidémiologique (18).

De plus seules les amétropies fortes influencent la taille de la papille. Les myopes forts auraient de plus grandes papilles et les hypermétropes forts de plus petites papilles (19).

Enfin, l'âge ne semble pas être un facteur influençant la taille de la papille chez le sujet sain (12).

Les connaissances et l'observation clinique de l'anatomie du disque optique sont importantes pour mieux comprendre la physiopathologie du glaucome.

3. Anatomie microscopique :

La tête du nerf optique est une zone de transition à travers laquelle les fibres optiques sortent du globe oculaire pour former le nerf optique.

On peut diviser cette région en quatre parties : la couche des fibres nerveuses rétiniennes, la portion pré-laminaire, la portion laminaire ou lame criblée et la portion rétro-laminaire (Figure 8).

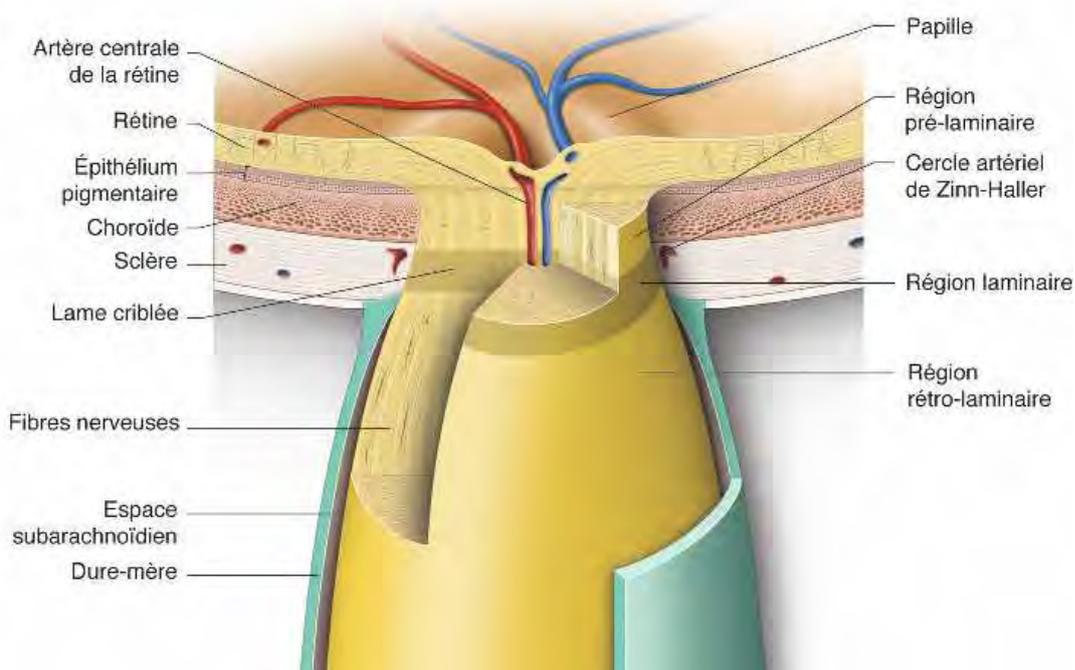


Figure 8 : Schéma d'une coupe de la papille et du canal scléral (d'après Labbé(4)).

a) Couche de fibres nerveuses rétiniennes :

Il s'agit de la couche la plus antérieure du nerf optique correspondant à la transition des axones des cellules ganglionnaires de la rétine superficielle au nerf optique.

Un sujet sain possède 1 200 000 (750 000 - 1 500 000) fibres nerveuses rétiniennes (20). Le diamètre moyen d'une fibre nerveuse rétinienne est de $1\mu\text{m}$ ($0,1 - 8,3\mu\text{m}$). La quantité de fibres nerveuses rétiniennes dépendrait du nombre de cellules ganglionnaires créées pendant l'embryogénèse. Comme décrit précédemment, l'organisation des axones des cellules ganglionnaires est bien systématisée (Figure 6).

Il existe une perte physiologique des axones de cellules ganglionnaires rétiniennes avec l'âge de 5500 par an (0,3%) chez le sujet sain (21).

b) *Portion pré-laminaire :*

Elle est constituée des fibres nerveuses, des vaisseaux rétiniens et des cellules gliales (principalement les astrocytes). Les fibres nerveuses constituent 90% du nerf optique dans sa partie antérieure. Les astrocytes (sous types de cellules gliales) se réunissent et forment une structure dense avec des tunnels en relation avec les pores de la lame criblée. Leur organisation en un réseau perpendiculaire aux fibres nerveuses rétiniennes joue un rôle essentiel de soutien. Ils forment également une interface séparant les axones des structures avoisinantes. Ces cellules gliales ont également un rôle physiologique (absorption des excès de potassium extracellulaire libéré par la dépolarisation axonale et stockage du glycogène).

Les vaisseaux centraux de la rétine sont également entourés d'un manchon astrocytaire. Les capillaires issus de ces vaisseaux sont, à ce niveau, de type non fenêtré (22).

La composition de la matrice extracellulaire (MEC) est différente de celle de la lame criblée. Elle contient du collagène de type III et IV, de la laminine et de la fibronectine.

c) *Lame criblée :*

La portion laminaire est en rapport avec les parois du canal scléral et de la choroïde. Il s'agit d'un tamis à plusieurs étages, à concavité postérieure laissant le passage aux fibres nerveuses et aux vaisseaux, tout en les préservant du gradient de pression existant entre les espaces intra et extra oculaires.

La lame criblée mesure 237 μ m de hauteur et est composée de feuillets de collagène et d'élastine formant un tissu conjonctif ; de capillaires sanguins et des cellules de la lame criblée (23). La matrice extracellulaire de la portion laminaire est composée de fibres d'élastine, de collagène de type I, III et IV, de laminine et de protéoglycans.

La lame criblée est en relation avec le réseau glial pré-laminaire dans sa partie interne et avec les septums rétrobulbaires dans sa partie externe.

Deux cents à 400 orifices de tailles variables (22,5 à 500 μ m) forment des canaux permettant le passage des axones. Au centre, des orifices plus larges permettent le passage de l'artère et de la veine centrale de la rétine. Cliniquement, les pores de la lame criblée sont parfois visibles au fond d'œil (Figure 9).

Le rôle de protection vis à vis des modifications du gradient de pression est permis grâce au tissu conjonctif élastique et compliant. Les axones sont ainsi protégés grâce aux astrocytes et à un réseau de matériel filamentueux. Les astrocytes sont un élément glial prédominant dans les septums, isolant individuellement chaque axone (non myélinisé) des autres et du tissu conjonctif voisin. Leur position leur confère un rôle important de transmission des modifications de la lame criblée, aux axones. Ils ont également un rôle métabolique important dans le maintien des échanges ioniques et la fabrication de la matrice extracellulaire (24).

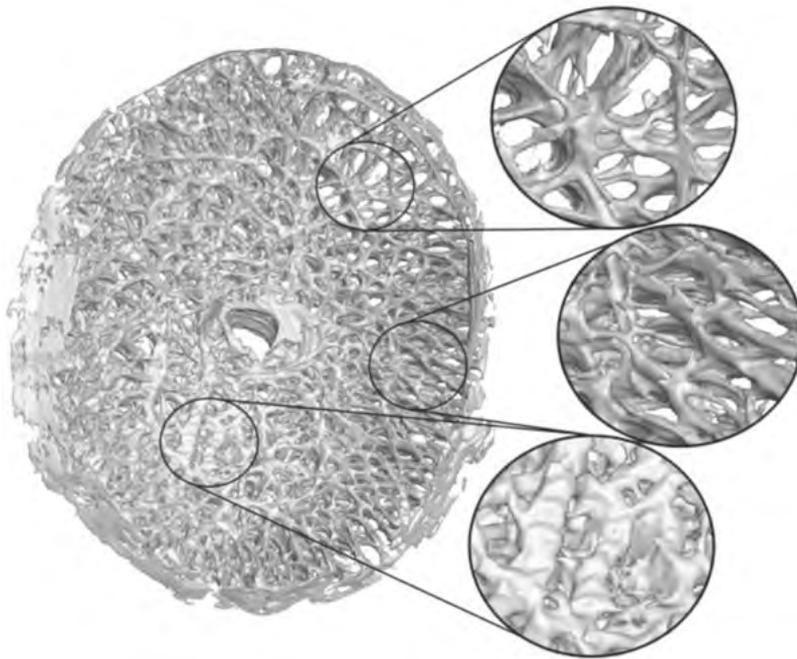


Figure 9 : Reconstruction en 3 dimensions d'une lame criblée. (d'après Signala (25))

d) **Portion rétro-laminaire :**

Elle débute à la partie postérieure de la lame criblée. Le nerf optique est alors myélinisé et entouré des gaines méningées du système nerveux central.

Elle est constituée de fibres nerveuses ; d'oligodendrocytes formant une couche de myéline autour des axones ; d'astrocytes entourant les fibres myélinisées pour les isoler du tissu conjonctif et des vaisseaux avoisinants ; et des septums du nerf optique divisant incomplètement les fibres nerveuses en paquets et jouant un rôle nutritionnel et de support. Au centre du nerf optique, passe le système vasculaire rétinien.

Les méninges entourant le nerf optique (pie mère, arachnoïde et dure mère), exercent une pression en communication avec le système vertébro-cérébral. Le gradient de pression trans-laminaire (entre la pression intra-oculaire et la pression du liquide céphalo-rachidien rétrobulbaire) joue un rôle important dans la physiopathologie du glaucome, notamment à pression normale.

Il existe une transition de l'organisation de la matrice extracellulaire qui passe d'une distribution transversale dans la lame criblée à une distribution longitudinale dans la portion rétro-laminaire. La composition de la matrice extracellulaire est similaire à celle de la pie mère (22,26).

La lame criblée est une structure importante, limite entre les structures intra et extra oculaires. La transmission des pressions à ce niveau joue un rôle important dans les mécanismes physiopathologiques du glaucome.

4. Vascularisation de la tête du nerf optique :

a) *Vascularisation artérielle :*

Le réseau artériel de la TNO provient entièrement des branches de l'artère ophtalmique issue de la carotide interne. Il existe de nombreuses variations interindividuelles.

Il existe deux réseaux : les artères ciliaires et le réseau de l'artère centrale de la rétine (Figure 11).

Les artères ciliaires postérieures proviennent de l'artère ophtalmique. Elles sont organisées en contingents médial et latéral qui donnent ensuite les artères ciliaires courtes postérieures et les artères ciliaires longues postérieures.

Les artères ciliaires longues postérieures sont à destination de la partie antérieure du globe oculaire. Les artères ciliaires courtes se divisent en une vingtaine de branches avant de pénétrer la sclère et de vasculariser la choroïde et la papille. D'autres branches des artères ciliaires courtes postérieures s'anastomosent et forment le cercle artériel de Zinn-Haller entourant le nerf optique (Figure 10).

C'est le système artériel principal de la TNO.

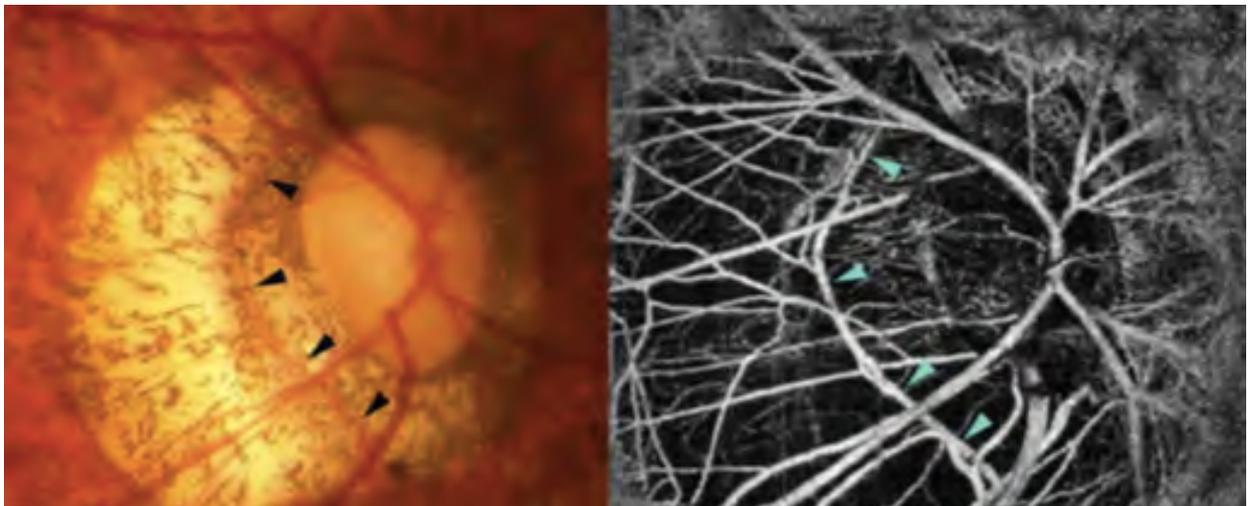


Figure 10 : Cercle artériel de Zinn-Haller.

A gauche, rétinothotographie de la TNO montrant le cercle artériel de Zinn-Haller (flèches noires). A droite OCT-Angiographie montrant le cercle de Zinn-Haller (flèches bleues)(d'après Ishida et al. (27)).

L'artère centrale de la rétine est également une branche de l'artère ophtalmique. Elle chemine sur la face inférieure du nerf optique qu'elle pénètre 10 à 15 mm en arrière du globe oculaire. Elle vascularise la rétine et la portion superficielle de la papille. Elle ne possède aucune branche intraneuronale, hormis dans la région rétro-laminaire. Elle peut donner naissance à des artères piales cheminant à la surface du nerf optique.

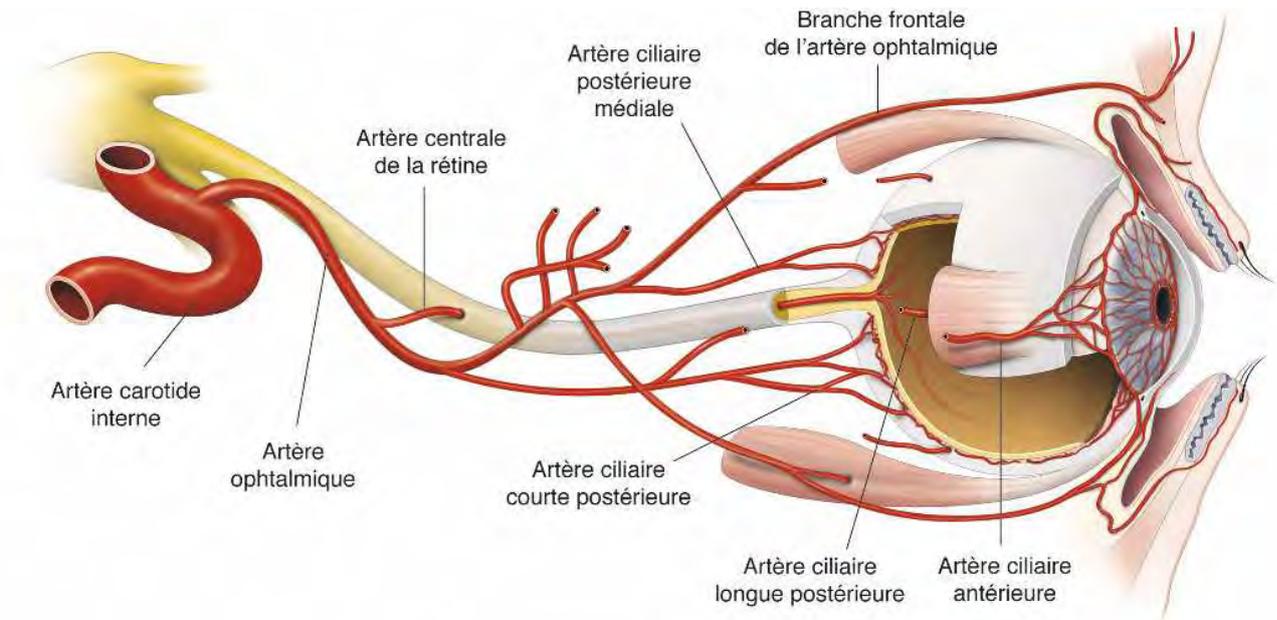


Figure 11 : Schéma de la vascularisation de l'œil (d'après Labbé (4))

(1) Couche des fibres rétinienne :

Elle est vascularisée par les artérioles issues de l'artère centrale de la rétine, plus précisément le réseau capillaire superficiel (28) (Figure 12). Lorsqu'une artère ciliarétinienne existe, elle peut contribuer à la vascularisation de la partie temporelle des fibres nerveuses.

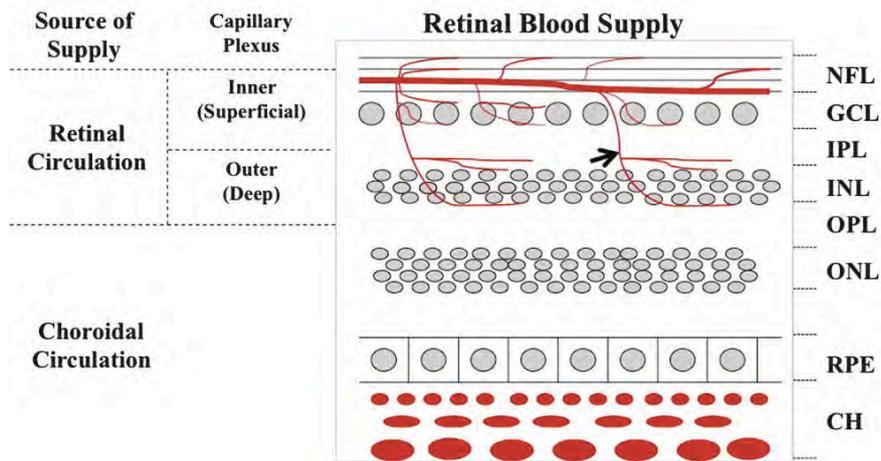


Figure 12 : Diagramme représentant la vascularisation rétinienne et choroïdienne (d'après Yu (28)).

Plexus capillaire superficiel avec le réseau capillaire des fibres nerveuses rétiniennes (NFL), et le réseau capillaire de cellules ganglionnaires (GCL). Plexus capillaire profond avec réseau capillaire de la plexiforme interne (IPL) et superficiel de la nucléaire interne (INL), et réseau capillaire profond INL et plexiforme externe (OPL).

(2) Portion pré-laminaire :

Elle est uniquement vascularisée par le réseau des artères ciliaires courtes postérieures par l'intermédiaire de branches artérielles centripètes venant des artères choroïdiennes péripapillaires ou du cercle de Zinn-Haller. L'artère centrale de la rétine ne joue aucun rôle.

(3) Lamelle criblée :

C'est la région la plus richement vascularisée de la TNO. Sa vascularisation provient de branches centripètes issues directement des artères ciliaires courtes postérieures ou via le cercle artériel de Zinn-Haller. Il existe des anastomoses avec le système pial dans cette région.

En revanche, le système des artères choroïdiennes péripapillaires ne participerait que rarement à sa vascularisation, et l'artère rétinienne jamais.

(4) Portion rétro-laminaire :

Deux systèmes vascularisent cette portion. Il existe un réseau centripète provenant des artères ciliaires courtes postérieures par l'intermédiaire des artères choroïdiennes

péripapillaires et des artères piales, et un système centrifuge issu de l'artère centrale de la rétine.

b) **Drainage veineux :**

Le drainage veineux de la tête du nerf optique s'effectue principalement par la veine centrale de la rétine, il s'agit d'un drainage centripète. Quelques veines piales peuvent y participer.

Les veines choroïdiennes émergent à 200µm en périphérie du nerf optique et se drainent de façon centrifuge via le système vortiqueux (Figure 13).

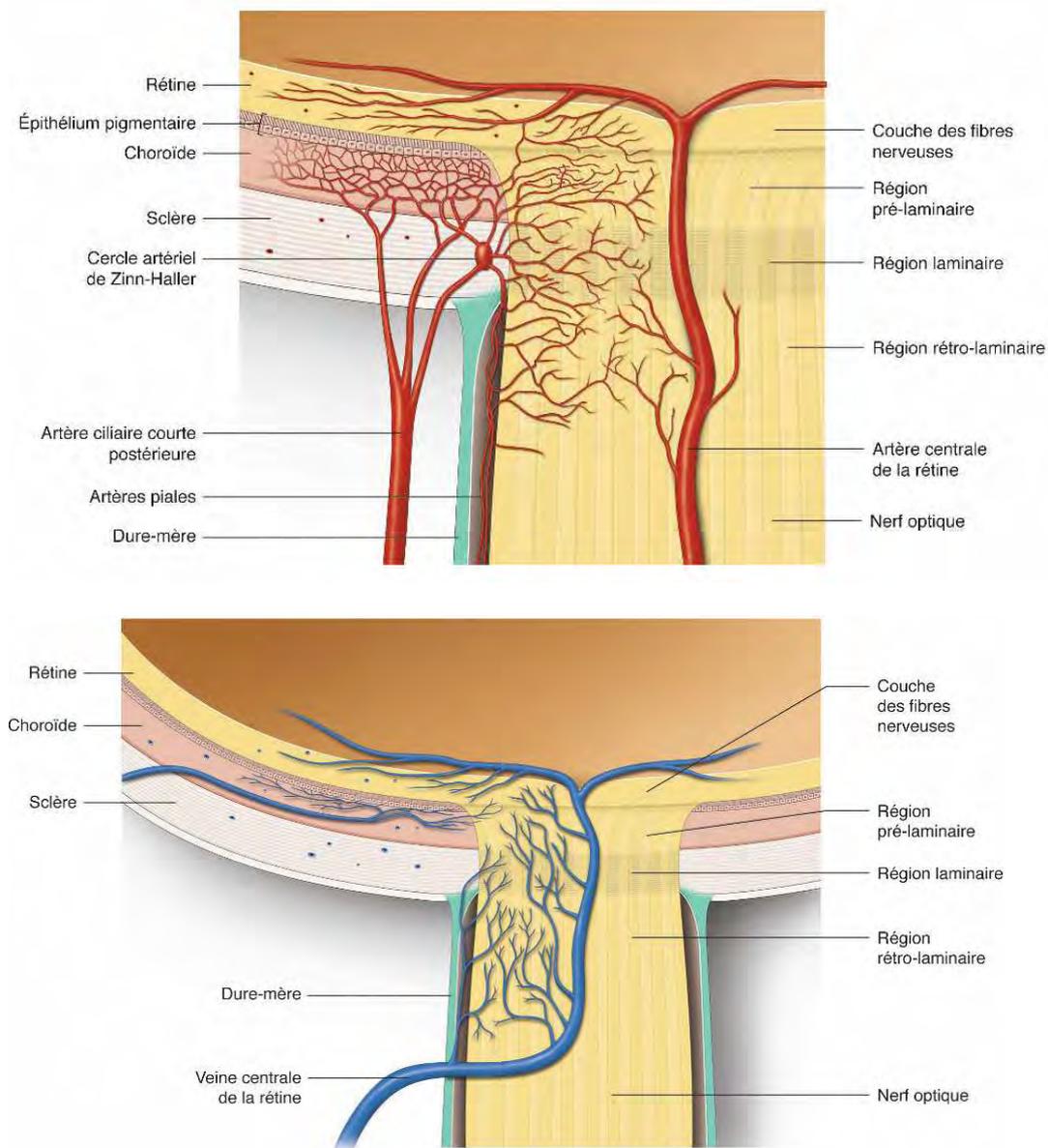


Figure 13 : Vascularisation de la tête du nerf optique.

En haut vascularisation artérielle et en bas drainage veineux (d'après Cioffi GA, Van Buskirk EM (29))

c) *Micro-architecture vasculaire :*

C'est en regard de la lame criblée que la maille vasculaire est la plus dense dans la TNO. Alors que les capillaires pré- et rétro-laminaires ont une organisation irrégulière et complexe, il existe au niveau de la lame criblée un réseau polygonal transverse suivant la disposition du tissu conjonctif.

La plupart des vaisseaux autour de la tête du nerf optique sont des capillaires ou des artérioles pré-capillaires (Figure 14). Les artérioles possèdent une couche de muscles lisses entourant les cellules endothéliales alors que les capillaires sont composés d'une couche unique de cellules endothéliales reliées par des jonctions serrées. La couche de muscles lisses et les péricytes possèdent des capacités contractiles et vasomotrices locales. Les astrocytes recouvrent les vaisseaux et auraient un rôle de régulation vasculaire (30).

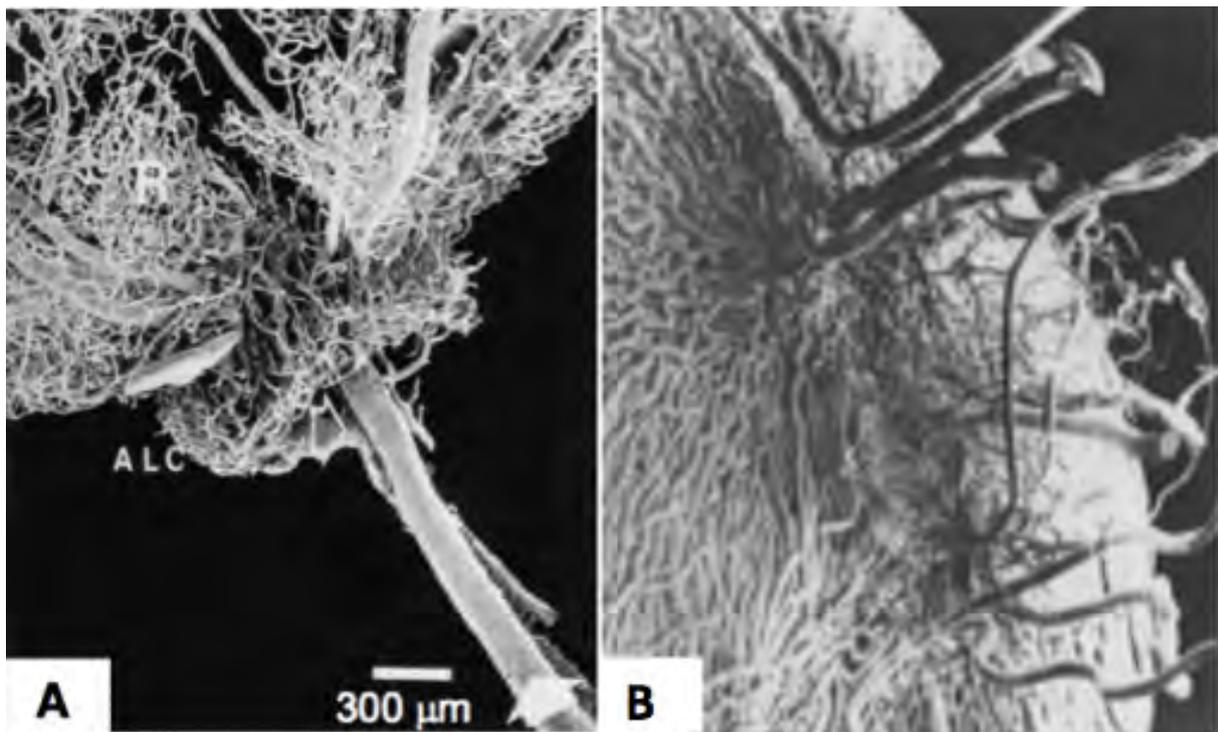


Figure 14 : Microvascularisation de la tête du nerf optique.

A. Vue postérieure de la vascularisation de la rétine (R) et de la tête du nerf optique en microscopie électronique. La vascularisation de la région pré-laminaire antérieure (ALC) a la forme d'une collerette. La flèche blanche correspond à l'artère centrale et l'autre flèche à la veine centrale de la rétine (d'après Olver (31)) B. Microphotographie électronique montrant les artères ciliaires longues et courtes postérieures entourant le nerf optique à la partie postérieure du globe oculaire, (d'après Risco (32))

d) *Régulation du flux sanguin :*

Aujourd'hui, il n'existe pas de méthode fiable pour mesurer le flux sanguin au niveau des couches profondes de la tête du nerf optique.

Les mécanismes permettant la régulation du flux sanguin sont complexes et encore imparfaitement compris.

Le flux sanguin est égal au rapport pression de perfusion /résistance au flux. La pression de perfusion correspond à la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression veineuse. Au niveau de la tête du nerf optique, la pression intraoculaire (PIO) peut remplacer la pression veineuse.

La pression de perfusion oculaire moyenne (PPm) est estimée à : $PPm = \frac{2}{3}PAM - PIO$ où la PAM = pression artérielle diastolique (PAD)+ 1/3 (pression artérielle systolique (PAS) - PAD).

Certaines études, utilisant le laser Doppler à la surface de l'œil, ont permis d'étudier le flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique et ont montré une autorégulation du flux sanguin lors d'une augmentation de la PIO allant jusqu'à 40 mm Hg (33,34). Cependant, le laser Doppler ne permet l'étude que du flux sanguin superficiel provenant de l'artère centrale de la rétine qui ne vascularise que la couche des cellules nerveuses rétiniennes. La PAM n'étant pas modifiable, il existe donc des mécanismes de régulation de la résistance vasculaire. Ceux-ci seraient médiés par les astrocytes qui sont en contact étroit avec les vaisseaux et les fibres nerveuses. Il s'agit d'une régulation par couplage neurovasculaire (35).

L'OCT-Angiographie, en explorant le flux sanguin microvasculaire au niveau des couches plus profondes de la tête du nerf optique et notamment au niveau de la lame criblée, pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes et les acteurs de cette autorégulation, ainsi que les phénomènes pathologiques induisant la neuropathie optique glaucomateuse.

Le système des artères ciliaires courtes postérieures permet la vascularisation de la tête du nerf optique, alors que l'artère centrale de la rétine permet celle des fibres nerveuses rétiniennes et des cellules ganglionnaires. Les astrocytes participeraient activement à la régulation du flux sanguin oculaire.

B. LE GLAUCOME :

1. Définition :

Le glaucome est une neuropathie optique définie par une atrophie caractéristique du nerf optique (excavation) et une altération typique du champ visuel. Il existe une altération des cellules ganglionnaires et de leurs axones.

Cependant cette définition du glaucome n'est toujours pas consensuelle puisqu'il n'existe, en réalité, pas **un** glaucome mais **des** glaucomes représentant un groupe hétérogène de maladies.

2. Etiologies/classification :

De même qu'il n'existe pas de « définition standard » du glaucome, plusieurs classifications existent. Nous allons suivre la classification de l'European Glaucoma Society (EGS) qui est basée sur l'âge de survenue ou de découverte de la maladie, l'aspect primitif ou secondaire du glaucome et l'aspect ouvert ou fermé de l'angle iridocornéen (36). Nous décrirons ici uniquement les formes de glaucomes à angle ouvert, les glaucomes à angle fermé ayant une physiopathologie différente.

a) *Glaucome de l'enfant:*

Le glaucome congénital primitif se manifeste à la naissance ou pendant les deux premières années de vie.

Il se manifeste par une trabéculodysgénésie avec obstruction à l'écoulement de l'humeur aqueuse suite à un développement embryonnaire incomplet.

C'est une pathologie rare (1 naissance sur 12 -18 000), souvent bilatérale, touchant plus fréquemment les garçons (65%) et responsable de 20% des cécités de l'enfant.

La triade symptomatologique typique est épiphora (larmoiement clair), photophobie et blépharospasme. Les signes précoces observés sont un élargissement du diamètre cornéen, un œdème cornéen, des ruptures de la membrane de Descemet (stries de Habb), une buphtalmie et au fond d'œil, une excavation du nerf optique (Figure 15). La pression intraoculaire mesurée sous anesthésie générale est élevée.

Le traitement doit être précoce et est d'emblée chirurgical par goniotomie ou trabéculotomie. Dans le cas réfractaire, une cyclodestruction laser ou des implants de drainage peuvent être indiqués.

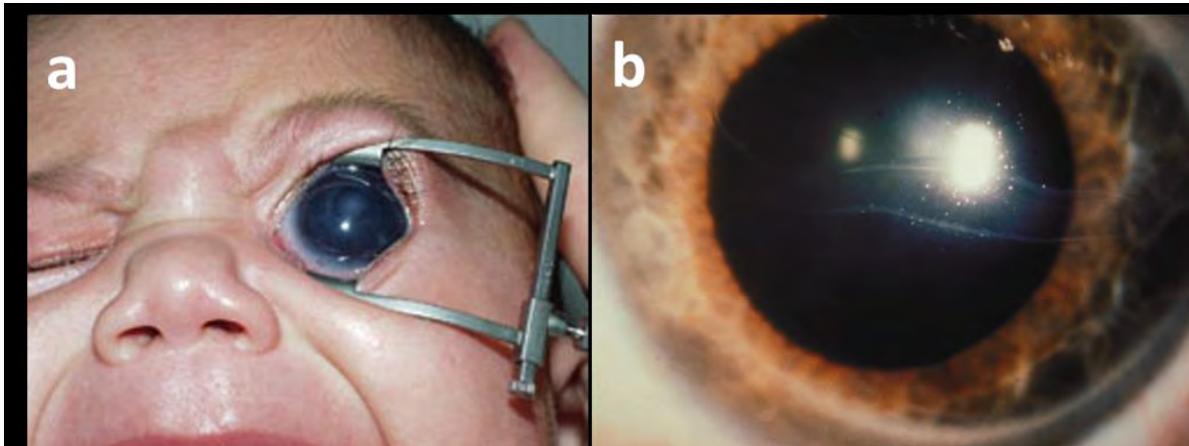


Figure 15 : Photographie d'un patient avec glaucome congénital.

a : buphtalmie. b : plis horizontaux de la membrane de Descement (Stries de Haab) (d'après www.medicalpictureinfo.com)

Le glaucome juvénile se manifeste entre l'âge de 2 ans et la puberté. Il est identique au glaucome congénital, hormis qu'il n'existe pas de déformation cornéenne ou d'élargissement du globe puisque la cornée et la sclère matures sont plus rigides à cet âge. On retrouve une excavation de la papille et une altération souvent sévère du champ visuel.

Le traitement chirurgical dépendra de l'âge de l'enfant.

Il existe également de nombreuses causes de **glaucomes secondaires de l'enfant**. Certains sont associés à d'autres anomalies oculaires (anomalies d'Axenfeld Rieger, anomalie de Peters, ectropion uvéal, aniridie, hypoplasie congénitale de l'iris, naevus d'Ota...). D'autres sont associés à des syndromes polymalformatifs ou des maladies systémiques tels que le syndrome de Down et trisomie 21, les maladies du tissu conjonctif (Marfan, Stickler), les phacomatoses (neurofibromatose, Sturge Weber) et certains désordres métaboliques.

Les glaucomes secondaires de l'enfant peuvent être également dus à des conditions acquises. Parmi ces causes acquises on peut distinguer les uvéites, les traumatismes, la prise de stéroïdes, les tumeurs oculaires, la rétinopathie du prématuré.

La chirurgie de la cataracte chez l'enfant est également fréquemment compliquée de glaucome.

Tous les formes de glaucome de l'enfant sont des pathologies graves car potentiellement cécitantes. De plus, la prise en charge thérapeutique est souvent un challenge.

b) *Glaucomes primitifs à angle ouvert*

Selon l'European Glaucoma Society, le GPAO est « une neuropathie optique chronique progressive qui a comme particularité des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes en l'absence d'autres maladies oculaires ou de pathologies congénitales. Des pertes progressives des cellules ganglionnaires rétiniennes et du champ visuel sont associées à ces modifications ».

Le glaucome est la 2^{ème} cause de cécité dans le monde et la 1^{ère} cause de cécité irréversible.

Les grandes études épidémiologiques ont mis en évidence plusieurs facteurs de risque de développement du glaucome.

L'**âge** est le premier facteur de risque, puisqu'entre 40 et 49 ans, la prévalence est de 1,3% puis elle augmente à 5,1% entre 70 et 79ans (37).

L'**élévation de la pression intraoculaire** est un facteur de risque considérable et surtout le seul facteur de risque corrigeable dans le glaucome. Le risque augmente de 10% à 18% par chaque 1mmHg selon les grandes études épidémiologique (38-41).

L'**origine ethnique** représente aussi un facteur de risque. La prévalence du GPAO chez les afro-américains est 3 fois supérieure à celle des caucasiens, et à moindre degré, le GPAO serait également plus élevé chez les hispaniques que chez les caucasiens (42).

Les **antécédents familiaux de glaucome** sont un facteur de risque prédisposant. Selon la Rotterdam Study (43), les apparentés du premier degré d'un patient ayant un glaucome ont un risque plus important de développer la maladie (RR=9,2).

On sait qu'une **épaisseur cornéenne fine** peut sous-estimer la mesure de la PIO. Il semblerait qu'une épaisseur cornéenne fine serait un facteur de risque d'apparition du glaucome selon plusieurs études(44,45). Et ce risque ne serait pas seulement dû à une difficulté de dépistage ou à un traitement sous optimal de la PIO, mais serait bien un facteur de risque indépendant.

La **myopie** (> -3 dioptries) augmenterait le risque de GPAO selon plusieurs études. Le risque relatif d'apparition d'un GPAO varie en 1,5 et 2,3 selon les études (46,47).

La **baisse du flux sanguin oculaire** est considérée comme un facteur de risque de glaucome bien que peu évaluée en pratique courante pour le moment. Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'un abaissement de la pression de perfusion oculaire était un facteur de risque de glaucome. Dans la « Eгна-Neumarkt Study » (48) on trouve un risque de glaucome augmenté dès que la pression de perfusion diastolique (PPd) est inférieure à 70mmHg, et dans la « Barbados Eye Study »(49), une PPd < 55 mmHg multiplierait par 3,2 le risque de glaucome. D'autres auteurs retrouvent que les facteurs de dysrégulation vasculaire (vasospasme, migraine) sont associés au glaucome.

D'autres facteurs de risque plus controversés sont incriminés dans le glaucome : diabète, hypertension artérielle, apnée du sommeil, dysthyroïdie mais des études de grande ampleur doivent être poursuivies.

Le GPAO survient chez l'adulte souvent après 40 ans. Il est longtemps asymptomatique avant d'entraîner une perte du champ visuel dans les stades avancés. La gonioscopie retrouve un angle ouvert (sans dysgénésie, et non à risque de fermeture). Comme tout glaucome, on retrouve l'excavation caractéristique de la papille et une atteinte du champ visuel.

Il existe des **GPAO avec hypertonie oculaire** où la PIO est élevée en l'absence de traitement et des **GPAO à pression normale** ou glaucome à pression normale (GPN) où la PIO est normale en l'absence de traitement.

La « **suspicion de GPAO** » est une entité clinique où, soit la PIO est élevée, soit il existe une morphologie papillaire suspecte, soit une minime atteinte du champ visuel sans que les critères diagnostiques de glaucome soient tous réunis. Ces patients devront avoir une surveillance rapprochée afin de surveiller l'apparition d'un réel GPAO.

Enfin, il existe l'**hypertonie oculaire sans glaucome**, où seule la PIO est augmentée mais il n'existe pas d'atteinte structurale de la papille, ni d'atteinte fonctionnelle du champ visuel (Figure 16).

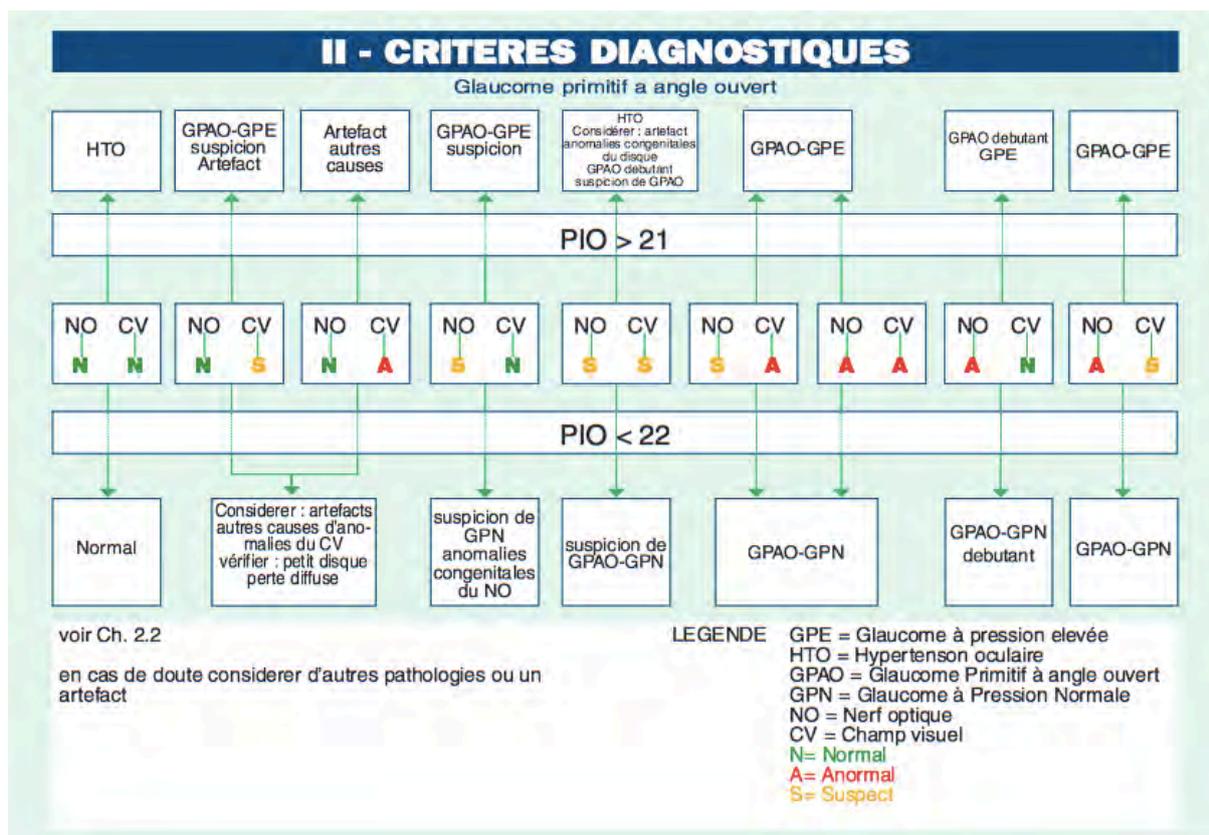


Figure 16 : Glaucomes primitifs à angle ouvert selon EGS (36).

c) **Glaucome secondaire à angle ouvert**

(1) Glaucome pseudo-exfoliatif

Le glaucome pseudo-exfoliatif survient généralement après 60 ans. Il est souvent bilatéral et asymétrique. C'est le glaucome secondaire le plus répandu (25% des GPAO dans le monde) (50) et sa fréquence est très importante dans certaines régions comme la Bretagne et la Scandinavie.

Le syndrome exfoliatif est dû à une production et une accumulation dans l'œil et le reste du corps, d'une protéine fibro-granulaire anormale (le matériel exfoliatif). Le syndrome exfoliatif peut se compliquer de glaucome dans 25% des cas. L'accumulation du matériel exfoliatif au niveau trabéculaire juxtacaniculaire a été prouvée histologiquement et elle est corrélée au degré d'hypertonie et de perte axonale (51).

Cliniquement, l'accumulation de matériel est observée comme des dépôts blanchâtres au niveau de la capsule antérieure du cristallin, du bord pupillaire, du trabéculum et de la zonule (Figure 17). Les subluxations cristalliniennes sont fréquentes suite aux altérations zonulaires. L'hypertonie oculaire est forte, généralement autour de 30mmHg

avec des fluctuations très importantes. De ce fait, le risque de progression vers des stades sévères est important.

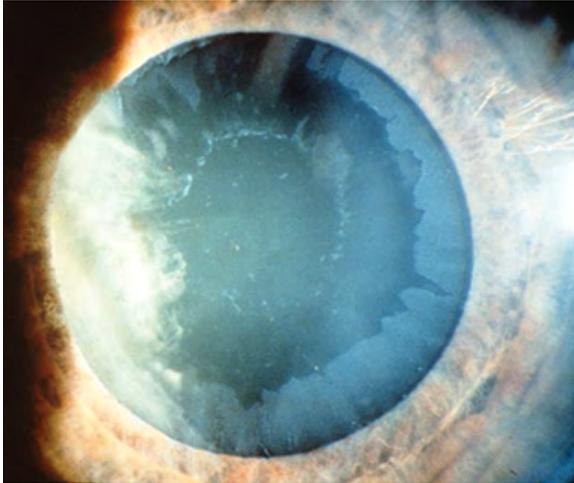


Figure 17 : Pseudo-exfoliation capsulaire avec dépôts blanchâtres et gris sur la capsule antérieure du cristallin (cliché : www.westcoastglaucoma.com).

(2) Glaucome pigmentaire

Il représente 1,5% des glaucomes (52). Le glaucome pigmentaire est secondaire à l'accumulation de pigments iriens au niveau du trabéculum. En effet, un recurvatum irien est responsable d'un frottement anormal entre la face postérieure de l'iris et la zonule ; cela entraîne une dispersion de pigments de mélanine qui vont être transportés via l'humeur aqueuse jusqu'au trabéculum. Une résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse, et donc une hypertonie oculaire apparaissent lorsque la fonction phagocytaire des macrophages est dépassée.

Le syndrome de dispersion pigmentaire touche préférentiellement les adultes jeunes de sexe masculin et myope. Vingt-cinq à 50% d'entre eux développent un glaucome (53).

Cliniquement, il existe des épisodes de vision floue, de halos lumineux associés à une douleur oculaire survenant particulièrement après un effort physique ou une dilatation pupillaire.

L'examen clinique peut retrouver un dépôt de pigments sur la face endothéliale de la cornée (faisceau de Kruckenberg) et sur la cristalloïde antérieure (Figure 18). On retrouve un recurvatum irien avec atrophie de la périphérie moyenne de l'iris en rayon de roue. L'angle irido-cornéen est ouvert et souvent pigmenté (54).

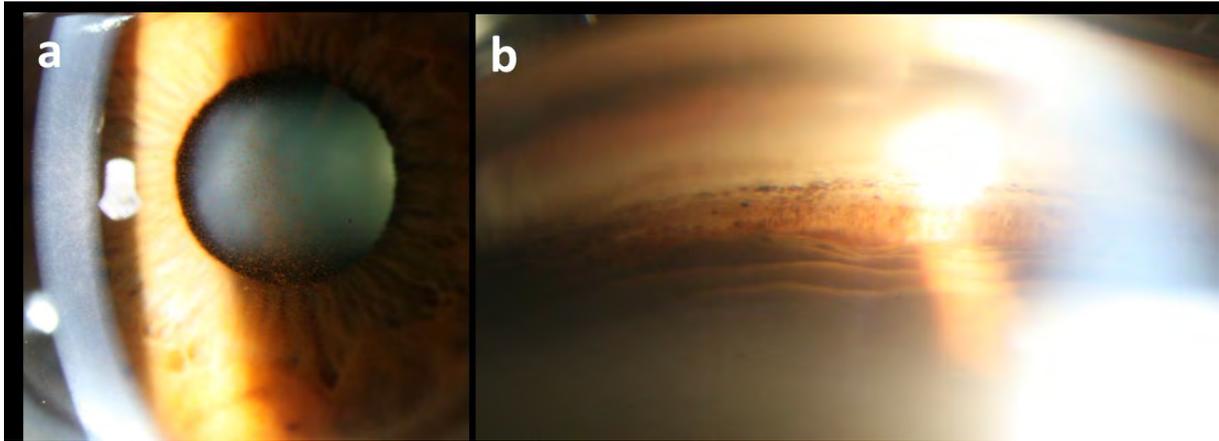


Figure 18 : Glaucome pigmentaire.

a, dépôts pigmentaires sur la face postérieure de la cornée. b, dépôts pigmentaires au niveau du trabéculum (clichés Fortoul).

(3) Glaucome uvéitique :

L'élévation de la PIO dans les uvéites peut être aiguë, comme dans le Syndrome de Posner-Schlossman ou les uvéites virales à HSV ou VZV ; ou bien chronique, comme pour les uvéites de Fuchs, les arthrites juvéniles idiopathiques, la maladie de Behcet, la pars planite, la sarcoïdose, la syphilis, la toxoplasmose ou l'ophtalmie sympathique.

La neuropathie glaucomateuse secondaire est retrouvée dans environ 10% à 20% des uvéites selon les auteurs après un suivi de 10ans (54,55).

Un glaucome réfractaire est rapporté dans 33% des cas, et l'escalade thérapeutique jusqu'à la chirurgie est souvent inévitable.

Les mécanismes physiopathologiques sont divers : obstruction du trabéculum par des cellules inflammatoires et des protéines, inflammation du trabéculum lui-même, hypersécrétion d'humeur aqueuse par rupture de la barrière hémato-rétinienne, hypertonie cortisonique et également mécanisme de fermeture de l'angle par synéchies antérieures et postérieures ou néovascularisation.

La présentation clinique dépend de la cause de l'uvéite.

(4) Glaucome traumatique

Un traumatisme oculaire peut entraîner un glaucome par différents mécanismes. Les glaucomes secondaires peuvent être à angle ouvert ou fermé. L'excrétion de l'humeur aqueuse au niveau trabéculaire peut être altérée soit par un traumatisme direct au

niveau du trabéculum, soit par un phénomène inflammatoire , soit par une obstruction trabéculaire par du sang ou des débris, soit par une récession angulaire ou un glaucome phacomorphique.

L'élévation de la PIO peut être immédiate ou retardée (parfois plusieurs années après le traumatisme initial) (56).

Les glaucomes traumatiques sont souvent difficiles à traiter et il n'est pas rare que le traitement soit chirurgical.

(5) Glaucome cortisonique

L'utilisation de corticostéroïdes topiques, intravitréens et systémiques peut entraîner à long terme une élévation de la PIO et engendrer un glaucome secondaire.

Le risque dépend de la structure chimique du corticostéroïde, de la dose, de la fréquence et de la durée du traitement.

En 1963 Armaly, puis Becker et Mills ont décrit la notion de « répondeurs aux corticoïdes », comme des patients à risque d'hypertonie oculaire liée aux corticoïdes. Ces patients représenteraient environ 1/3 de la population (57–59). Les facteurs prédisposant seraient les antécédents personnels ou familiaux de GPAO, le diabète, la myopie, les rhumatismes articulaires, un âge jeune ou au contraire très âgé. Les corticostéroïdes induiraient un changement dans la composition de la matrice extracellulaire du trabéculum avec accumulation de glycoprotéines qui diminueraient l'écoulement d'humeur aqueuse. Une modification du gène TIGR serait également en cause(60).

L'hypertonie survient en général 2 à 6 semaines après l'initiation du traitement.

Actuellement, l'utilisation de corticostéroïdes en injections intravitréennes souvent répétées (notamment chez les patients jeunes et diabétiques), nous oblige à une prise en charge adaptée et personnalisée en fonction de facteurs de risque du patient et à une surveillance régulière. Cependant, dans la majorité des cas, l'hypertonie cortisonique est contrôlée par un traitement médical seul, et est réversible à l'arrêt du traitement(61).

(6) Autres glaucomes

Il existe de nombreux autres glaucomes secondaires à angle ouvert dont la prévalence est plus faible. On peut citer parmi eux les glaucomes secondaires aux tumeurs intraoculaires, les glaucomes phacomorphiques, les glaucomes post-chirurgies oculaires.

Les glaucomes sont un groupe de neuropathies optiques caractérisées par une atteinte structurale de la papille optique (excavation) et une atteinte fonctionnelle du champ visuel. L'examen clinique permet de reconnaître le type de glaucome et d'adapter au mieux son traitement.

C. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE LA NEUROPATHIE OPTIQUE GLAUCOMATEUSE

En 2016, la physiopathogénie du glaucome reste mal comprise. C'est une pathologie complexe, multifactorielle, neurodégénérative dont les mécanismes ne sont pas encore clairement identifiés.

Classiquement, deux théories sont décrites pour tenter d'expliquer la physiopathogénie du glaucome : la théorie biomécanique liée à la PIO et la théorie vasculaire liée aux fluctuations du flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique.

Longtemps opposés, aujourd'hui il semble que ces deux mécanismes seraient intriqués et conduiraient tous deux à la dégénérescence puis à la perte des cellules ganglionnaires rétiniennes.

D'autres facteurs sont également aujourd'hui incriminés, les facteurs génétiques et environnementaux.

1. Théorie biomécanique

Le rôle exact de la PIO est discuté et controversé, puisqu'il existe des glaucomes à pression normale et des hypertonies oculaires sans glaucome.

Néanmoins, l'abaissement de la PIO est la seule arme thérapeutique aujourd'hui et elle a fait preuve de son efficacité.

La tête du nerf optique est une zone de fragilité en terme biomécanique puisqu'il s'agit d'un point faible avec l'ouverture de l'enveloppe cornéo-scérale. Ainsi, la lame criblée serait le site principal d'atteinte des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) dans le glaucome (62,63).

La force mécanique exercée au niveau de la TNO provoquerait des changements morphologiques et microstructuraux en réponse à des élévations de la PIO aiguës et chroniques.

La relation entre la PIO et la perte axonale des CGR est complexe mais demeure un élément essentiel puisqu'en clinique, la différence de PIO entre deux yeux d'un même patient est corrélée à la différence de progression du glaucome. De plus, les patients ayant des grandes variations de leur PIO, sont plus à risque de progression du glaucome (64).

Enfin, certains auteurs, décrivent un rôle central des astrocytes dans l'intégration des effets de modification de la PIO en association avec les modifications vasculaires induites (65,66).

a) *Modifications de l'architecture et de la matrice extracellulaire de la lame criblée :*

Quigley et al. ont montré que l'excavation glaucomateuse était due à des modifications tissulaires au niveau de la lame criblée en réponse à une augmentation de la PIO. Il existerait un étirement, une compression et un réarrangement des feuillets cribriformes avec effondrement de la lame criblée sous l'effet d'une force verticale faisant reculer la base de l'excavation et repoussant la lame criblée vers l'extérieur (63).

Dans le glaucome, cette augmentation du gradient de pression au niveau de la lame criblée, comprimerait également les axones de CGR ; le tissu conjonctif et les astrocytes ne pouvant plus remplir leur rôle de soutien.

Les forces de compression les plus importantes se situeraient en périphérie du nerf optique, ce qui se traduirait par un déficit campimétrique périphérique observé dans le glaucome. Les zones supérieures et inférieures sont biomécaniquement plus faibles puisque les pores de la lame criblée sont plus larges et le tissu de soutien moins dense (63,67) (Figure 19).

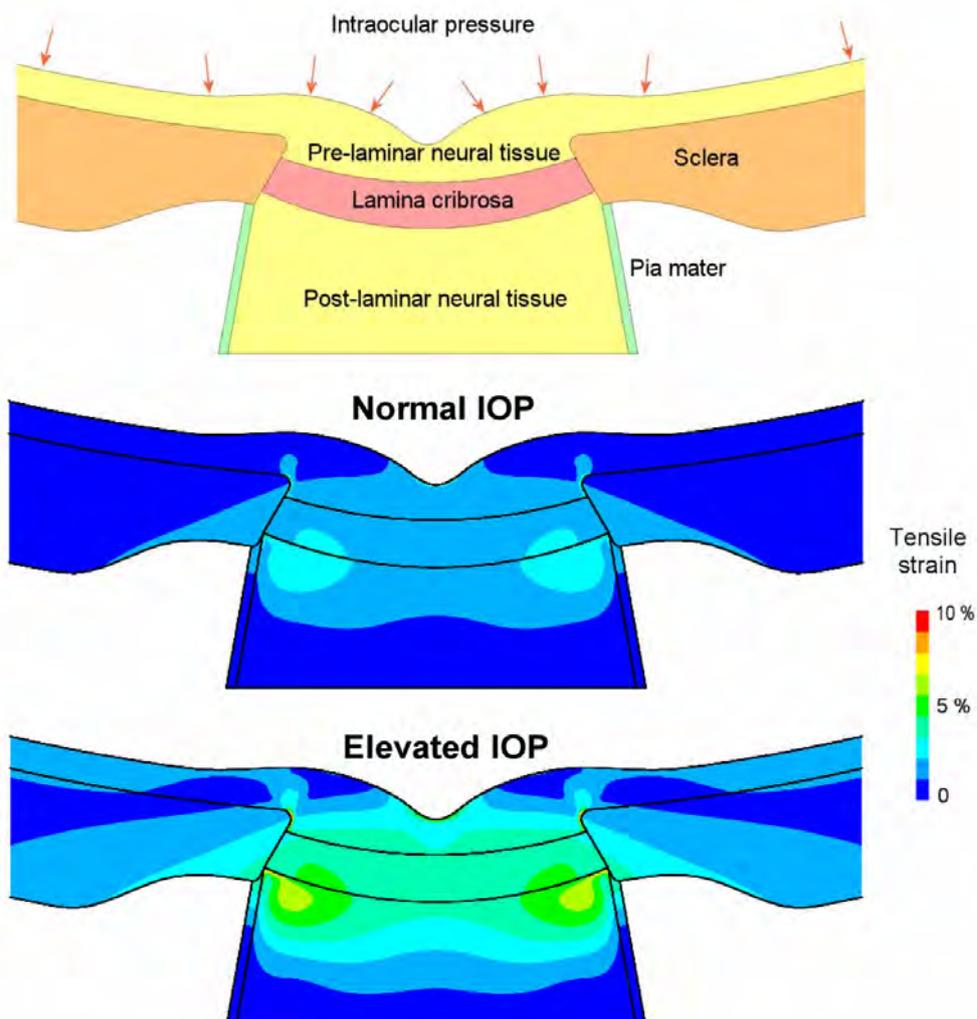


Figure 19 : Modélisation de l'effet de l'élévation de la PIO sur le nerf optique.

Les régions où les contraintes biomécaniques sont les plus fortes sont la région rétro-laminaire proche de l'insertion de la lame criblée sur la sclère et la région pré-laminaire au niveau de la bordure du canal scléral (d'après Crawford Downs J et al. (67)).

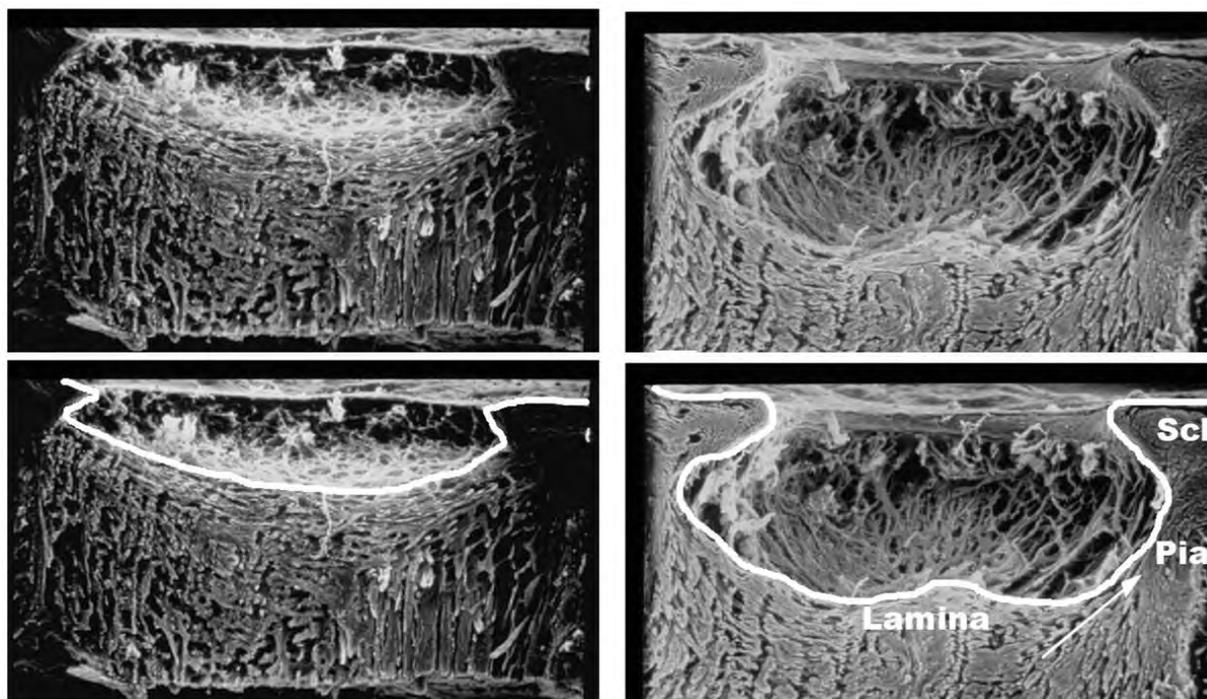


Figure 20 : Microscopie électronique après digestion à la trypsine de la TNO.

Sujet normal à gauche et glaucomateux à droite. On observe une excavation postérieure et une rotation des feuillets de la lame criblée (d'après Crawford Downs (67)).

L'organisation microstructurale de la matrice extracellulaire de la lame criblée est modifiée dans le glaucome. Il semble que les fibres d'élastine de la lame criblée se désorganisent progressivement et qu'il se forme en leur sein des amas granulaires. Il existerait une densification des feuillets d'élastine mais également une perte des feuillets en périphérie de la TNO. Les fibres de collagène diminueraient également. Ces altérations tissulaires entraîneraient un dysfonctionnement du couple collagène-élastine qui n'assurerait plus son rôle de protection mécanique face aux changements de pression. Ces phénomènes participeraient à l'effondrement de la lame criblée et à la formation de l'excavation (Figure 20).

La synthèse et la dégradation anormales de la MEC dans le glaucome seraient médiées par la réponse cellulaire (notamment des astrocytes) aux modifications du micro-environnement de la TNO (65).

b) *Rôle des astrocytes :*

Comme nous l'avons vu précédemment, les astrocytes sont les cellules gliales prédominantes au niveau de la TNO. Ils jouent un rôle majeur dans le remodelage de la lame criblée et l'atteinte des axones des CGR dans le glaucome en réponse à une élévation de la PIO.

En effet, lorsque les cellules gliales sont soumises à la pression ou étirées, elles surexpriment le TGF- β 2 (transforming growth factor- β 2) qui est un facteur important pour la régulation du remodelage de la MEC (68). Les métalloprotéinases, autre facteur du remodelage de la MEC seraient également produites suite à un stress mécanique (69).

De nombreux autres mécanismes moléculaires sont décrits en réponse à une contrainte mécanique ou un changement de flux sanguin et renforcent le rôle central des astrocytes dans la physiopathologie du glaucome.

c) *Transport axonal :*

A des stades plus précoces de glaucome, les changements morphologiques de la lame criblée seraient précédés d'une atteinte du transport axonal des CGR.

L'augmentation de la PIO modifierait l'anatomie même des axones avec un « gonflement » au niveau de la compression. L'atteinte de l'axone aurait des répercussions sur la survie du corps de la CGR. De plus la mort d'une CGR favoriserait la mort de CGR voisines par libération de neuromédiateurs (70).

d) *Rôle de la pression du liquide céphalo-rachidien (LCR) :*

L'hypothèse selon laquelle l'élément central dans le glaucome est le gradient de pression au niveau de la lame criblée et non pas la PIO seule, donne un rôle important à la pression du LCR (Figure 21).

Le gradient de pression au niveau de la lame criblée dépend de la différence de pression entre la PIO et la pression du LCR, et de la distance entre les compartiments intra oculaire et rétro bulbaire, c'est à dire l'épaisseur de la lame criblée.

Plusieurs études ont montré une pression du LCR plus faible chez les glaucomateux et également dans les glaucomes à pression normale (GPN) (71).

L'amincissement de la lame criblée augmente les forces mécaniques exercées sur les CGR. Il entraînerait donc, chez les myopes forts directement un risque plus élevé de développer une neuropathie glaucomateuse. De plus les patients atteints de stades avancés de glaucome voient la progression de leur maladie s'accélérer du fait de l'amincissement de la lame criblée à ces stades.

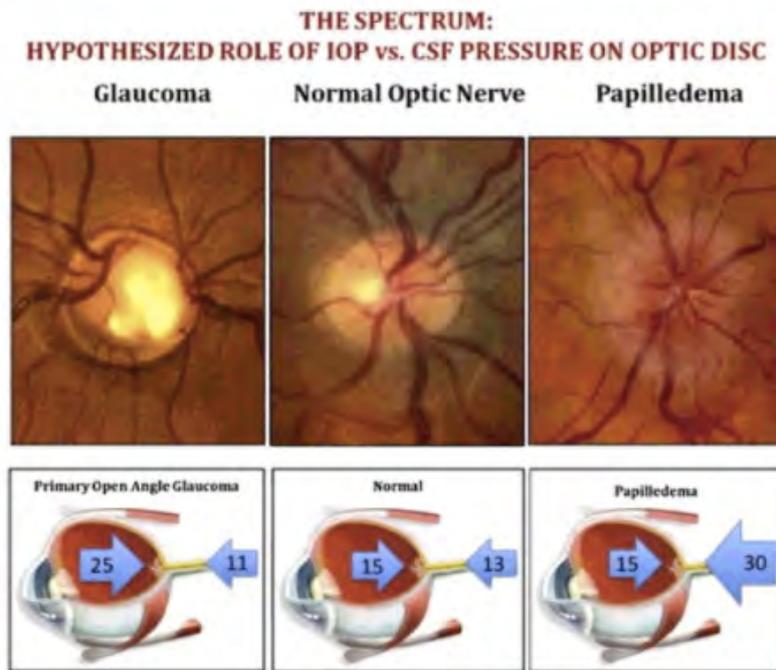


Figure 21 : Représentation schématique de la théorie du gradient de pression intralaminaires.

Il existe une interaction entre la PIO et la pression du LCR. Un changement pathologique de l'un de ces paramètres entraîne une atteinte de la TNO d'après Fleischman et al.(72)

Pour conclure, le rôle exact de la PIO dans la physiopathogénie du glaucome n'est pas clairement défini. La théorie biomécanique des modifications tissulaires et cellulaires permet d'expliquer les éléments cliniques et histologiques observés dans le glaucome. Cependant, aucune étude clinique in vivo ne permet d'observer ces phénomènes chez l'homme.

De nouvelles techniques d'imagerie permettront peut être de mieux comprendre ces mécanismes dans le futur.

La lame criblée est une zone de fragilité biomécanique. Une PIO trop élevée entraîne des forces de compression altérant les fibres nerveuses rétiniennes.

2. Théorie vasculaire :

Les dysfonctions vasculaires au niveau de la TNO seraient en cause dans la physiopathogénie de la neuropathie glaucomateuse.

Il est difficile de synthétiser les résultats des travaux scientifiques concernant le flux sanguin oculaire (FSO) car les auteurs utilisent des techniques différentes, mesurent différents aspects de la circulation, les patients ont des glaucomes différents (types et stades) et certains utilisent des tests de provocation et d'autres non.

Cependant, la majorité des études suggère que le FSO est diminué et la vasoréactivité réduite chez les patients glaucomateux.

a) Pression de perfusion oculaire

Comme nous l'avons expliqué précédemment, la pression de perfusion oculaire dépend de la pression artérielle (PA) et de la PIO (Figure 22, Figure 23).

Les auteurs rapportent une baisse de la pression de perfusion oculaire moyenne (PPm)(73,74), de la pression de perfusion oculaire diastolique (PPd)(48,73,75,76), et/ou de la pression de perfusion oculaire systolique (PPs)(73) associées au glaucome.

La faible PPd semble être un facteur de risque de la neuropathie glaucomateuse et notamment chez les patients avec une hypertension artérielle (HTA) traitée.

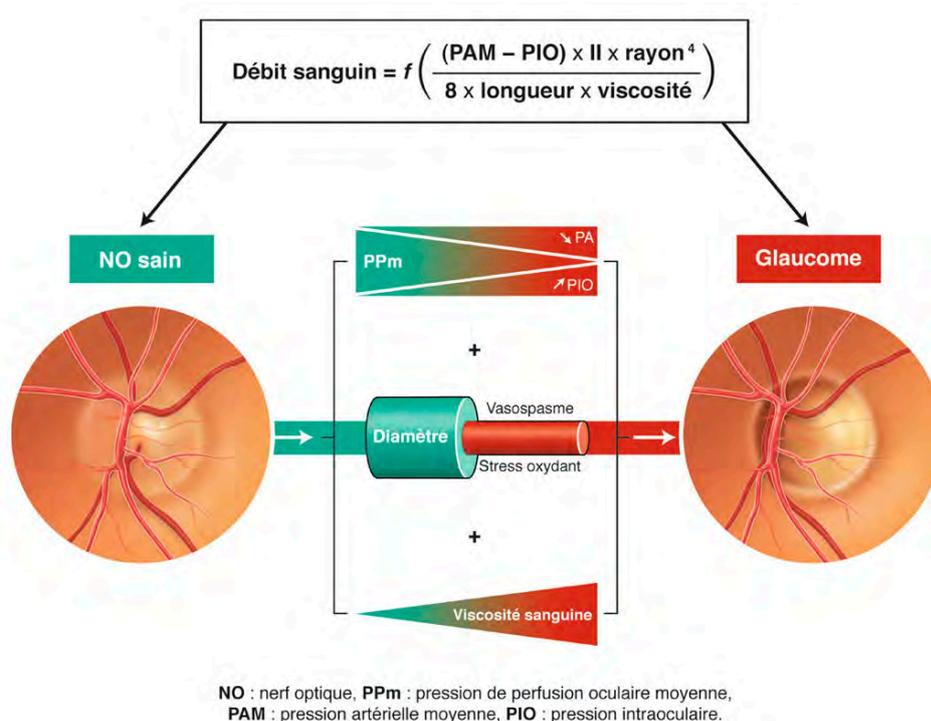


Figure 22 : Facteurs vasculaires du glaucome (d'après Chiquet et al. (77))

b) *Flux sanguin oculaire (FSO):*

(1) Au niveau de l'artère ophtalmique :

Les études en imagerie doppler couleur permettent de mesurer la vitesse au sein de l'artère ophtalmique et l'index de résistance.

En 1997, Kaiser et al.(78) ont montré une diminution de la vitesse au sein de l'artère ophtalmique et une augmentation de l'index de résistance chez les patients glaucomateux, et cela était encore plus marqué chez les patients présentant une réduction nocturne de la PA (over-dipper). En 2012, ces résultats ont été confirmés (79) et il a été constaté que ces deux paramètres vasculaires étaient des facteurs prédictifs de progression du glaucome et de dégradation du champ visuel.

(2) Au niveau choroïdien :

Le flux sanguin choroïdien est mesuré par fluxmétrie laser Doppler (LDF= laser Doppler Flowmetry). Chez les glaucomateux, le flux sanguin choroïdien est diminué de 30% au niveau maculaire par rapport aux patients sains (80). De plus la capacité de régulation du flux sanguin est altérée et ce, d'autant plus, chez les patients ayant une dysrégulation systémique comme dans le Syndrome de Raynaud (81).

(3) Au niveau de la tête du nerf optique :

Le flux sanguin mesuré au niveau de la tête du nerf optique est également diminué dans 30% des cas (82). Il semblerait qu'il existe des anomalies précoces de la vascularisation du nerf optique puisque que le flux sanguin de la TNO est diminué chez les patients suspects de glaucome (83).

De plus, on retrouve une altération de l'autorégulation du flux sanguin de la TNO après stimulation lumineuse intermittente (flicker) à la phase précoce du glaucome (84). L'atteinte du couplage neurovasculaire serait donc un élément précoce du développement de la neuropathie glaucomateuse.

La diminution du flux sanguin serait donc un facteur de survenue et de progression du glaucome, puisqu'il existe des relations entre l'atteinte vasculaire et le rapport C/D, et les déficits périmétriques.

Une diminution du flux sanguin de la tête du nerf optique est également associée à la dysrégulation vasculaire digitale du Syndrome de Raynaud. Les tests de provocation à l'eau froide, chez des patients glaucomateux sans vasospasme, semblent aussi retrouver une atteinte du système de régulation vasculaire (81).

Les patients glaucomateux hypertendus ont un flux sanguin de la TNO plus élevé, mais ils souffrent plus de dysrégulation du flux sanguin (85,86). Ainsi la relation entre HTA et glaucome est controversée. Chez un jeune hypertendu avec un réseau vasculaire conservé, l'HTA pourrait avoir un rôle protecteur en augmentant la pression de perfusion ; alors, qu'à contrario, chez un sujet âgé hypertendu avec des altérations vasculaires (artériosclérose, augmentation des résistances) la dysrégulation du flux serait un facteur de risque de glaucome.

(4) Au niveau de la rétine :

Bien que certaines études soient contradictoires, il semble que le flux sanguin rétinien mesuré en vidéo angiographie soit également diminué chez les patients glaucomateux. C'est surtout une grande variabilité dans le temps de ce flux sanguin qui serait un facteur de risque de glaucome (87).

On retrouve également une réduction de la vasoréactivité rétinienne, avec une augmentation de la vasoconstriction capillaire et donc une augmentation des résistances (88). Il existerait des micro-irrégularités des branches de l'artère centrale de la rétine observées à l'aide d'un analyseur de vaisseaux rétiniens (RVA retinal vessel analyser) ainsi qu'une diminution du calibre des artéioles (89). Ces phénomènes seraient dus à une dysfonction endothéliale.

c) *Fonction endothéliale :*

Un syndrome vasospastique de Raynaud est retrouvé dans 25% des glaucomes chroniques avec hypertension (90) et dans 50 % des cas de glaucome à pression normale (GPN) (91). De plus, la vasodilatation systémique au niveau de l'avant-bras est significativement plus faible chez les glaucomateux. Cela serait dû à une dysfonction endothéliale secondaire à un excès d'endothéline 1 qui favorise la vasoconstriction.

d) *Baisse du flux sanguin oculaire cause ou conséquence ?*

Les travaux scientifiques confirment qu'il existe une baisse du flux sanguin oculaire (FSO) dans le glaucome et spécialement au niveau de la choroïde et de la TNO. Cependant, la baisse du FSO serait-elle simplement une conséquence de la maladie (par augmentation de la PIO ou due à la neuropathie elle-même), ou serait-elle un facteur précoce de survenue et d'aggravation du glaucome ?

Il va sans dire que l'augmentation de la PIO seule peut induire, par définition, une baisse de la pression de perfusion puisque $PPm = PAM - PIO$. De plus, dans les tissus atrophiques, comme la neuropathie glaucomateuse, il est classique de retrouver une raréfaction du nombre de vaisseaux et par conséquent une diminution du flux sanguin. Mais, cela ne suffit pas à penser que la réduction du FSO est secondaire.

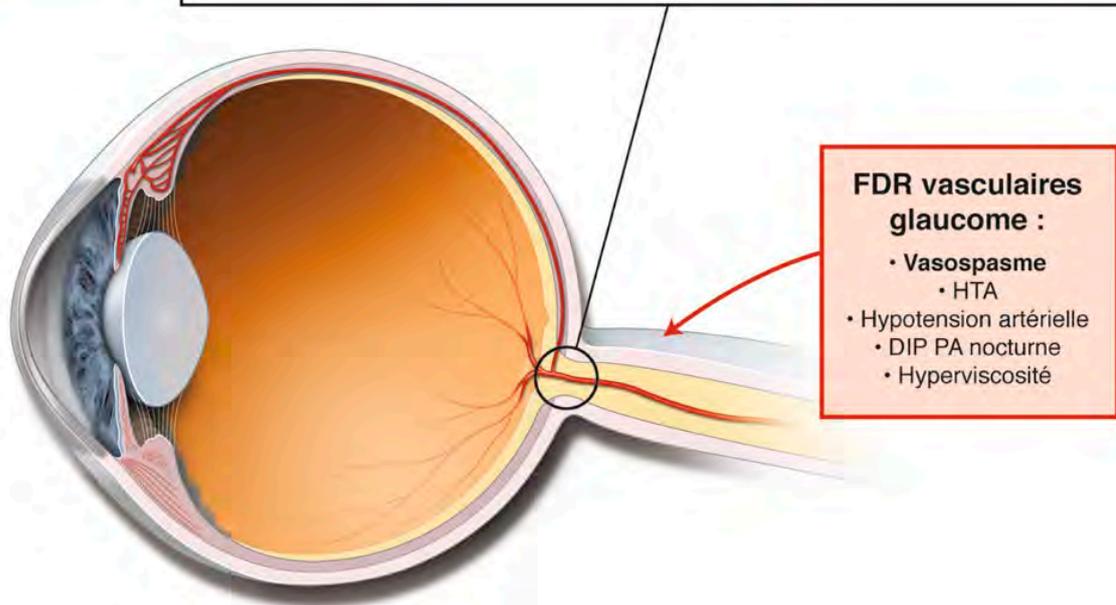
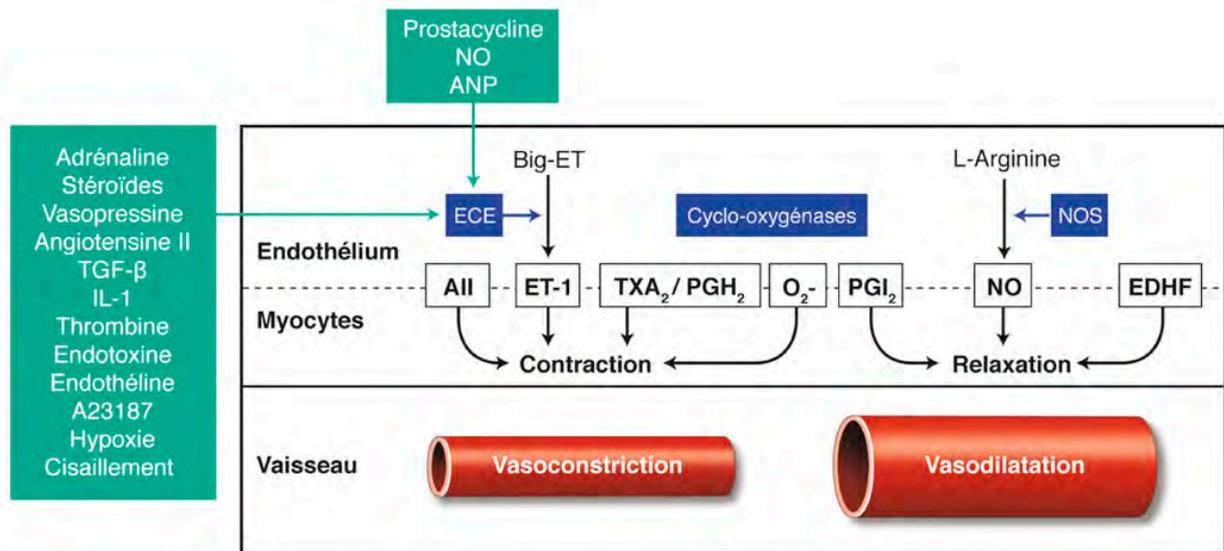
Premièrement, la baisse du flux sanguin n'est pas confinée à l'œil car il existe une dysrégulation périphérique associée, même sans maladie de Raynaud.

Deuxièmement, la baisse du FSO peut précéder l'atteinte structurale du nerf optique chez les patients suspects de glaucome (92).

Troisièmement, la baisse du FSO ne peut pas seulement être due à une augmentation de la PIO puisqu'elle est plus importante dans le GPN que dans le glaucome avec hypertension oculaire.

Enfin, des neuropathies optiques « glaucome-like » ont été produites expérimentalement chez l'animal par injection péri-neuronale d'endothéline-1 (92).

Toutes ces observations confirment que la baisse du FSO est une cause primaire du développement de la maladie glaucomateuse et non une simple conséquence.



All : angiotensine II, ET-1 : endothéline 1, TXA₂ : thromboxane A2, O₂⁻ : ion superoxyde, NO : oxyde nitrique, EDHF : facteur relaxant dérivé de l'endothélium, PGH₂ : prostaglandine H₂, ANP : atrial natriuretic peptide, TGF : transforming growth factor, IL-1 : interleukine 1.

Figure 23 : Caractéristiques vasculaires du glaucome : perte de l'autorégulation et diminution de la PPM (d'après Chiquet et al. (77)).

La baisse du flux sanguin et la dysrégulation vasculaire oculaire sont des facteurs de risque de développement du glaucome et non une simple conséquence.

D. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de glaucome associe une atteinte fonctionnelle mesurée par l'examen du champ visuel et une atteinte structurale de la papille et des fibres nerveuses rétiniennes évaluée par la clinique et surtout par des examens d'imagerie devenus indispensables dans la pratique quotidienne.

1. Pression intraoculaire :

Bien que l'augmentation de la pression intraoculaire ne soit pas un critère diagnostique du glaucome, la mesure de la PIO reste une étape essentielle. En effet, l'hypertonie oculaire est un facteur de risque important de développement et de progression du glaucome. De plus, c'est actuellement le seul facteur « corrigé » et toutes les thérapeutiques tentent d'obtenir et de maintenir une « pression cible » (en deçà de laquelle le glaucome en principe n'évolue plus pour un individu donné) afin d'éviter la conversion vers un glaucome ou de limiter sa progression.

La PIO physiologique est estimée entre 15 et 16mmHg \pm 3 chez l'adulte sain (93,94).

Un tonomètre est utilisé pour mesurer la PIO. La tonométrie est basée sur les relations entre la PIO et la force nécessaire pour déformer la convexité naturelle de la cornée.

La technique de référence pour la mesure de la PIO reste le tonomètre à aplanation de Goldman monté sur une lampe à fente (95). Un cône est relié par une tige à un ressort exerçant une force capable d'aplanir la surface de la cornée. Certaines conditions de mesure doivent être respectées, ainsi que la bonne installation du patient pour obtenir une mesure fiable (36,95).

Le tonomètre non-contact à air pulsé semble être un bon outil de dépistage de l'hypertonie oculaire mais est moins fiable. Il n'est donc pas recommandé dans le suivi des patients glaucomateux (96).

L'évaluation de l'épaisseur cornéenne par pachymétrie est indispensable avant toute mesure de PIO, quelle que soit la technique utilisée, car c'est le paramètre influençant le plus la mesure. En fonction de l'épaisseur cornéenne, la PIO peut être sous ou sur-estimée (97).

La mesure de la PIO au tonomètre de Goldmann est une étape obligatoire de l'examen de tout glaucomateux. Elle permet d'évaluer l'efficacité de nos traitements.

2. Gonioscopie et analyse du segment antérieur :

L'analyse du segment antérieur et la gonioscopie sont indispensables à l'examen de tout glaucomateux.

Les éléments importants, afin de caractériser le glaucome, sont l'évaluation de la profondeur de la chambre antérieure et l'ouverture de l'angle iridocornéen.

La **profondeur de la chambre antérieure** en périphérie peut être évaluée simplement et rapidement par le test de Van Herrick (98). Ce test s'effectue à la lampe à fente en estimant la profondeur de la chambre antérieure au limbe par rapport à l'épaisseur de la cornée, en fente fine. Si la profondeur de la chambre antérieure est évaluée à moins de 50% de l'épaisseur cornéenne alors il existe un risque de fermeture de l'angle iridocornéen (Figure 24).

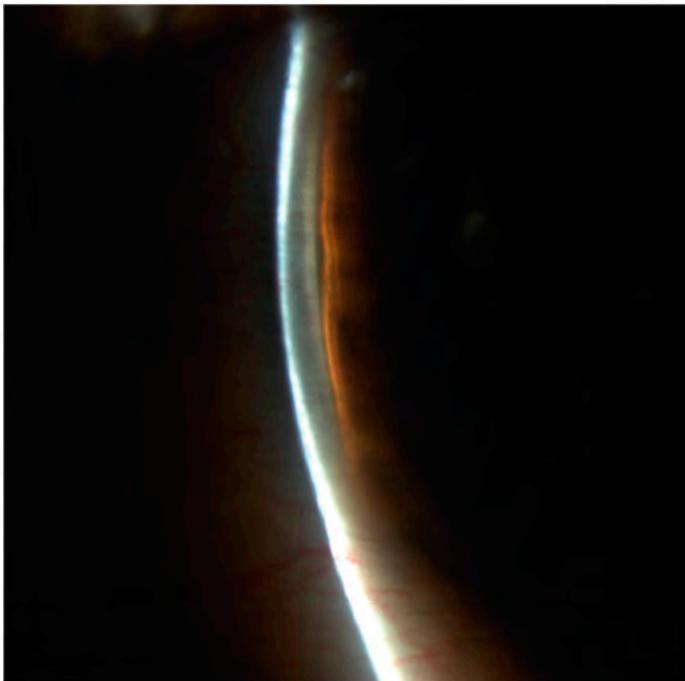


Figure 24 : Test de Van Herick.

La fente lumineuse fine est projetée au niveau de la cornée périphérique, proche du limbe. Ici, le patient présente une chambre antérieure étroite (d'après le rapport de la SFO (99)).

L'**angle iridocornéen** est une structure importante à analyser puisqu'il est le siège de l'excrétion de l'humeur aqueuse via le trabéculum. La gonioscopie doit être réalisée de façon systématique au moment du diagnostic et répétée puisque l'angle iridocornéen est une structure dynamique dont l'ouverture peut se modifier au cours du temps du fait de la mobilité de l'iris.

L'angle iridocornéen est formé par la réunion du limbe cornéoscléral, du corps ciliaire et de la racine de l'iris. Il est tapissé par le trabéculum, véritable membrane filtrante tendue de l'anneau de Schwalbe à l'éperon scléral. Le trabéculum est plaqué contre le canal de Schlemm et permet 80% de l'excrétion de l'humeur aqueuse.

La gonioscopie est réalisée grâce à un verre de contact posé sur la cornée. Elle peut être directe (verre de Koeppé) ou indirecte (verre de Goldmann, verre à 3 miroirs) et même dynamique (pression antéro-postérieure exercée sur la cornée avec un verre à 4 miroirs pour différencier une apposition irienne réversible d'une synéchie antérieure irréversible).

L'angle iridocornéen est composé, d'avant en arrière de : l'anneau de Schwalbe (translucide) ; du trabéculum (dont la partie postérieure est plus ou moins pigmentée) ; de l'éperon scléral (bande blanche nacrée) ; de la bande ciliaire (marron ou rose) et de la racine de l'iris (partie mobile)(Figure 25).

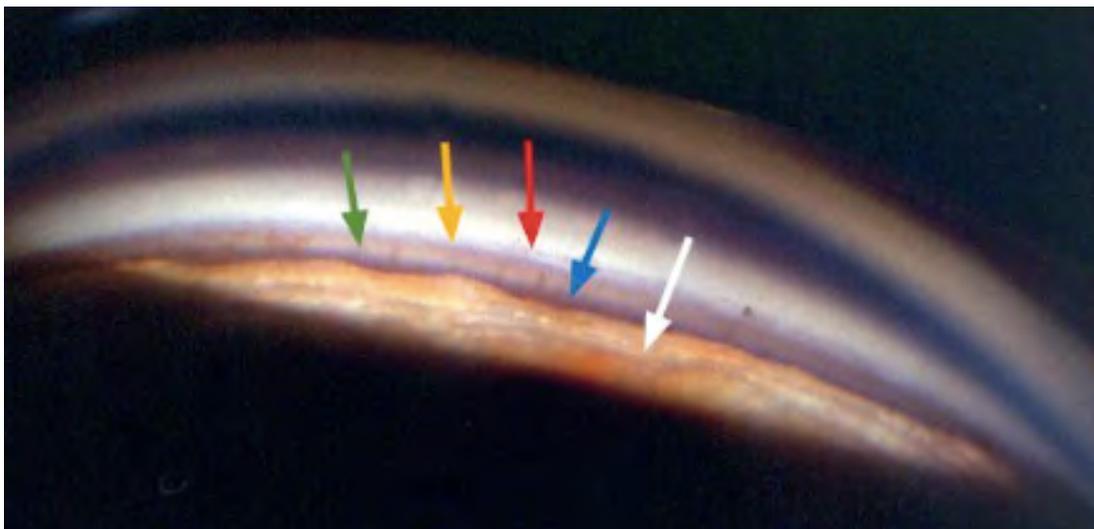


Figure 25 : Gonioscopie. Visualisation de l'anneau de Schwalbe (flèche rouge), du trabéculum (flèche jaune), de l'éperon scléral (flèche verte), de la bande ciliaire (flèche bleue) et de la racine de l'iris (flèche blanche) (d'après P Hamard (100))

Il existe plusieurs classifications permettant d'évaluer le **degré d'ouverture** de l'angle iridocornéen, la plus utilisée est celle de Shaffer (Tableau 1).

Classification	Structures visibles	Degré d'ouverture
Grade 4	Jusqu'à la bande ciliaire	35-45°
Grade 3	Jusqu'à l'éperon scléral	20-35°
Grade 2	Jusqu'au trabéculum	20°
Grade 1	Jusqu'à l'anneau de Schwalbe	≤ 10°
Grade 0	Aucune	0°

Tableau 1 : Classification de Shaffer : degré d'ouverture de l'angle iridocornéen.

La **pigmentation de l'angle iridocornéen** doit être évaluée afin de reconnaître un éventuel syndrome de dispersion pigmentaire, une pseudoexfoliation capsulaire, une tumeur, ou une cicatrice de laser. La classification de Scheie permet de coter son intensité de 1 à 4.

L'encombrement trabéculaire doit être recherché afin de ne pas méconnaître une cause de résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Il faut s'attacher à rechercher des synéchies antérieures, du matériel pseudoexfoliatif, des néovaisseaux, ou encore une microémulsion de silicone.

Enfin, le **niveau d'insertion de l'iris** et la **forme de la périphérie irienne** sont importants à évaluer. On peut, en effet, diagnostiquer une conformation en iris plateau ou encore suspecter un masse rétro-irienne en cas de convexité localisée de l'iris.

Il est donc indispensable de réaliser une gonioscopie à tout patient hypertone ou glaucomateux afin de connaître au mieux la nature du glaucome pour une meilleure prise en charge. Parfois, l'examen clinique peut être complété par une imagerie de l'angle par UBM (biomicroscopie ultrasonore) ou OCT du segment antérieur pour une analyse plus quantitative et une visualisation des structures rétro-iriennes.

L'évaluation de la profondeur de la chambre antérieure et la gonioscopie doivent être répétées dans le temps.

3. Atteinte structurale : analyse de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétinienne :

a) Clinique : examen biomicroscopique

L'examen du fond d'œil direct ou indirect à la lampe à fente se fait préférentiellement pupille dilatée si la configuration de l'angle iridocornéen le permet (Tableau 2).

On analyse tout d'abord la **taille du disque optique** en projetant la fente lumineuse verticalement à côté de la papille et en ajustant la hauteur avec la molette du vernier. La valeur lue doit être corrigée par un coefficient de magnification dépendant de la puissance de la lentille utilisée.

Dans l'étude de Jonas et Gusek (101), le diamètre vertical moyen était de $1,92 \pm 0,29$ mm et le diamètre horizontal moyen de $1,76 \pm 0,31$ mm. En pratique, on considère une petite papille lorsque le diamètre vertical est $\leq 1,5$ mm et une grande papille quand il est $\geq 2,2$ mm.

L'excavation de la tête du nerf optique est évaluée en pratique grâce au rapport cup/disc comme vu précédemment. Dans le suivi du glaucome, on retient le rapport C/D vertical car l'excavation glaucomateuse progresse plus rapidement verticalement qu'horizontalement. Le rapport C/D doit être évalué en fonction de la taille du disque optique puisqu'un rapport C/D à 0,8 peut être physiologique pour une grande papille et qu'une petite papille glaucomateuse peut ne pas être excavée. L'examen doit être bilatéral et comparatif car une asymétrie d'excavation est souvent évocatrice de glaucome.

La progression de l'excavation s'accompagne d'un **rejet nasal des vaisseaux émergents**.

La présence d'un vaisseau circum-linéaire (vaisseau inconstant longeant très précisément le rebord interne de l'anneau rétinien) peut être un élément de repérage important pour le suivi du glaucome puisqu'en cas de progression de l'excavation, on observera une **exclusion du vaisseau circum-linéaire** qui quittera le rebord de l'anneau neurorétinien.

En cas de grande excavation chez un patient glaucomateux, la **lame criblée sera plus visible** avec des pores plus larges au fond d'œil.

L'anneau neurorétinien doit également être l'objet d'un examen précis. Le respect de la règle ISNT sera plutôt en faveur d'une excavation physiologique. La régularité du

versant interne de l'anneau neurorétinien doit être vérifiée. On recherche un amincissement ou une **encoche** signant la pathologie glaucomateuse (Figure 26).

La découverte d'une **hémorragie papillaire** est un signe majeur d'alerte. C'est un bon indicateur de progression et de rapidité de progression du glaucome, et un signe prédictif de la conversion hypertension oculaire en glaucome (102,103) (Figure 26).

Chez les glaucomateux, les zones d'**atrophie péripapillaire** α et β sont significativement plus larges et la zone β est plus significativement retrouvée que chez le sujet sain (14).

La **perte des fibres nerveuses rétiniennes** est difficile à observer au biomicroscope.

L'utilisation d'un filtre anérythre permet une meilleure visualisation. Les déficits sont plus fréquemment observés en temporal supérieur et inférieur sous l'aspect d'une rétine « peignée ». Les nouveaux appareils de rétinographie permettent de les repérer plus facilement (Figure 26).

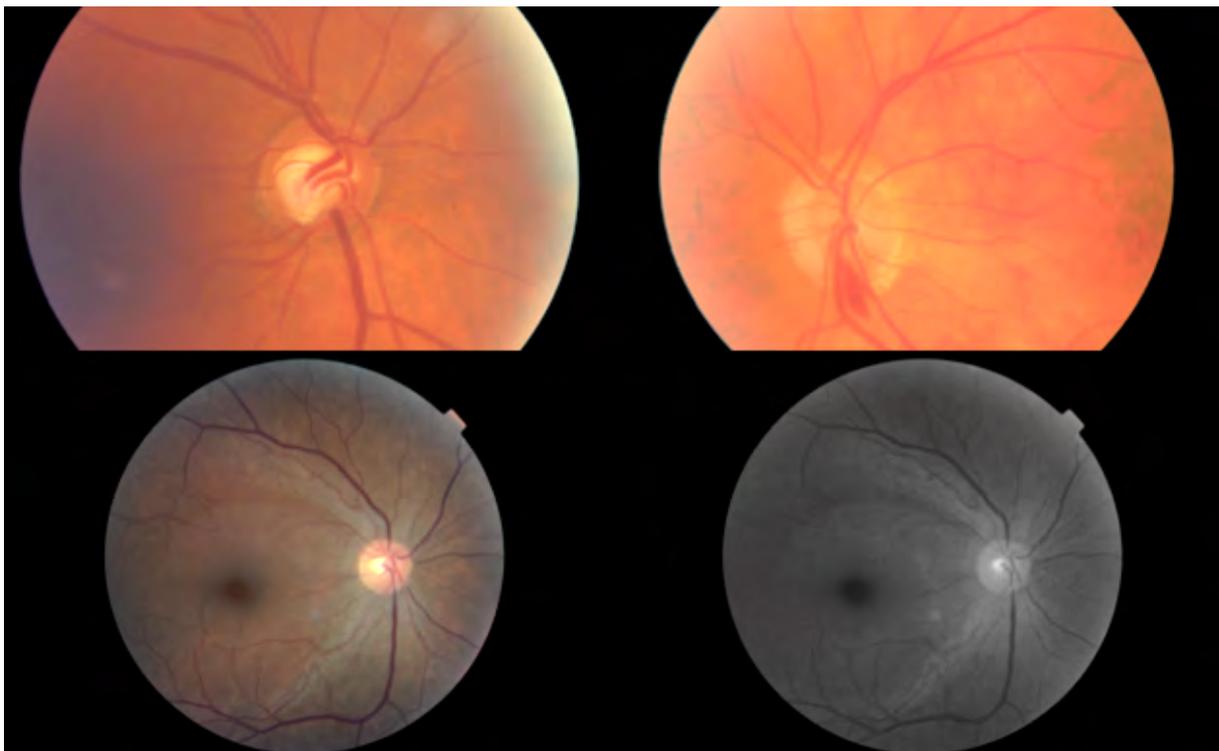


Figure 26 : Signes évocateurs de papille glaucomateuse.

A, encoche temporale inférieure. B, hémorragie papillaire. C, déficits fasciculaires supéro et inféro temporaux en rétinographie couleur et en cliché anérythre (clichés Fortoul).

Signes cliniques évocateurs de neuropathie optique glaucomateuse
Excavation dans une petite papille
Asymétrie des excavations
Non respect de la règle ISNT
Encoche ou rupture de l'anneau neurorétinien
Exclusion d'un vaisseau circum-linéaire
Hémorragie papillaire ou parapapillaire
Déficit localisé des fibres nerveuses rétiniennes

Tableau 2 : Signes cliniques évocateurs de neuropathie optique glaucomateuse.

b) *Paraclinique : imagerie OCT*

L'imagerie en OCT spectral domain (OCT-SD), permettant une analyse quantitative et objective de l'atteinte structurale, s'est imposée depuis quelques années comme un outil indispensable pour la prise en charge du glaucome à tous les stades de la maladie.

L'analyse structurale en OCT-SD repose sur l'analyse conjointe de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL= Retinal Nerve Fibre Layer), du complexe cellulaire ganglionnaire maculaire (GCL= retinal Ganglion Cell Layer) et des paramètres morphologiques de la TNO. Il existe une très bonne reproductibilité des mesures. De nombreux appareils existent sur le marché avec chacun leur propre programme d'analyse et leurs normes, ce qui interdit la comparaison des résultats entre eux pour un même patient.

L'examen de la couche des fibres nerveuses rétiniennes permet d'obtenir des valeurs d'épaisseur globale et par quadrant, exprimés en μm . L'analyse est faite au niveau d'un cercle peripapillaire de 3,4 à 3,46 mm de diamètre selon les appareils. Dans le glaucome, l'amincissement est le plus fréquent au niveau des quadrants supérieurs et inférieurs et de la zone temporale inférieure (zone de fragilité maculaire). Une carte des épaisseurs en code couleur, permet également de repérer les déficits au-delà du cercle péripapillaire.

C'est un examen essentiel pour le suivi de la progression des glaucomes, aussi bien au stade pré-périmétrique, qu'au stade avancé où l'examen du champ visuel n'est plus réalisable (Figure 27).

Plusieurs **paramètres morphologiques de la TNO** peuvent être évalués. Les principaux sont le rapport C/D moyen, le rapport C/D vertical, l'aire de l'anneau neurorétinien, l'aire du disque et le volume de l'excavation (104) (Figure 27).

Plus récemment, en 2013, le BMO-MRW (Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width) correspondant à l'épaisseur de l'anneau neurorétinien la plus faible entre la terminaison de la membrane de Bruch et la limitante interne, a été retrouvé comme un nouveau marqueur dans la détection et la progression du glaucome (105).

L'analyse du complexe cellulaire ganglionnaire maculaire est possible grâce à l'excellente résolution axiale des OCT-SD, de l'ordre de 3 à 7 μ m permettant une segmentation plus précise, quasi-histologique des couches rétinienne.

Le GCL est composé de la couche des fibres nerveuses, des cellules ganglionnaires et de la plexiforme interne. L'intérêt de l'analyse du GCL repose sur plusieurs avantages anatomiques, physiologiques et techniques. En effet, la densité des cellules ganglionnaires est élevée au niveau maculaire (50% des cellules ganglionnaires rétinienne). De plus, il existe moins de variations anatomiques de la structure maculaire que de la papille. Enfin, la qualité d'acquisition en OCT est facilitée par une fixation centrale du patient.

Il semble que l'atteinte de l'épaisseur du GCL soit plus précoce que celle de l'épaisseur du RNFL ce qui fait de l'analyse du GCL un outil puissant pour les stades débutants de glaucome. De plus, lorsque la papille est difficilement évaluable (dysversion, drusen), l'analyse maculaire peut être utile (Figure 28).

Date de naissance: 08/10/1941
 Sexe: Féminin
 Technicien : HCL Croix Rousse,

Heure de l'examen: 16:33 16:38
 Numéro de série: 5000-6341 5000-6341
 Puissance du signal: 9/10 9/10

RNFL et ONH :Optic Disc Cube 200x200

OD ● ● OS

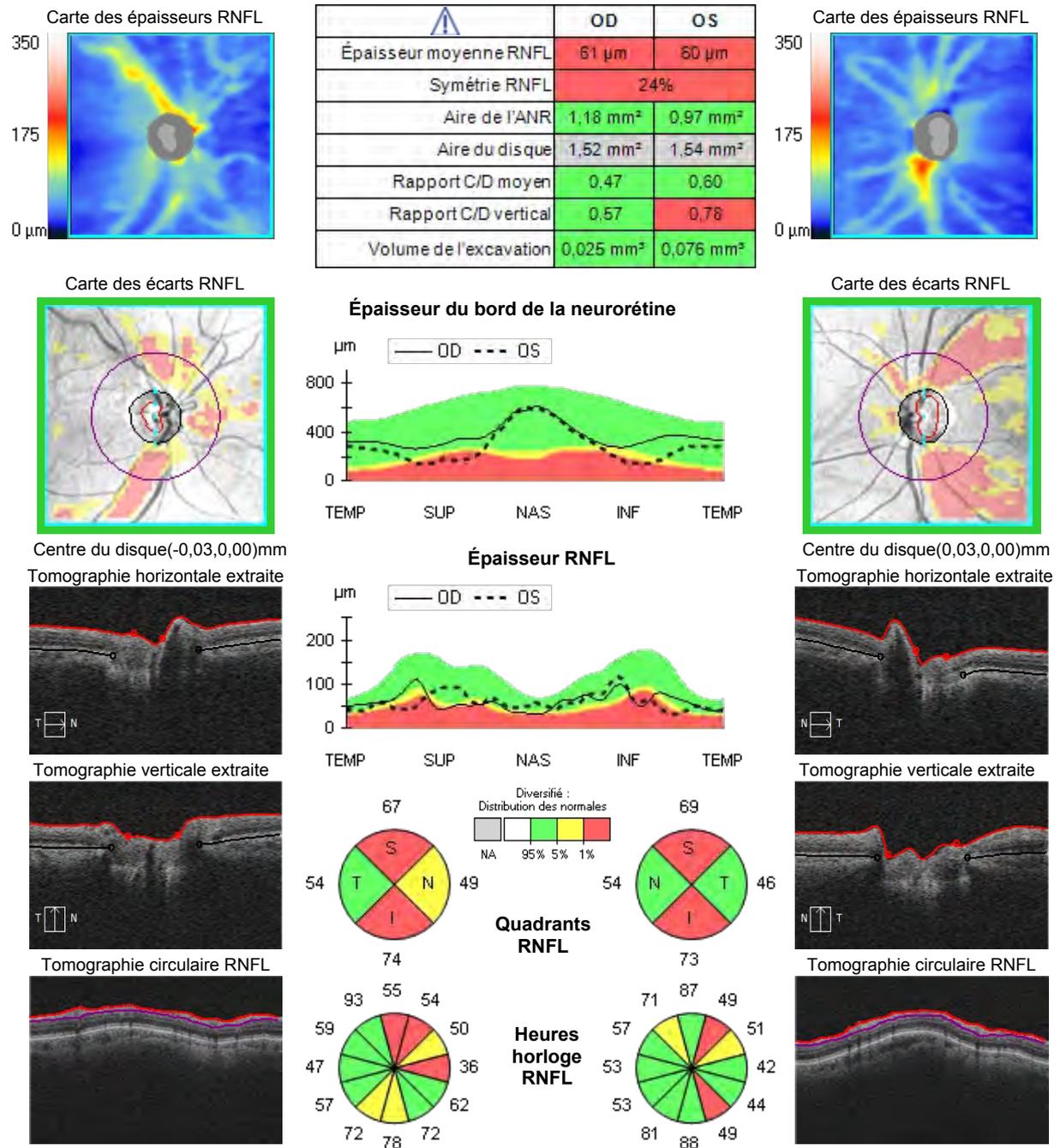


Figure 27 : Relevé RNFL et ONH du Cirrus OCT-SD (Carl Zeiss Meditec, Etats Unis).

Analyse des fibres nerveuses rétiniennes et des paramètres morphologiques du disque optique montrant une atteinte supérieure et inférieure bilatérale chez un patient glaucomateux.

Date de naissance: 08/10/1941 Heure de l'examen: 15:04 15:07
 Sexe: Féminin Numéro de série: 4000-3813 4000-3813
 Technicien : HCL Croix Rousse, Puissance du signal: 6/10 5/10

Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128

OD ● | ● OS

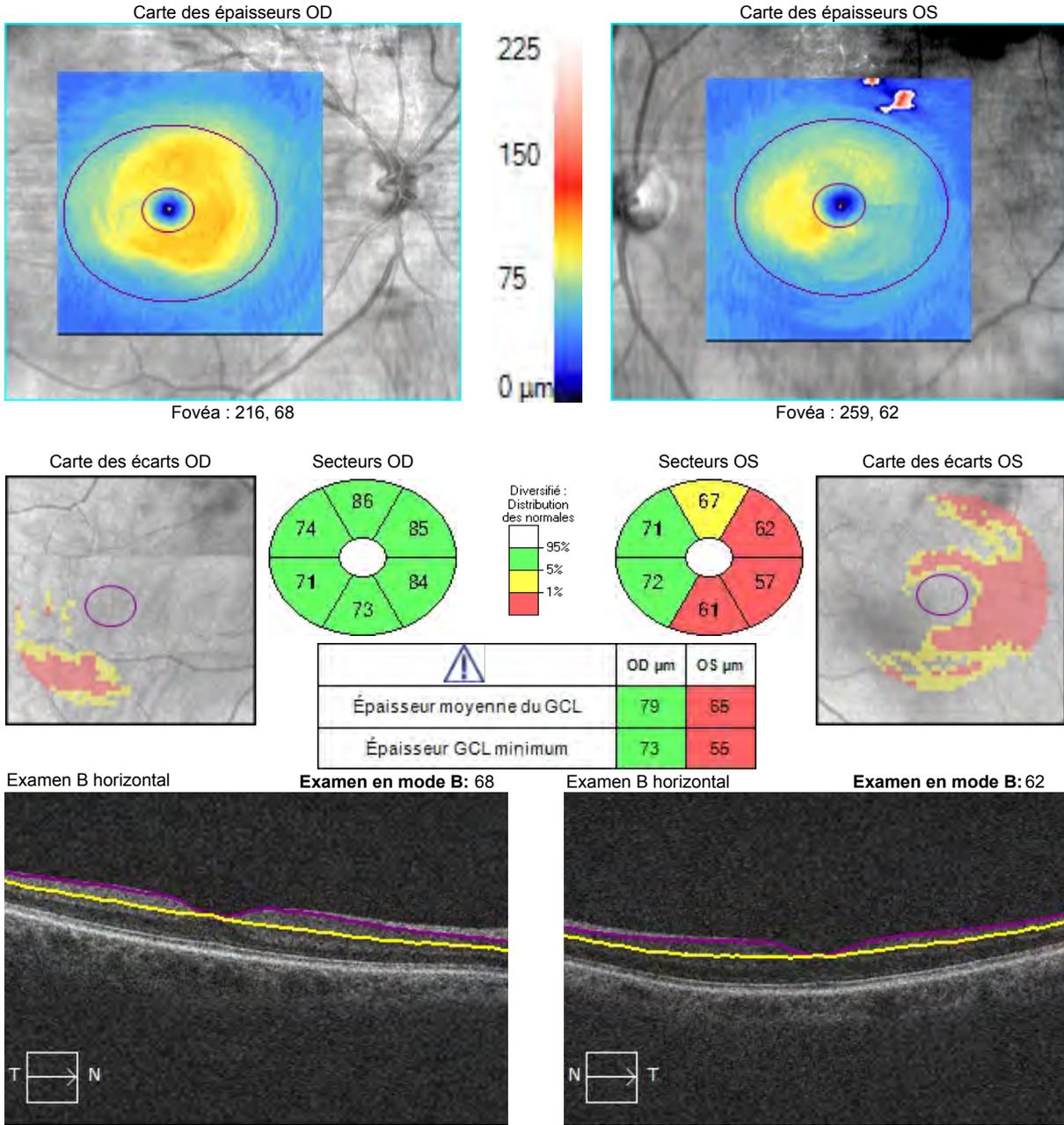


Figure 28 : Relevé GCL du Cirrus OCT-SD(Carl Zeiss Meditec, Etats Unis).

Analyse des cellules ganglionnaires montrant une atteinte temporelle inférieure de l'œil gauche chez un patient glaucomateux.

Tous ces paramètres de mesure peuvent être suivis dans le temps et comparés aujourd'hui grâce à des programmes d'analyse de progression du glaucome propres à chaque firme.

Des programmes d'analyse combinée structure et fonction, superposant les atteintes structurales OCT et les déficits campimétriques permettent également aujourd'hui de faire des relations entre les 2 atteintes (Figure 29).

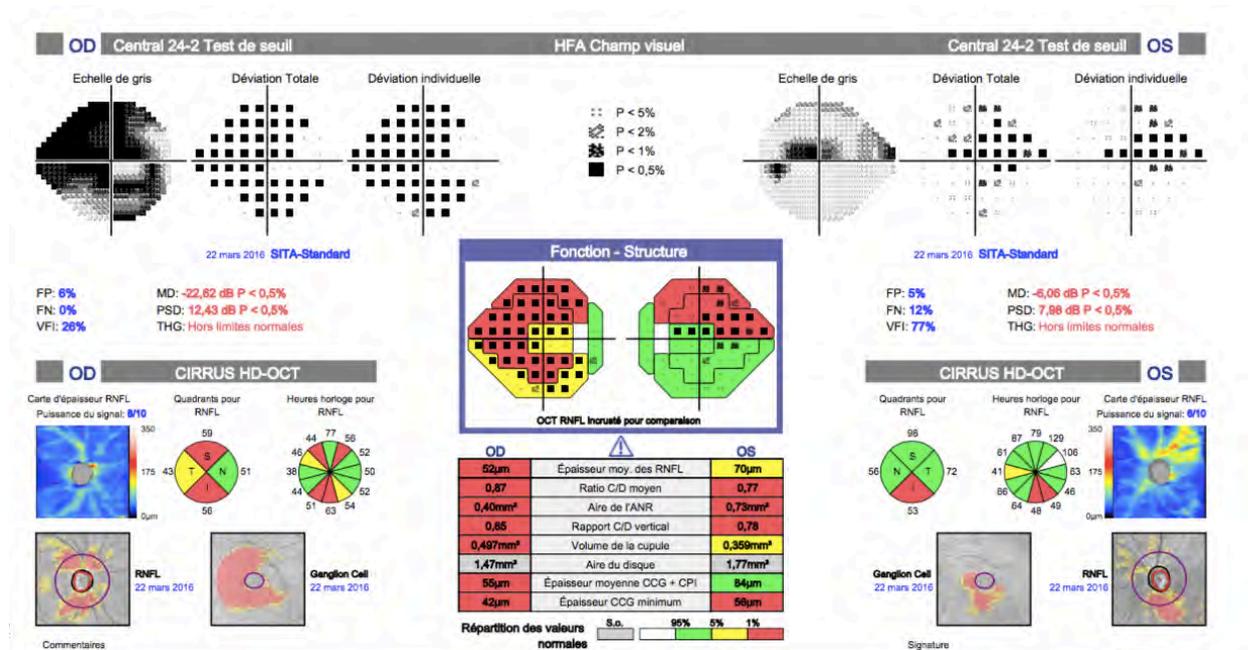


Figure 29 : Rapport combiné (Carl Zeiss Meditec, Etats Unis) champs visuel 24/2 et OCT du complexe cellulaire ganglionnaire.

L'analyse clinique de la papille et l'OCT sont indispensables pour l'évaluation des paramètres structuraux du glaucome.

4. Atteinte fonctionnelle :

L'étude du champ visuel est indispensable au diagnostic de glaucome, et encore plus pour le suivi de la progression de la maladie.

La périmétrie statique automatisée devra être préférée dans la prise en charge du glaucome. En effet, la périmétrie cinétique de Goldmann n'est pas adaptée pour la détection des petits déficits et des petits scotomes paracentraux surtout si ils sont relatifs. Elle est seulement utile dans les stades avancés de glaucome lorsque la périmétrie automatique ne peut plus être réalisée.

La périmétrie automatisée standard consiste à analyser la sensibilité lumineuse différentielle de points répartis dans le champ visuel.

On réalise en général des tests de 30° ou 24° centraux et des 10° centraux.

La vérification de la qualité de la réalisation de l'examen est fondamentale avant toute interprétation.

Différents types d'atteintes du champ visuel peuvent être retrouvés dans le glaucome (Figure 30):

-un **déficit diffus** est parfois retrouvé dans le glaucome débutant avec forte hypertension et est susceptible de régresser après traitement ;

-le **ressaut nasal** est un signe fréquent dans les glaucomes débutants, il est situé à la limite des 30° centraux dans un hémichamp du côté nasal ;

-un **scotome paracentral** isolé, situé entre 1° et 10° du point de fixation, peut aussi être un signe précurseur de l'atteinte fonctionnelle ;

-le **scotome arciforme** ou scotome de Bjerrum correspond à un déficit fasciculaire complet. Il s'agit d'une atteinte périphérique d'un hémichamp se prolongeant secondairement vers le point de fixation réalisant un arc ou en « éventail » ;

-un **déficit avancé** du champ visuel peut être retrouvé. Il correspond à un scotome de l'ensemble du champ visuel avec une relative préservation de la région centrale et de la région temporale. La réalisation d'un champ visuel de 10° centraux est recommandé pour le suivi de la progression à ce stade avancé de glaucome ;

-enfin, il existe des **champs visuels « agoniques »** avec un déficit quasi total de la vision centrale laissant un champ de vision « tubulaire ». Dans ces cas, on doit s'attacher à chercher les modifications du seuil fovéolaire et une baisse de l'acuité visuelle.

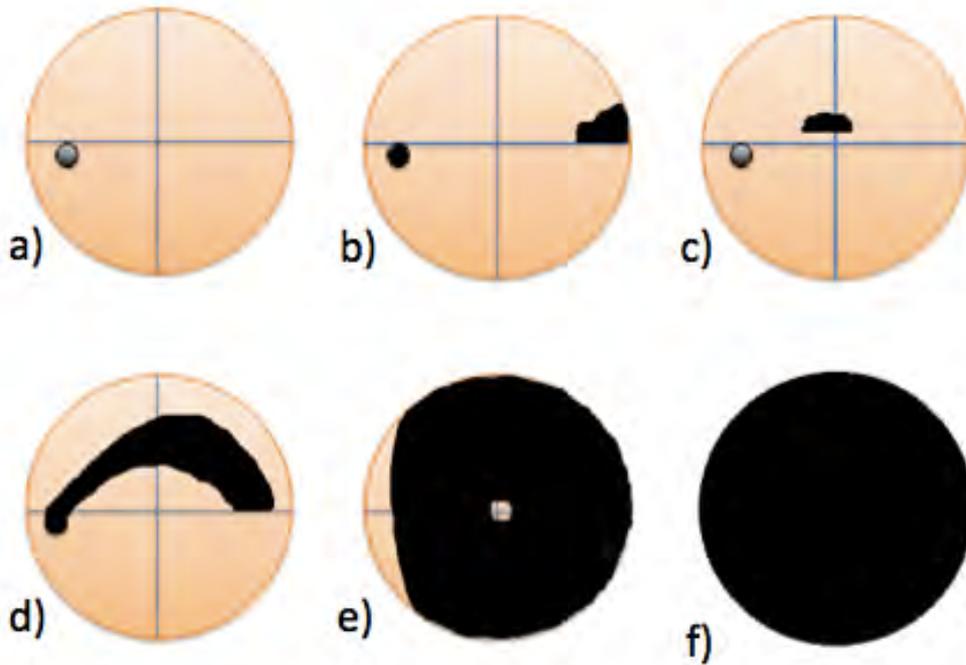


Figure 30 : Atteintes du champ visuel dans le glaucome.

a) normal ;b) ressaut nasal ;c) scotome paracentral ;d) scotome arciforme ;e) déficit avancé ;f) champ visuel agonique (Sallit).

Le seuil de sensibilité rétinienne de chaque point du champ visuel testé est chiffré en décibels par la périmétrie automatisée standard. Cela permet une quantification et une évaluation mathématique du champ visuel permettant un suivi quantitatif de la progression des déficits.

Des indices globaux de suivi ont été définis. Les plus fréquemment utilisés sont les suivants (Figure 31):

-la **déviati on moyenne** (mean deviation=MD avec Humphrey et mean defect=MD avec Octopus) est la différence entre la sensibilité rétinienne globale du champ visuel normale pour l'âge et celle du patient. Ce déficit diffus est observé dans les glaucomes mais aussi en cas de perte de transparence des milieux ;

-la **déviati on individuelle** (pattern standard deviation=PSD avec Humphrey et loss variance=LS avec Octopus) évalue la non-uniformité du champ visuel point par point pour le sujet lui-même. Cet indice permet de quantifier les scotomes. Il peut être normal en cas de déficit diffus ;

-l'**indice de champ visuel** (visual field index=VFI avec Humphrey) pondère les points anormaux en fonction de leur proximité avec le point de fixation central (plus un déficit

est central, plus il pèse sur le VFI). Il s'agit d'un indice de la fonction visuelle restante exprimé de 0 à 100%. Il est peu sensible aux troubles des milieux et représenterait la capacité visuelle réelle de l'œil. Il s'agit également d'un bon indice pour expliquer au patient l'atteinte du champ visuel en « pourcentage de vision restante » ;

-l'indice d'asymétrie d'hémi-champ visuel (glaucoma hemifield test=GHT) est un test comparant les régions supérieures et inférieures du champ visuel sur les appareils Humphrey. C'est un bon indice de glaucome débutant car à la phase initiale, parfois seul un hémichamp est atteint.

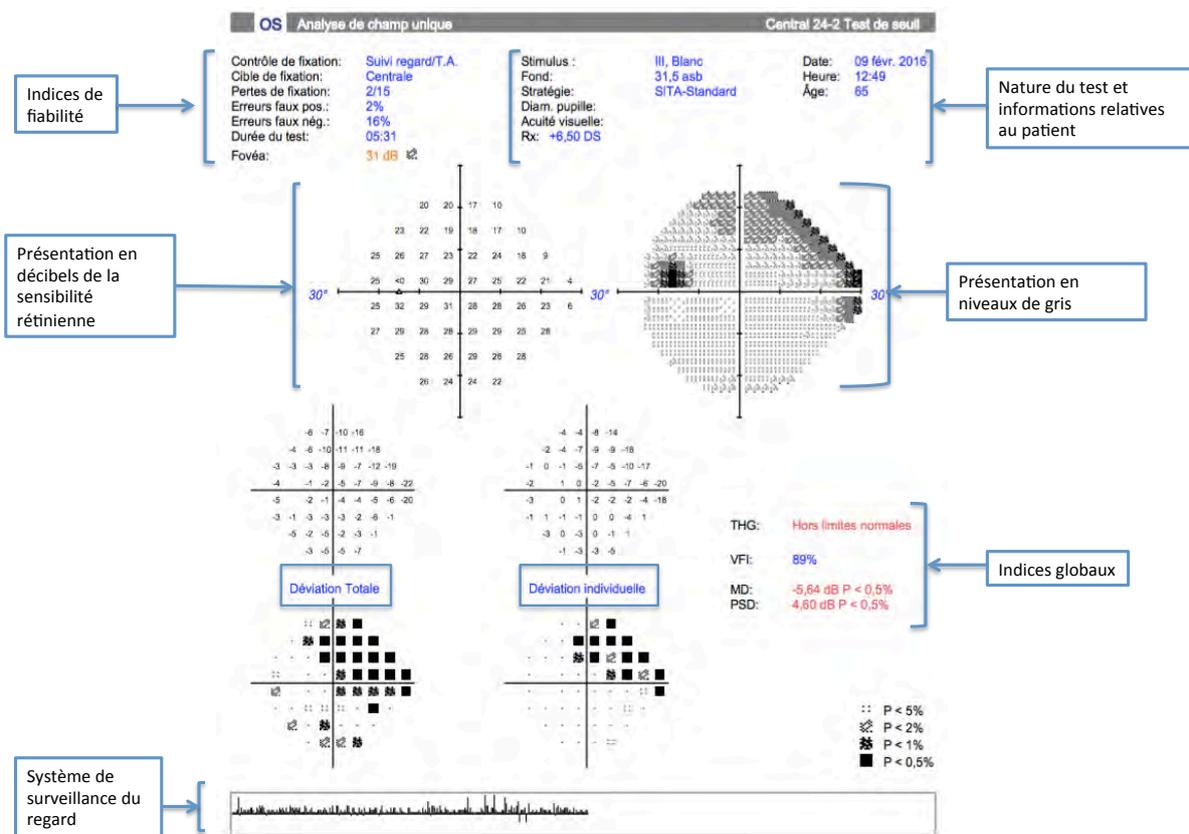


Figure 31 : Périmétrie de Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Etats Unis) d'un patient avec un glaucome débutant. Visualisation d'un scotome arciforme supérieure (Sallit).

Ces indices globaux permettent de classer les glaucomes selon la sévérité de l'atteinte fonctionnelle. En pratique, on utilise une classification simplifiée dérivée de la classification « Glaucoma Staging System » actualisé par R.P. Mills en 2006, basée sur l'examen du champ visuel de Humphrey (106)(Tableau 3).

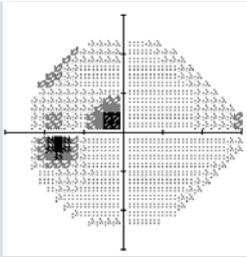
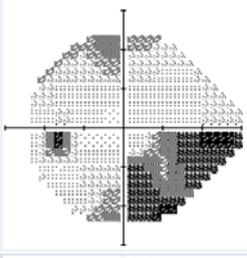
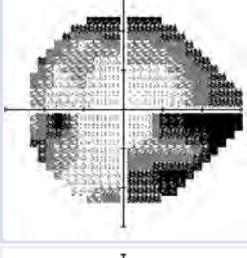
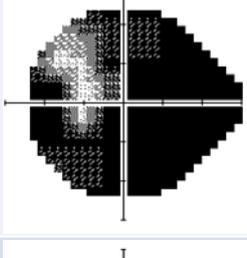
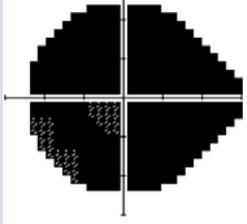
Stade du glaucome	Déviation moyenne	Champ visuel
Glaucome débutant	≤6 dB	
Glaucome modéré	6,01 dB à 12 dB	
Glaucome avancé	12,01 dB à 20 dB	
Glaucome sévère	> 20 dB	
Stade terminal/ cécité	Non applicable	

Tableau 3 : Stades périmétriques du glaucome (Sallit).

Le champ visuel permet de confirmer l'atteinte fonctionnelle du patient. Il est indispensable au suivi.

E. TRAITEMENTS DU GLAUCOME :

1. Abaissement de la PIO :

En 2016, la seule arme thérapeutique du clinicien face au glaucome est l'abaissement de la PIO. L'abaissement de la PIO permet de retarder le début du glaucome ou de ralentir son évolution et donc, protège de la perte fonctionnelle du champ visuel et préserve une meilleure qualité de vie.

Tous les traitements s'attachent à atteindre et maintenir la PIO cible.

Il existe plusieurs moyens d'abaisser la PIO et la stratégie thérapeutique doit être adaptée à chaque patient.

Habituellement, le clinicien commencera par un traitement médicamenteux puis fera appel aux traitements physiques et chirurgicaux si nécessaire. Cependant, un traitement physique peut être proposé précocement en cas de mauvaise tolérance locale des collyres hypotonisants. De même, certains glaucomes découverts à un stade avancé bénéficieront d'emblée d'une chirurgie filtrante.

La PIO dépend de la différence entre la production d'humeur aqueuse par les procès ciliaires et son évacuation.

La diminution de la sécrétion se fait en agissant sur l'épithélium ciliaire (voie enzymatique et métabolique) alors que l'augmentation de l'évacuation se fait en favorisant l'écoulement au niveau du trabéculum (80%) et de la voie uvéo-sclérale (Figure 32).

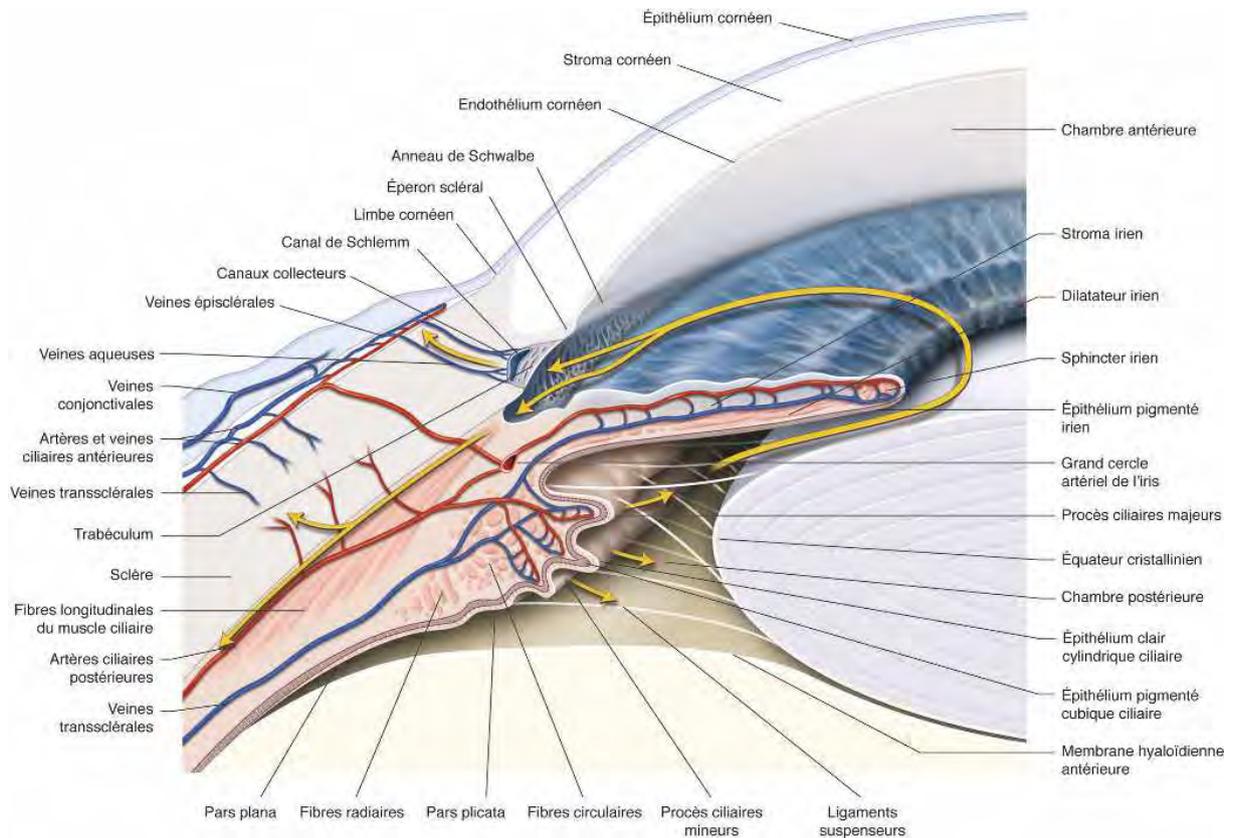


Figure 32 : Circulation de l'humeur aqueuse dans le segment antérieur de l'œil (rapport SFO glaucome primitif à angle ouvert).

a) **Traitements médicamenteux hypotonisants :**

Dans le glaucome chronique, les molécules sont utilisées sous forme topique, en dehors de l'acétazolamide.

Les bétabloquants sont les plus utilisés et ont été introduits en France en 1979 (107) ; depuis il existe de nombreux collyres génériques. Ils agissent en diminuant la sécrétion active d'humeur aqueuse par blocage enzymatique au niveau de cellules claires de l'épithélium ciliaire, et en diminuant l'ultrafiltration passive par le biais d'une vasoconstriction des vaisseaux ciliaires. La baisse de la PIO engendrée par les bétabloquants est de 20 à 25% (36).

Leur passage systémique ainsi que la richesse de distribution des récepteurs β -adrénergiques entraînent de nombreux effets secondaires systémiques et induisent des contre-indications d'utilisation (asthme, bronchopathie obstructive, bradycardie, syndrome de Raynaud).

Les prostaglandines ont été utilisées pour leur action hypotonisante assez récemment. En 1997, le latanoprost fut le premier à obtenir l'autorisation de mise sur le marché suivi par le travoprost en 2001 puis le bimatoprost en 2002. Malgré leur manque d'ancienneté, les prostaglandines détrônent peu à peu les bétabloquants de leur 1^{ère} place. Ils sont plus efficaces avec une baisse de la PIO comprise en 31 et 33% (108), et beaucoup plus sûrs car ils n'entraînent pas d'effet secondaire systémique.

Leur action hypotonisante est due à une augmentation de l'évacuation de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale (diminution de la densité de la matrice extracellulaire du muscle ciliaire et augmentation de sa perméabilité). Ils peuvent être introduits en première intention dans le glaucome chronique, et peuvent faire partie d'une bi- ou trithérapie en association avec d'autres collyres.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique existent sous forme topique ou systémique. La voie générale ne doit pas être utilisée au long cours mais peut être utilisée pour un effet rapide et une action hypotonisante intense en cas de glaucome réfractaire dans l'attente d'une chirurgie, ou lors d'une crise aiguë.

Les collyres disponibles sont le dorzolamide et le brinzolamide. Ils réduisent la PIO de 20% et sont généralement utilisés en association dans une bithérapie, soit avec une prostaglandine, soit avec un bétabloquant. Des associations fixes existent. Ces traitements sont bien tolérés au niveau local et général.

Les agonistes alpha2-adrénergiques sont utilisés en monothérapie en cas de contre indication des bétabloquants ou en association.

L'apraclonidine est utilisée en traitement d'appoint (souvent dans l'attente d'une chirurgie) pour une durée d'action limitée en raison d'un phénomène de tachyphylaxie. L'apraclonidine réduit la sécrétion d'humeur aqueuse et entraîne une diminution de la PIO de 25 à 39%.

La brimonidine est la dernière génération des alpha 2 agonistes et présente une meilleure tolérance et efficacité. Il n'existe pas de phénomène de tachyphylaxie avec cette molécule.

En plus de diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse, la brimonidine augmente l'évacuation uvéosclérale. En association, elle possède une bonne synergie d'action avec les bétabloquants. La brimonidine abaisse de 25% la PIO. Du fait d'effets secondaires sur

la tension artérielle et la fréquence cardiaque, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients avec des pathologies cardio-vasculaires.

La stratégie thérapeutique dans le traitement glaucome chronique est adaptée à chaque patient. Une monothérapie par prostaglandine ou bétabloquant est souvent initiée. En cas d'inefficacité ou de non tolérance, le collyre pourrait être remplacé par une autre classe thérapeutique. En cas d'efficacité partielle avec une pression intraoculaire cible non atteinte, une bithérapie voir une trithérapie pourra être instaurée. Certaines associations existent en combinaison fixe, ce qui permet une meilleure observance des patients.

b) *Les traitements physiques :*

Les traitements physiques peuvent agir sur l'excrétion d'humeur aqueuse ou sur sa sécrétion (cyclodestruction).

Aujourd'hui, le traitement physique de référence agissant sur l'excrétion de l'humeur aqueuse est la **trabéculoplastie sélective au laser** (SLT). Il s'agit d'un traitement physique de l'angle iridocornéen utilisant un laser vert impulsif qui envoie des impulsions très courtes (3nanosecondes) et cible particulièrement les cellules trabéculaires pigmentées chargées en chromophore (109). Le SLT produit un étirement des fibres trabéculaires, augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Il stimulerait également le métabolisme des cellules trabéculaires (110). Il s'agit d'une alternative à la chirurgie et permet d'abaisser la PIO (environ 30%) et de simplifier le traitement médicamenteux (111). Son efficacité diminue progressivement dans le temps avec un échappement thérapeutique de 1/10 patients tous les ans.

Il existe différentes procédures de cyclodestruction.

La technique de référence actuelle est **la cyclocoagulation par voie trans-sclérale** au laser diode ou Nd-YAG. Elle entraîne une nécrose thermique des procès ciliaires. Cette technique non invasive permet la réduction de la PIO par diminution de la sécrétion suite à la destruction de l'épithélium ciliaire et la diminution de la vascularisation (112). Le taux de succès de cette méthode est variable selon les séries entre 34 et 94% (113). La procédure de cyclocoagulation peut cependant se compliquer des effets secondaires sévères. A court terme, la survenue de pics d'hypertonie peut nécessiter un traitement

anti inflammatoire important ainsi que le renforcement transitoire des hypotonisants. A long terme, le risque majeur est l'hypotonie avec évolution vers la phtyose oculaire. Ce traitement est donc réservé au glaucome réfractaire.

La ***cyclocoagulation par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)*** permet également d'induire une nécrose thermique des procès ciliaires. Les HIFU sont délivrés par des transducteurs miniaturisés afin d'éviter les effets secondaires des autres méthodes de cyclodestruction plus anciennes. Le succès de cette procédure est important pour les patients atteints de glaucome primaire (78,6%) et la tolérance est globalement bonne (114). Le traitement est donc indiqué en alternative à la chirurgie et également en cas de glaucome réfractaire.

c) ***La chirurgie :***

Aujourd'hui, la chirurgie est indiquée en cas d'échec des traitements médicaux ou par laser. La chirurgie de première intention est indiquée dans les glaucomes de l'enfant, dans les glaucomes très hypertensifs, rapidement progressifs ou découverts à un stade tardif.

Le principe de la chirurgie est d'abaisser la PIO en levant la résistance à l'excrétion de l'humeur aqueuse, soit en restaurant l'évacuation physiologique trabéculaire, soit en « court-circuitant » le trabéculum.

En théorie, la chirurgie est le meilleur moyen de faire baisser la PIO, mais elle n'est pas dénuée de risques et de complications. La baisse de la PIO peut atteindre dans certains cas 50%.

Il existe plusieurs techniques chirurgicales mais aujourd'hui, les techniques de référence sont la trabéculotomie perforante et la sclérectomie profonde non perforante (préférée à la trabéculotomie si l'angle iridocornéen est bien ouvert car elle entraîne moins de complications (115)).

Le choix de la technique chirurgicale dépend de plusieurs critères :

- des caractéristiques du glaucome : type, sévérité, degré d'ouverture de l'angle iridocornéen, PIO initiale et baisse pressionnelle souhaitée ;
- du terrain : âge, acuité visuelle résiduelle, antécédents de chirurgie oculaire, état des tissus oculaires ;
- de l'expérience du chirurgien et des moyens à disposition ;
- des souhaits du patient.

On parle de succès chirurgical si la PIO cible est atteinte avec ou sans traitement médical d'appoint, en l'absence de complications oculaires menaçant le pronostic visuel.

La chirurgie filtrante ab externo avec bulle de filtration au limbe permet l'évacuation de l'humeur aqueuse hors de la chambre antérieure sous couvert d'un volet scléral de protection vers les espaces sous conjonctivaux. On résèque une portion du filtre trabéculaire, soit sur toute son épaisseur dans la trabéculectomie qui est une chirurgie perforante avec ouverture de la chambre antérieure ; soit en ôtant sélectivement le trabéculum externe dans la sclérectomie profonde non perforante (SPNP) (Figure 35).

La chirurgie filtrante s'effectue sous anesthésie locale et le plus souvent en ambulatoire.

(1) Trabéculectomie :

La **trabéculectomie** peut être réalisée quelle que soit l'ouverture de l'angle iricornéen.

Elle débute par l'ouverture des tissus conjonctivoténoniens au limbe ou au fornix. Ensuite, le volet scléral de protection est réalisé au couteau. Sa taille peut être variable (environ 4x4mm), il est réalisé à mi-épaisseur scléral jusqu'au limbe (ligne blanc-bleue). La trabéculectomie, proprement dite, consiste à réséquer au couteau ou au punch un bloc sclérolimbique comprenant le trabéculum et le canal de Schlemm. On réalise une iridotomie au ciseau afin d'éviter le risque d'incarcération irienne. La fermeture du volet scléral se fait selon les habitudes du chirurgien par des points séparés avec d'éventuelles sutures ajustables ou relargables. Elle doit être étanche mais non totalement hermétique afin de laisser le passage à l'humeur aqueuse. Enfin, le volet conjonctivoténonien est suturé par du fil résorbable. Une injection de solution saline par une paracentèse préalablement réalisée peut être faite en fin de chirurgie pour vérifier que la bulle de filtration se forme et qu'elle est parfaitement étanche.

La trabéculectomie permet une baisse de la PIO aux alentours de 13mmHg dans 80% des cas dans les deux premières années. A long terme, la baisse de la PIO semble conserver puisqu'à 20 ans , 88 % des patient ont une PIO <21mmHg (116).

Les complications sont fréquentes (50% des cas) mais souvent minimales et réversibles.

Les complications précoces les plus fréquentes sont l'hyphéma, l'hypotonie, l'hypothalamie, le seidel conjonctival et le décollement choroïdien (117).

La remontée tensionnelle précoce avec une chambre antérieure profonde témoigne, soit d'une incarceration irienne dans l'orifice de trabéculéctomie, soit d'un volet scléral trop étanche. En revanche, une hypertonie avec athalamie signe le diagnostic de glaucome malin qu'il faudra traiter spécifiquement.

Les problèmes de cicatrisation conjonctivoténonienne responsables de bulle de filtration non fonctionnelle sont fréquents (25 à 30% des opérés) (118). L'utilisation d'antimétabolite (mitomycine et 5-fluoro-uracile) permet de diminuer le risque de cicatrisation excessive. Dans les premières semaines, une encapsulation de la bulle de filtration peut survenir. Un traitement par needling (effondrement des parois de la bulle à l'aiguille) ou par injection d'antimétabolite doit alors être pratiqué. Après 2 à 4 mois, des fibroses de la bulle de filtration peuvent apparaître et la reprise chirurgicale est parfois nécessaire.

Enfin, à plus long terme, la complication la plus fréquente est la cataracte (20%), et la plus grave est l'infection de la bulle de filtration ou blébite.

(2) Sclérectomie profonde non perforante :

La **sclérectomie profonde non perforante** ne peut être réalisée que lorsque l'angle iridocornéen est bien ouvert, non susceptible de fermeture et en l'absence de cataracte. Le point clé de la chirurgie est l'ablation sélective de la membrane trabéculaire externe sans ouverture de la chambre antérieure. Cela diminue le risque de complication puisque la décompression plus douce du globe oculaire limite le risque d'hypotonie précoce et de cataracte.

La chirurgie débute par une ouverture conjonctivoténonienne. Un premier volet d'un tiers d'épaisseur sclérale est disséqué jusqu'en cornée claire. Ensuite, un second volet scléral profond pré-choroïdien permet d'atteindre directement le plan de l'éperon scléral ; il est poursuivi dans le stroma cornéen en prédescemétique puis réséqué en emportant avec lui le mur externe du canal, créant ainsi un espace vide, la chambre de décompression. L'ablation de la membrane trabéculaire externe se fait par crochetage de la partie externe du trabéculum postérieur puis pelage. La suture de volet scléral

superficiel n'est pas obligatoire. Par contre, le volet conjonctivoténonien est fermé de façon bien étanche (Figure 33, Figure 34).

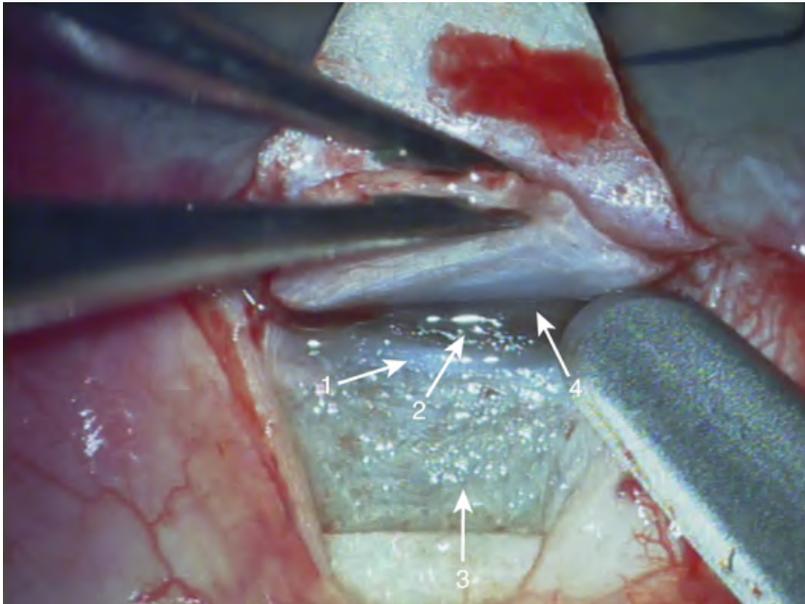


Figure 33 : Sclérectomie profonde non perforante. 1 :éperon scléral ; 2 :trabéculum postérieur ; 3 : chambre de décompression ; 4 : trabéculum antérieur (d'après Hamard (119)).



Figure 34 :Retrait de la membrane trabéculaire externe lors d'une sclérectomie profonde non perforante (d'après Hamard (119)).

L'efficacité de la sclérectomie serait aussi importante que celle de la trabéculectomie mais avec moins de complications à 12 mois (120).

Les complications spécifiques de la SPNP en per opératoire peuvent être la perforation de la membrane trabéculodescemétique, qui peut amener à convertir son geste en trabéculéctomie. Elle diminue avec l'apprentissage chirurgical de la technique.

En post-opératoire précoce, une remontée tensionnelle doit faire chercher une apposition ou une incarceration irienne dans la zone opérée, secondaire à une rupture de la membrane trabéculodescemétique. Elle peut être traitée au laser iridoplastie si elle n'est pas importante, sinon une chirurgie avec iridectomie s'impose.

Si la remontée tensionnelle est plus tardive, il s'agit en général de problème de cicatrisation de la bulle de filtration (encapsulation et fibrose).

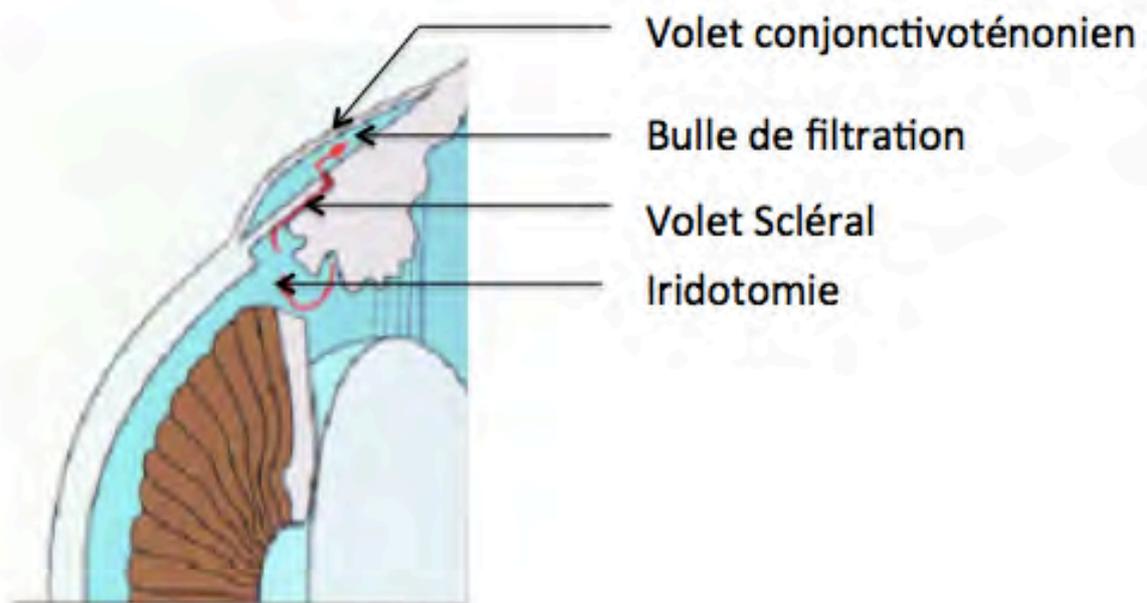
Enfin, en l'absence d'obstacle à l'écoulement, la goniopuncture au laser Nd :Yag est nécessaire dans 50% des cas pour relancer la filtration plus ou moins précocement (entre 3 et 21 mois en moyenne après la chirurgie selon les études). Elle permet l'ouverture au laser de la membrane trabéculodescemétique et est efficace dans 80% des cas (121).

La trabéculéctomie et la SPNP sont deux techniques chirurgicales efficaces mais elles sont tributaires du fonctionnement de la bulle de filtration et nécessitent donc une surveillance rigoureuse et prolongée.

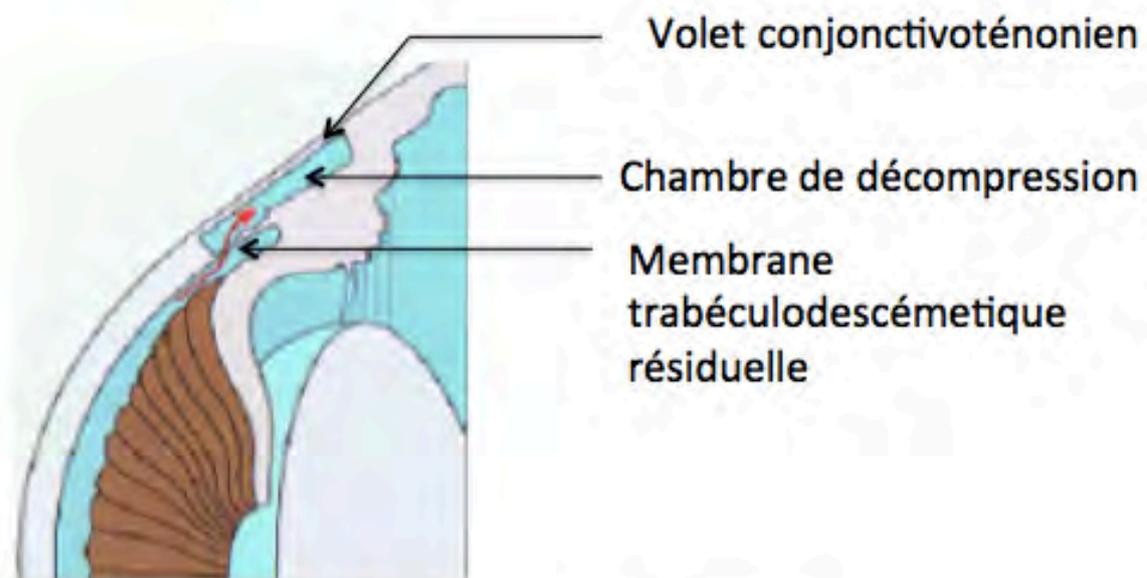
La chirurgie combinée associant chirurgie de la cataracte et chirurgie filtrante est indiquée lorsqu'un glaucome nécessite une intervention chirurgicale et qu'il existe une cataracte ou lorsqu'il existe une indication chirurgicale de cataracte chez un patient avec un glaucome mal équilibré ou un traitement mal toléré.

De nombreuses autres techniques chirurgicales existent mais elles sont moins fréquemment utilisées. On peut citer les techniques alternatives micros invasives ou MIGS (Micro Invasive Glaucoma Surgery) utilisées dans les glaucomes modérés car moins efficaces et les chirurgies avec implant de drainage souvent utilisées après échec des précédentes techniques.

La baisse de la PIO peut être obtenue grâce aux traitements médicamenteux, physiques et chirurgicaux. La chirurgie permet une baisse de PIO rapide et pérenne dans le temps.



Trabéculectomie



Sclérectomie profonde non perforante

Figure 35 : Différences entre la trabéculectomie et la sclérectomie profonde non perforante (Sallit).

2. Contrôle des facteurs non pressionnels

Même si le traitement actuel du glaucome est centré sur la baisse de la PIO, des perspectives thérapeutiques agissant sur les autres facteurs de risque voient le jour.

En effet, les grandes études épidémiologiques ont permis une meilleure analyse des facteurs de risque de la neuropathie glaucomateuse, il reste maintenant à les combattre par de nouveaux traitements.

Le **contrôle des facteurs de risque vasculaire** passe par l'amélioration du flux sanguin oculaire. Comme nous l'avons vu, la baisse de pression de perfusion oculaire est un facteur de risque important dans le développement et la progression du glaucome.

Actuellement, l'absence de méthode d'évaluation du flux sanguin oculaire, fiable, simple et utilisable en pratique courante, ralentit le progrès thérapeutique par faute d'études scientifiques.

Premièrement, il faut améliorer la perfusion oculaire. On sait que la baisse de la PIO contribue en partie à une amélioration de la pression perfusion oculaire moyenne puisque par définition, $PPm = 2/3PAM - PIO$.

L'autre versant de cette amélioration de la PPM est la régulation de la **tension artérielle**. Il faut tout d'abord lutter contre l'hypotension artérielle surtout nocturne en évitant les traitements anti-hypertenseurs trop puissants, les traitements vasoconstricteurs et en imposant des règles hygiéno-diététiques au patient (apport hydrique salé le soir) (122). L'amélioration de la pression de perfusion par administration de substances topiques ou systémiques est difficile à analyser par manque d'études bien menées. La brimonidine instillée améliorerait le flux sanguin oculaire (123), toute comme les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. La prise systémique d'inhibiteurs calciques augmenterait également le flux sanguin oculaire et diminuerait les résistances vasculaires (124). Un effet bénéfique de certaines substances naturelles comme le Ginkgo biloba(125) et le magnésium (126) est rapporté.

De plus, les **résistances vasculaires** doivent être levées. En pratique courante, le médecin doit s'attacher à identifier les facteurs de risque vasculaires généraux du patient (artériosclérose, hypertension artérielle, obésité, diabète, tabac) car ils sont la première cause de réduction du calibre des vaisseaux. C'est surtout l'artériosclérose des sujets hypertendus de longue date qui est délétère car elle entraîne une rigidification du

réseau vasculaire. Il faut conserver un réseau vasculaire sain et donc traiter les facteurs de risque vasculaire (Figure 36).

Une **hyperviscosité sanguine** doit également être recherchée et traitée.

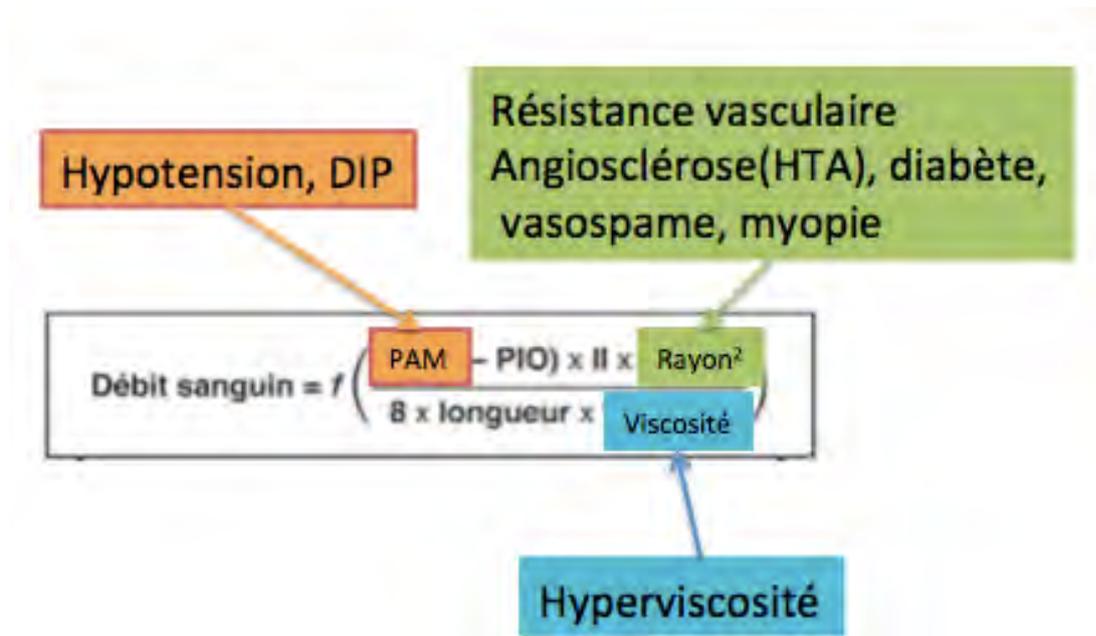


Figure 36 : Facteurs influençant le débit sanguin oculaire (Sallit).

Comme nous l'avons vu, une dysrégulation vasculaire est souvent associée au glaucome avec hypertension et au glaucome à pression normale (90,91). La dysrégulation vasculaire et le syndrome de Raynaud associé au glaucome pourraient être traités par inhibiteur calcique (127) et magnésium (126).

Enfin, la recherche et le traitement de l'apnée du sommeil sont importants. En effet, le syndrome d'apnée du sommeil diminuerait le flux sanguin oculaire (128). Là encore, une collaboration avec le médecin généraliste est donc nécessaire.

Au total, même si les thérapeutiques spécifiques améliorant le flux sanguin oculaire ne sont pas encore utilisées en pratique courante, il est fondamental de travailler en collaboration avec les médecins généralistes et cardiologues pour lutter contre les facteurs de risque vasculaire et le syndrome d'apnée du sommeil. Cette collaboration permet d'éviter les hypotensions artérielles nocturnes, les vasoconstricteurs et

l'artériosclérose et de préserver un flux sanguin oculaire suffisant pour éviter la neuropathie optique ou la ralentir.

Pour que les traitements médicamenteux améliorant le flux sanguin oculaire soient développés, il faudra qu'une méthode plus fiable de l'évaluation de la vascularisation du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes puisse être utilisée de manière simple, reproductible et à grande échelle. L'OCT-angiographie pourrait être une bonne candidate.

D'autres approches thérapeutiques sont en train d'éclorre, notamment les thérapies neuroprotectrices, pharmacologiques, géniques ou bien par injection de cellules souches. Cependant, il faudra attendre les résultats des études avant de pouvoir conclure à leur réelle efficacité et leur sécurité.

Le praticien doit s'attacher à rechercher les facteurs de risque vasculaire et à les corriger.
--

III. METHODES D'ÉVALUATION DU FLUX SANGUIN OCULAIRE

La technique de mesure du flux sanguin oculaire dépend du lit vasculaire étudié. De plus, chaque technique évalue des paramètres différents du flux vasculaire (vélocimétrie, diamètre des vaisseaux...)

Cette évaluation est cependant essentielle pour mieux comprendre les phénomènes physiologiques et pathologiques, afin de développer des traitements basés sur la théorie vasculaire du glaucome, permettant ainsi d'étoffer l'arsenal thérapeutique actuel basé sur la diminution de la PIO.

Malgré les progrès, les techniques anciennes et actuelles restent principalement expérimentales, trop complexes, peu reproductibles et pas assez fiables. Elles ne sont pas utilisables en routine.

On peut les décrire selon les types de méthodes utilisées.

A. Méthodes anciennes et actuelles :

1. Flux sanguin pulsatile :

Le flux sanguin artériel de l'œil varie selon le cycle cardiaque. Ainsi le volume de la choroïde (tissu le plus vascularisé de l'organisme, impliquant plus de 85% du flux sanguin total de l'artère ophtalmique) et la PIO sont plus importants durant la systole et plus faibles durant la diastole. Il existe deux méthodes basées sur ce principe.

a) *Le système Langham :*

Le système Langham utilise un pneumotonomètre pour mesurer la variation de la PIO pendant le cycle cardiaque appelée « amplitude pulsée ». Le flux pulsatile est ensuite estimé (129). Cependant, cette mesure très indirecte dépendante de la rigidité et de la taille de l'œil n'est plus utilisée car elle était peu reproductible.

b) *L'interférométrie laser :*

L'interférométrie laser mesure le maximum de variation de distance entre la cornée et la rétine. Pendant la systole, le flux sanguin choroïdien est maximum, la choroïde « gonfle » et repousse la rétine en avant ce qui diminue la distance cornée –rétine (130).

Les variations de flux sont mesurées chez le même individu selon différents stimuli mais les variations interindividuelles ne peuvent pas être étudiées.

2. Angiographie :

Cette technique utilise l'injection de produit de contraste pour l'évaluation du flux sanguin oculaire.

L'angiographie à la fluorescéine permet l'évaluation du flux sanguin rétinien et au niveau de la TNO grâce au calcul du temps de passage du colorant dans les vaisseaux. Des jonctions serrées sont présentes au niveau de l'endothélium rétinien (barrière hémato-rétinienne) ce qui empêche le passage de la fluorescéine dans les tissus. La vitesse sanguine est estimée en fonction du temps de passage artériovoineux, c'est à dire la différence de temps entre l'apparition du colorant dans l'artère puis dans la veine correspondante. Des enregistrements vidéo et par ophtalmoscopie à balayage laser sont associés à cette méthode pour une meilleure évaluation (131).

Cependant, ce temps de passage n'est pas strictement corrélé au flux sanguin oculaire puisqu'un territoire rétinien peut être vascularisé par plusieurs artères et drainé par différentes veines. De plus, cette technique est invasive et non dénuée de risque anaphylactique dû à l'injection d'un produit de contraste.

L'injection du vert d'indocyanine permet l'étude de la vascularisation choroïdienne. Contrairement à la fluorescéine, il se fixe entièrement aux protéines plasmatiques ce qui prévient sa fuite à travers les capillaires fenêtrés de la choroïde. L'analyse du temps de remplissage de la choriocapillaire permet l'évaluation semi-quantitative du flux sanguin choroïdien.

3. Techniques basées sur l'effet Doppler :

L'effet Doppler désigne le changement de fréquence d'une onde émise qui rencontre un objet en mouvement. La fréquence de l'onde ainsi réfléchie dépend de la vitesse et de la direction de la particule en mouvement (Figure 37).

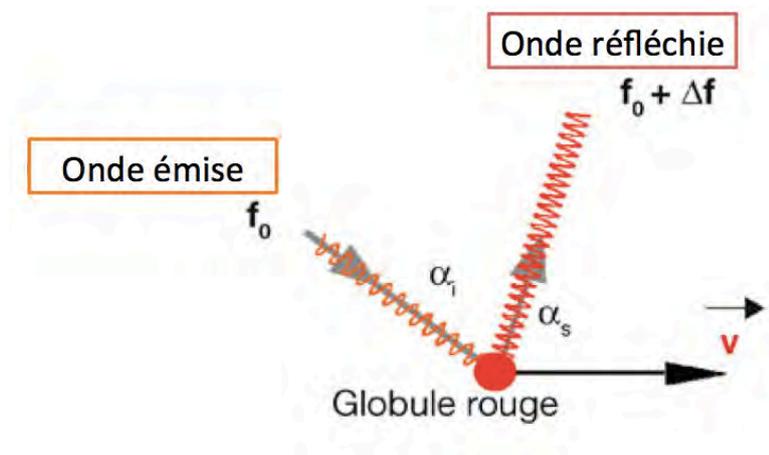


Figure 37 : Effet Doppler (Sallit).

a) **Vélocimétrie laser Doppler (LDV= laser doppler velocimetry):**

Cette technique basée sur l'effet Doppler permet de mesurer la vitesse des globules rouges dans un vaisseau rétinien, le décalage de fréquence de l'onde étant proportionnel à la vitesse. Mais cette méthode seule ne permet pas la mesure du diamètre des vaisseaux et le calcul du flux n'est donc pas possible. Elle est donc souvent couplée à une méthode de mesure du diamètre des vaisseaux simultanés (LDF) ou séparément.

Avec cette méthode, le flux sanguin rétinien moyen est de $33 \pm 9,6 \mu\text{L}/\text{min}$ dans les artères et $34 \pm 6,3 \mu\text{L}/\text{min}$ dans les veines (132).

b) **Fluxmétrie laser Doppler (LDF= laser Doppler flowmetry):**

La fluxmétrie laser Doppler permet la mesure non invasive du flux sanguin choroïdien et au niveau de la TNO.

Les globules rouges se déplacent à des vitesses et dans des directions différentes. La lumière réfléchie par les globules rouges en mouvement est détectée et analysée d'après la théorie de Bonner et Nossal (133)(Figure 38).

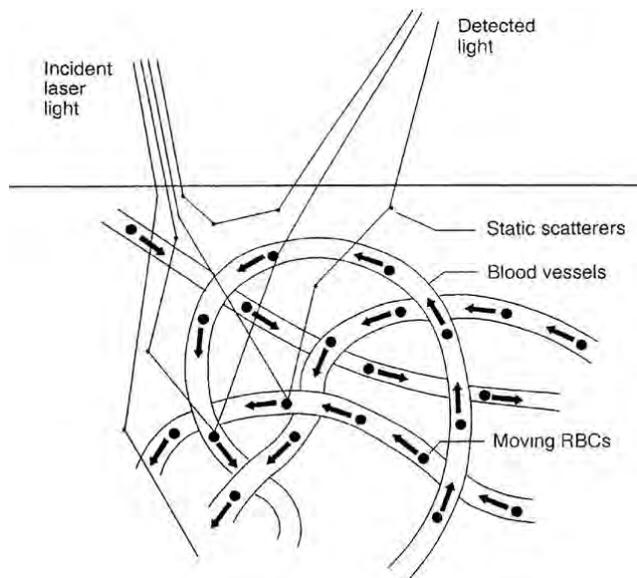


Figure 38 : Principe de la fluxmétrie laser Doppler.

Les globules rouges se déplacent à des vitesses et dans des directions différentes. La lumière réfléchiée par les globules rouges en mouvement est détectée et analysée (d'après Bonner et Nossal (133)).

La fluxmétrie laser Doppler permet de calculer le flux total des globules rouges égal au produit de la vitesse moyenne relative des globules rouges par le volume des globules rouges dans un territoire donné (Figure 39).

Cette méthode dépendant des propriétés du tissu (densité, orientation des vaisseaux) et des globules rouges ne permet pas d'étude de population, mais plutôt d'analyser les variations induites par différents stimuli chez un même individu.

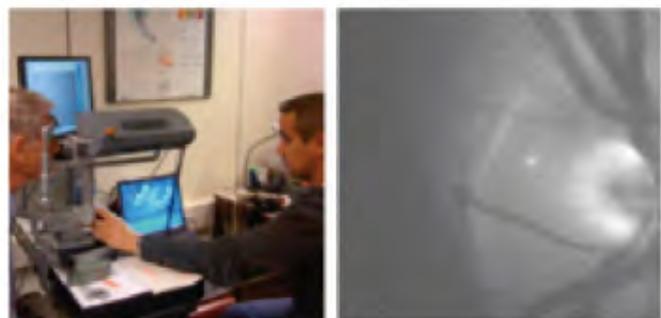
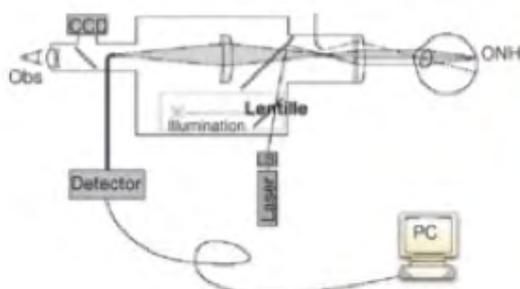


Figure 39 : Fluxmétrie laser Doppler.

Schéma du dispositif de fluxmétrie laser Doppler de mesure à gauche. Photographie montrant un exemple de mesure d'un sujet sain (Charles Riva mesuré par Hafide Khayi) et image obtenue par la camera du fond d'œil le point correspondant à la zone de mesure sur la papille (d'après Chiquet et al.(77)).

c) *Débitmètre rétinien d'Heidelberg (HRF=Heidelberg Retina Flowmeter) :*

Le débitmètre rétinien d'Heidelberg combine la technique du LDF et de l'ophtalmoscopie à balayage laser et permet de mesurer la perfusion au niveau rétinien et de la TNO. Le faisceau laser va se déplacer rapidement et balayer le fond d'œil (134). C'est une méthode non invasive et rapide. Cependant, la mobilité du faisceau réduit le seuil de détection de variation des fréquences de longueur d'onde ($< 2000\text{Hz}$), et la méthode est très sensible au changement de luminosité et aux mouvements oculaires ce qui la rend peu reproductible. Elle n'est plus utilisée aujourd'hui.

d) *Tomographie par cohérence optique- Doppler :*

C'est une technique récente qui combine le principe du laser Doppler à celui de la tomographie à cohérence optique (OCT) et permet de reconstruire une image du flux sanguin. Deux faisceaux incidents sont émis, ce qui permet de se passer de l'obtention de l'angle que fait le rayon incident avec le vaisseau. On obtient des valeurs absolues de vélocimétries et l'on peut créer une cartographie des flux. Cette technique est sensible et reproductible (135,136).

4. Analyse des vaisseaux rétiniens :

L'analyseur de vaisseaux rétiniens comporte une caméra du fond d'œil permettant l'acquisition numérique des images. La mesure du diamètre des vaisseaux rétiniens est très précise ($1\mu\text{m}$) et reproductible. Elle est non invasive mais nécessite une bonne transparence des milieux. Toujours est-il qu'elle ne mesure pas le flux sanguin mais uniquement le diamètre des vaisseaux (137).

5. Méthode entoptique du champ bleu :

Les phénomènes entoptiques sont des effets visuels dont la source est dans l'œil lui-même (myodésopsies, image du réseau vasculaire...)

Cette méthode se base sur la mesure de la vitesse des leucocytes dans les capillaires rétiniens. L'œil est éclairé par une lumière diffuse monochromatique bleue de longueur d'onde 430nm . Cela entraîne l'apparition dans l'aire maculaire de minuscules corpuscules brillants correspondant aux leucocytes qui absorbent la lumière différemment que les globules rouges. La présence des leucocytes dans les capillaires est perçue par le patient à qui l'on demande de faire correspondre le mouvement des leucocytes à des images présentées sur un ordinateur (138). La méthode est donc très subjective et peu reproductible. De plus, le flux des leucocytes ne correspond peut-être pas totalement au flux sanguin (Figure 40).

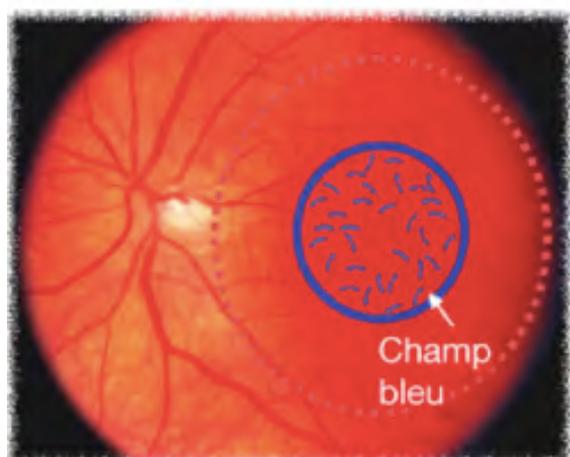


Figure 40 : Représentation schématique du phénomène entoptique du champ bleu (d'après Riva (138)).

6. Imagerie Doppler couleur :

Elle couple l'imagerie échographique en mode B au Doppler couleur et/ou pulsé et permet l'analyse de vaisseaux rétrobulbaires. Les mesures sont réalisées au niveau de l'artère ophtalmique, l'artère centrale de la rétine, les artères ciliaires courtes postérieures, la veine ophtalmique et la veine centrale de la rétine.

On peut mesurer la vitesse maximale pendant la systole (PVS= pic de vitesse systolique), la vitesse en fin de diastole (VTD= vitesse télédiastolique) et calculer un index de résistance $IR = (PVS - VTD) / PVS$ (Figure 41).

Ces paramètres sont modifiés dans le glaucome et un article récent souligne que les paramètres hémodynamiques mesurés en imagerie Doppler couleur sont plus discriminatifs que les paramètres structuraux dans le diagnostic de glaucome débutant (139).

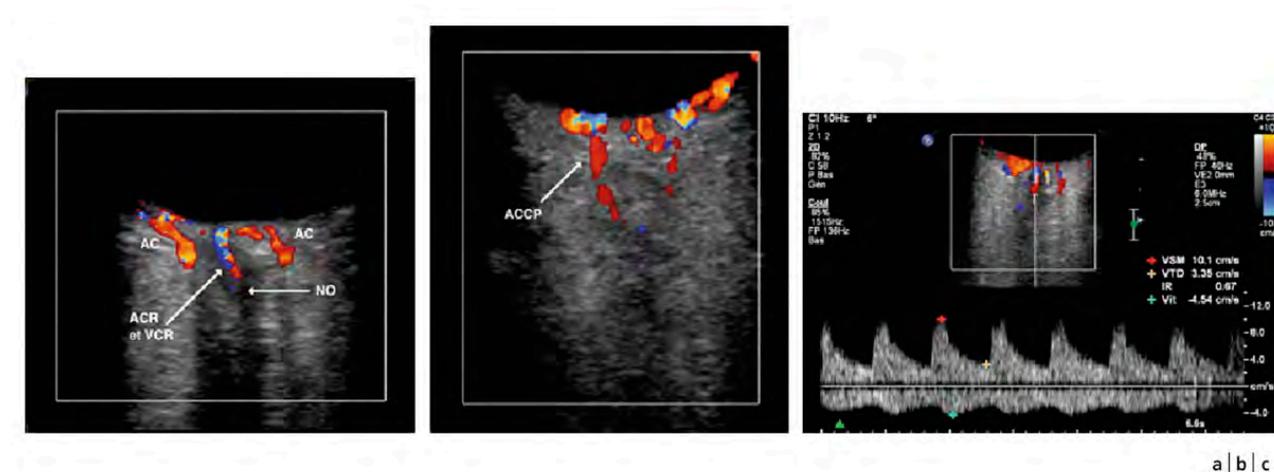


Figure 41 : Imagerie Doppler couleur rétrobulbaire.

a. aspect écho-Doppler couleur du flux de l'artère (ACR) et de la veine (VCR) centrale de la rétine et des artères ciliaires (AC) dans une coupe frontale passant par la tête du nerf optique (NO). b. Aspect écho-Doppler couleur du flux d'une artère ciliaire courte postérieure (ACCP). c. Enregistrement simultané du profil de vitesse de l'artère et de la veine centrale de la rétine au niveau de la tête du nerf optique, (image Dr O. Pichot, clinique universitaire de médecine vasculaire, CHU de Grenoble, et centre de médecine vasculaire, Grenoble.)

7. Granulométrie laser, technique du laser speckle :

Le phénomène de speckle est une interférence observée lorsqu'une lumière cohérente (laser) est projetée sur une surface diffusante. Par exemple, si un laser éclaire un verre dépoli, les murs de la pièce illuminée se recouvrent alors de taches claires et sombres distribuées aléatoirement. Il s'agit de granularité laser. Ces « grains » de lumière sont des tavelures, des speckles. Ces interférences aléatoires à ondes multiples forment la figure de speckle (140)(Figure 42).

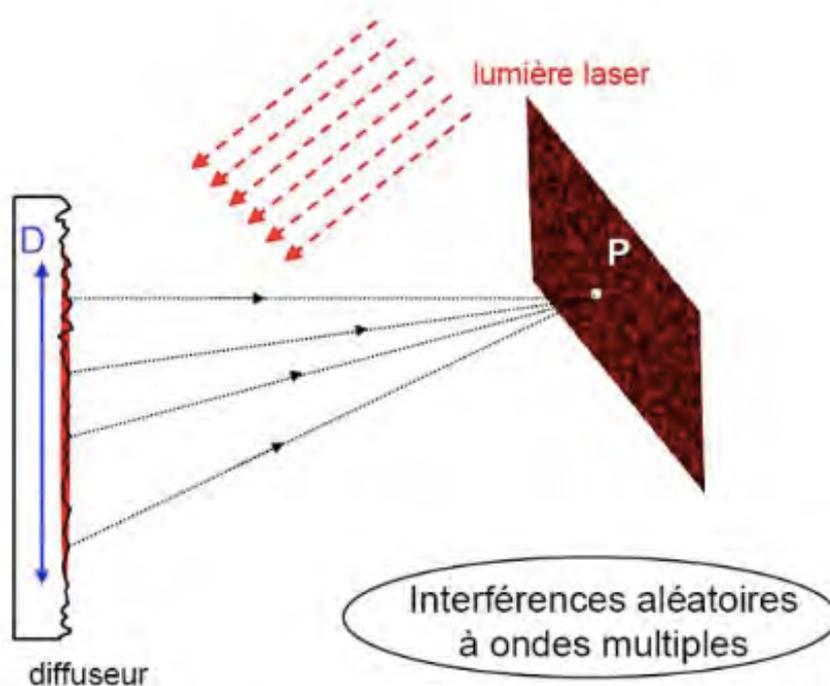


Figure 42 : Granularité laser (d'après Chenaud et Valvin (140)).

Au niveau rétinien, le mouvement des globules rouges va entraîner une variation du speckle dans le temps. Pour analyser le flux sanguin, on va donc comparer deux images speckle du fond d'œil en utilisant des formules mathématiques complexes (transformation de Fourier). Le flux sanguin est donc calculé et non pas mesuré directement.

Cette technique est très utilisée au Japon et commercialisée. Elle a fait l'objet de publication sur le sujet de la microcirculation dans le glaucome (141)(Figure 43).

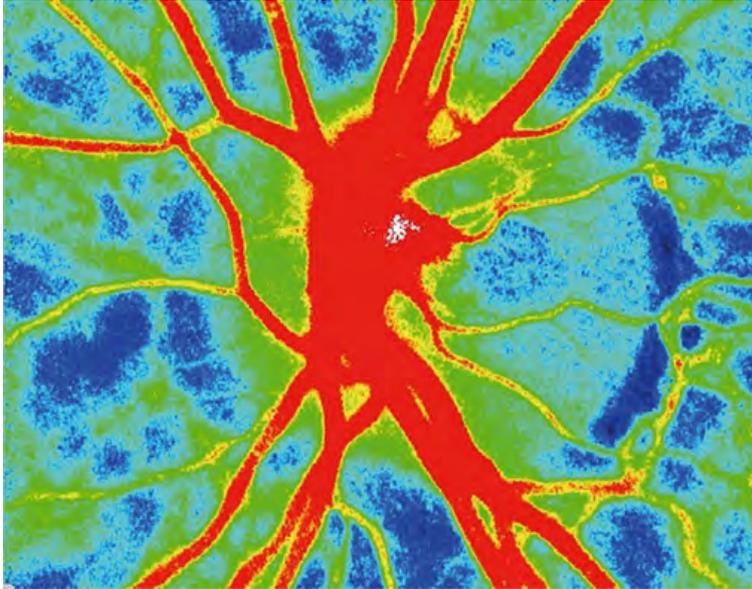


Figure 43 : Cartographie de la circulation sanguine centrée au niveau de la tête du nerf optique (code couleur utilisé couleur froide flux le plus faible, couleur chaude flux important) (d'après Sugiyama(142)).

Au final, parmi ces techniques d'évaluation du flux sanguin oculaire, aucune ne semble idéale. La technique idéale devra être non invasive, reproductible, précise, rapide, ergonomique et adaptée au lit vasculaire oculaire pour permettre des mesures absolues du flux sanguin oculaire.

L'OCT-Angiographie semble être une nouvelle technique prometteuse et remplissant à priori tous ces critères, comme nous allons le voir.

Les méthodes d'évaluation du flux sanguin oculaire anciennes ne peuvent pas être utilisées en pratique courante. Elles restent peu reproductibles, et non ergonomiques.

B. L'OCT angiographie : nouvelle technique d'évaluation du flux sanguin oculaire :

L'OCT angiographie (OCT-A) est une nouvelle méthode basée sur une technique d'imagerie haute résolution permettant sans injection de produit de contraste d'analyser la vascularisation choroïdienne, rétinienne et de la tête du nerf optique. Contrairement à l'angiographie qui est le « gold standard » dans l'imagerie de la vascularisation, l'OCT-A est non invasive et permet de détecter le flux sanguin endoluminal à tout moment. L'OCT-A permet une analyse plus précise des vaisseaux puisqu'il n'y a plus d'effet dynamique de remplissage et de fuite du colorant.

C'est une technique non invasive, rapide, reproductible, précise permettant d'obtenir des images de la vascularisation oculaire de grande résolution et en 3 dimensions.

L'OCT-A nous offre la possibilité d'augmenter nos connaissances sur la physiologie de la vascularisation.

Nous allons tout d'abord décrire le principe de l'OCT classique puis celui de l'OCT-A.

1. Tomographie par cohérence optique (OCT)

Ces dernières années, la technologie des OCT s'est très largement développée et a permis une amélioration de la précision des images, de la rapidité d'acquisition et de la reproductibilité.

Une connaissance minimale des différents OCT semble nécessaire afin d'interpréter au mieux les résultats obtenus.

a) Historique :

L'OCT est une imagerie in vivo utilisée depuis une vingtaine d'années en ophtalmologie.

Elle a été mise au point par l'équipe de Fujimoto en 1991 au Massachusetts Institute of Technology (143). Les premières images in vitro ont été publiées en 1995 par Huang, Swanson et Puliafito(144) (Figure 44). Le premier appareil a été commercialisé en 1995.

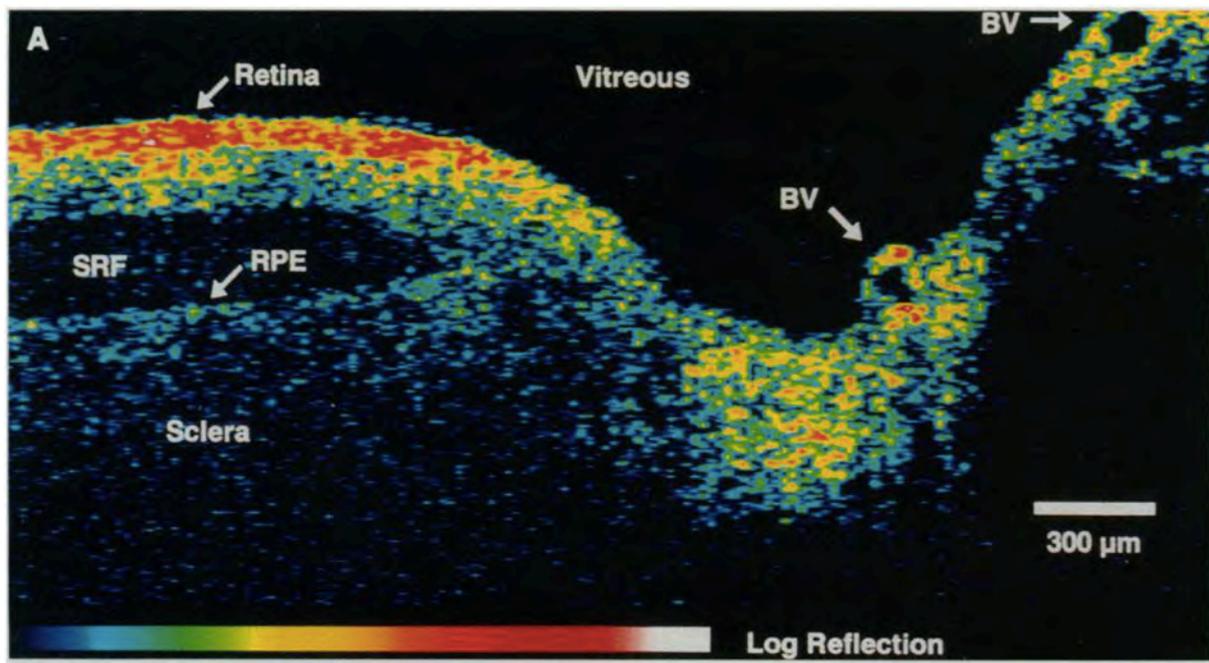


Figure 44 : Première image rétinienne obtenue in vitro en OCT (d'après Huang (143)).

b) *Principes de l'OCT*

L'OCT est considéré comme une échographie optique, c'est à dire une échographie où les ultrasons sont remplacés par de la lumière infrarouge.

En échographie, une sonde émet des ultrasons qui sont ensuite plus ou moins absorbés ou réfléchis selon la densité des tissus biologiques rencontrés. Un capteur mesure les signaux ultrasonores réfléchis. Les temps de retour et les variations d'intensité des échos permettent ensuite de reconstituer une image du tissu biologique jusqu'à plusieurs centimètres de profondeur et avec une résolution de l'ordre du millimètre. Pour l'OCT, ce principe ne peut pas être mis en pratique directement, car aucun détecteur de lumière n'est assez rapide pour mesurer des temps de propagation de la lumière (aller-retour) qui est de l'ordre du femtosecondes.

L'OCT fait donc appel au principe d'interférométrie en lumière faiblement cohérente de Newton. Pour mesurer le temps d'aller-retour et l'intensité des ondes lumineuses réfléchies par un objet, on fait interférer la lumière revenant de l'objet avec celle d'un autre faisceau ayant parcouru un chemin optique de référence.

Pour cela le faisceau lumineux est divisé en deux par une lame séparatrice (interférométrie de Michelson). Une partie du faisceau est dirigé vers l'objet à analyser

et l'autre vers un miroir de référence.

La différence entre les chemins optiques parcourus par les faisceaux, appelée retard optique génère des interférences qui seront analysés et produiront une image.

En OCT, les interférences ne se produisent que sur une certaine distance appelée « longueur de cohérence ». Le signal d'interférence se compose d'une série de franges dont les intensités dépendent des microstructures rencontrées (Figure 45).

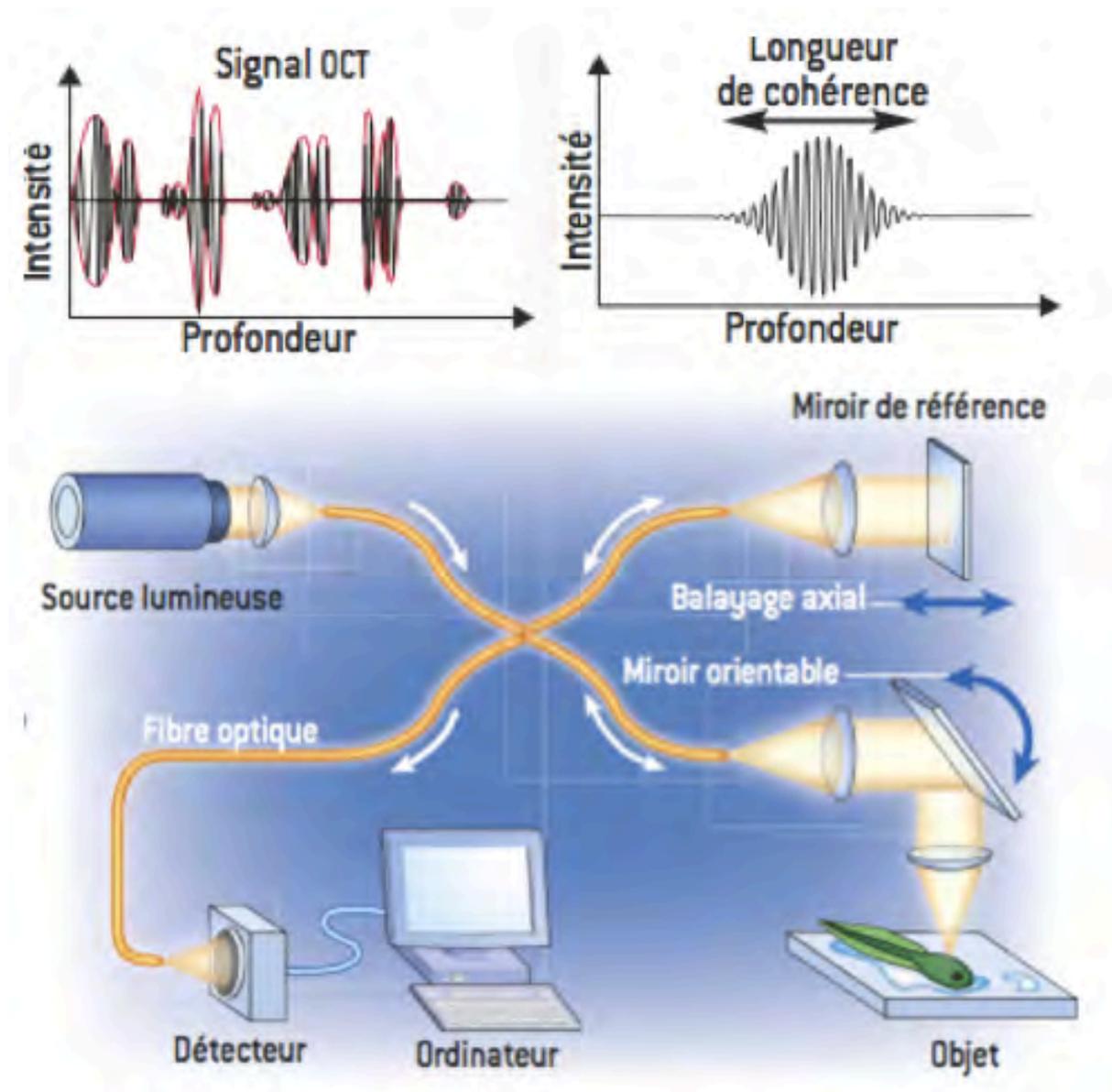


Figure 45 : Principe de l'interférométrie de Michelson (d'après Mouche (145)).

c) **OCT-Time Domain (OCT-TD)**

L'OCT Time Domain (en domaine temporel) fut le premier commercialisé. Il utilise une diode super-luminescente de 820nm. La combinaison des impulsions lumineuses réfléchies par la rétine et le miroir de référence crée des interférences. Un photo détecteur mesure chaque interférence. Le déplacement du miroir de référence sur son axe permet d'analyser différents points sur la rétine afin d'obtenir une coupe axiale appelée **scan-A**.

Chaque scan-A compte 1024 points de données sur une profondeur de 2mm. Sept cent soixante-huit scan-A sont réalisés grâce à un scanner composé de miroirs galvanométriques suivant un axe longitudinal pour créer une image en coupe transversale de l'anatomie rétinienne appelée **scan-B** (Figure 46, Figure 48).

La résolution axiale est de 20 μ m (OCT 1) à 10 μ m (OCT3). La principale limite de l'OCT-Time Domain est la vitesse de balayage limitée à 500scan-A/s.

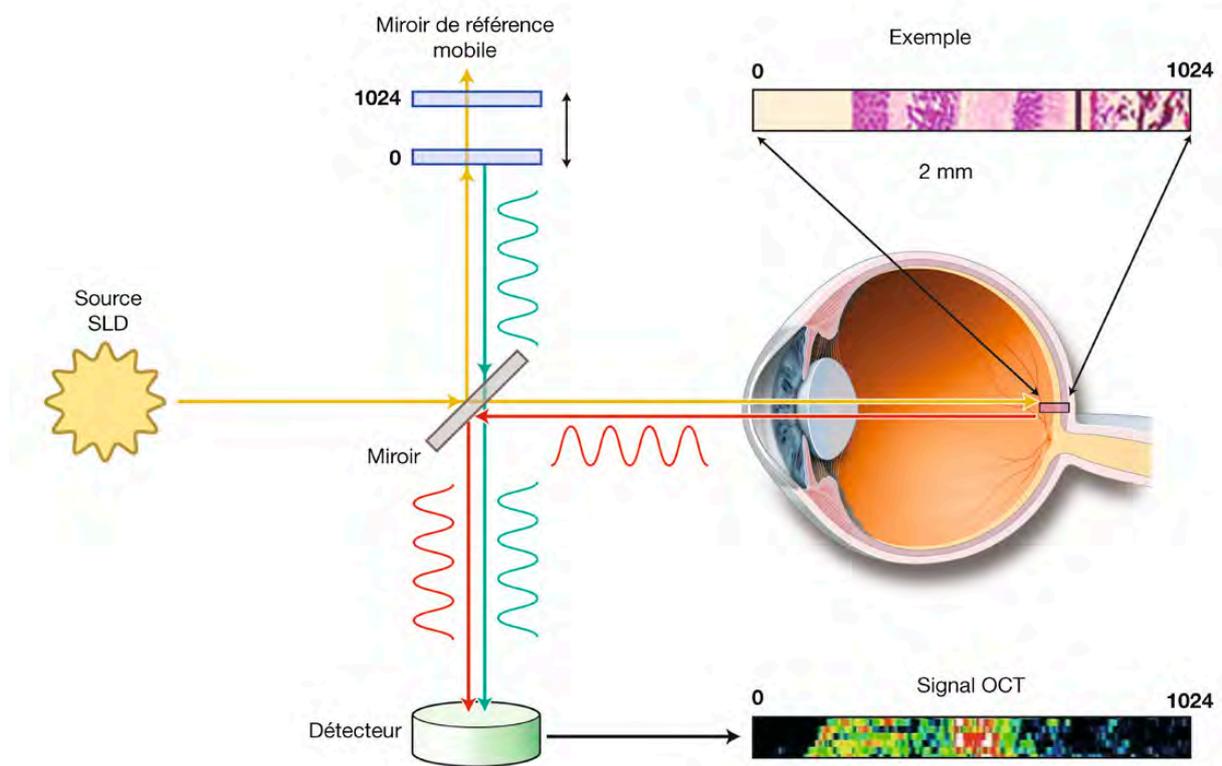


Figure 46 : Schéma optique de l'OCT Time Domain.

Le miroir de référence est mobile afin d'explorer la profondeur rétinienne (d'après Renard et Magazzeni (104)).

d) *OCT-Spectral Domain (OCT-SD)*

Les premiers OCT- Spectral Domain (en domaine spectral) sont arrivés sur le marché en 2007.

Le progrès principal réside dans le fait que le détecteur est un spectromètre qui analyse immédiatement les signaux d'interférence de toute la profondeur rétinienne sans avoir à faire varier la longueur du chemin de référence, par le moyen d'une transformation de Fourier.

L'OCT-SD utilise une diode super-luminescence à 840nm. Le miroir de référence étant fixe, la rapidité d'acquisition est augmentée avec 70 000 scan-A/s. De plus, la résolution est meilleure de l'ordre de 3 à 5 μ m (Figure 47, Figure 48).

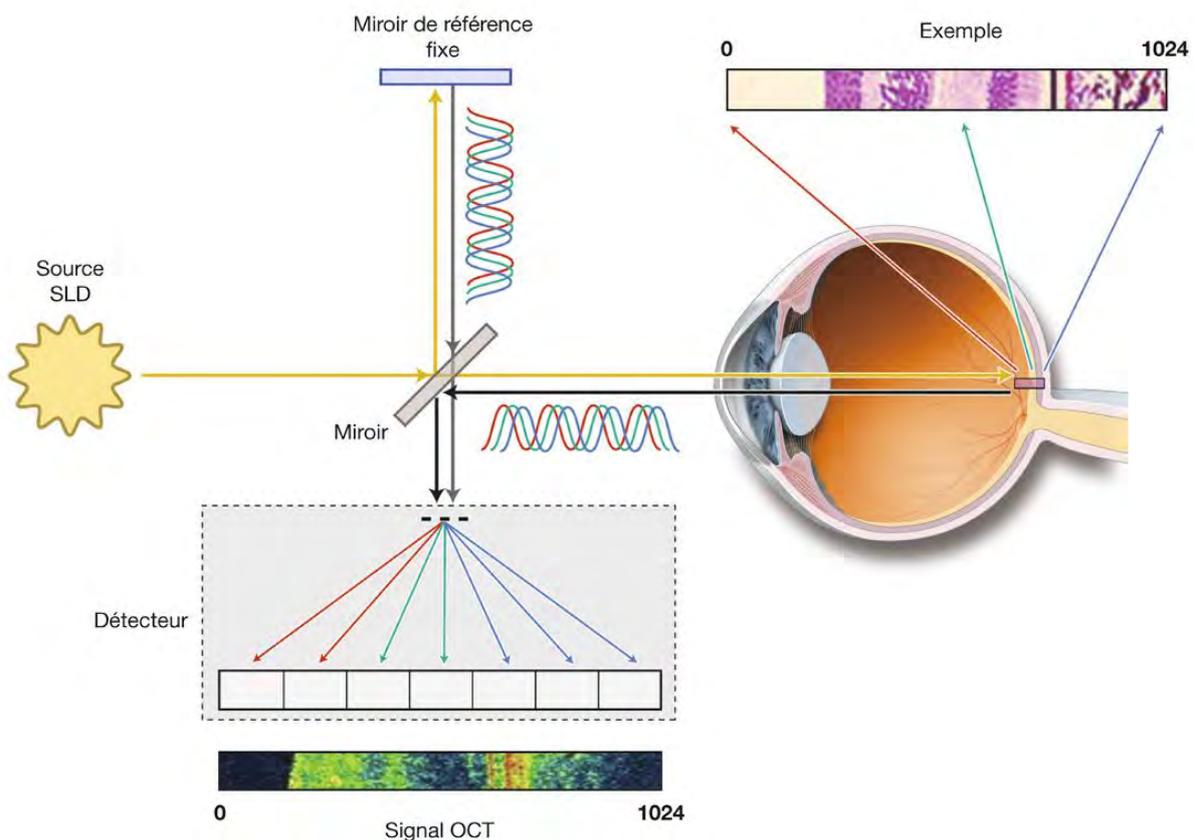


Figure 47 : Schéma optique de l'OCT- Spectral Domain.

Le miroir de référence est fixe. Le détecteur est un spectromètre capable d'analyser immédiatement toute la profondeur grâce à une transformation de Fourier (d'après Renard et Magazzeni (104)).

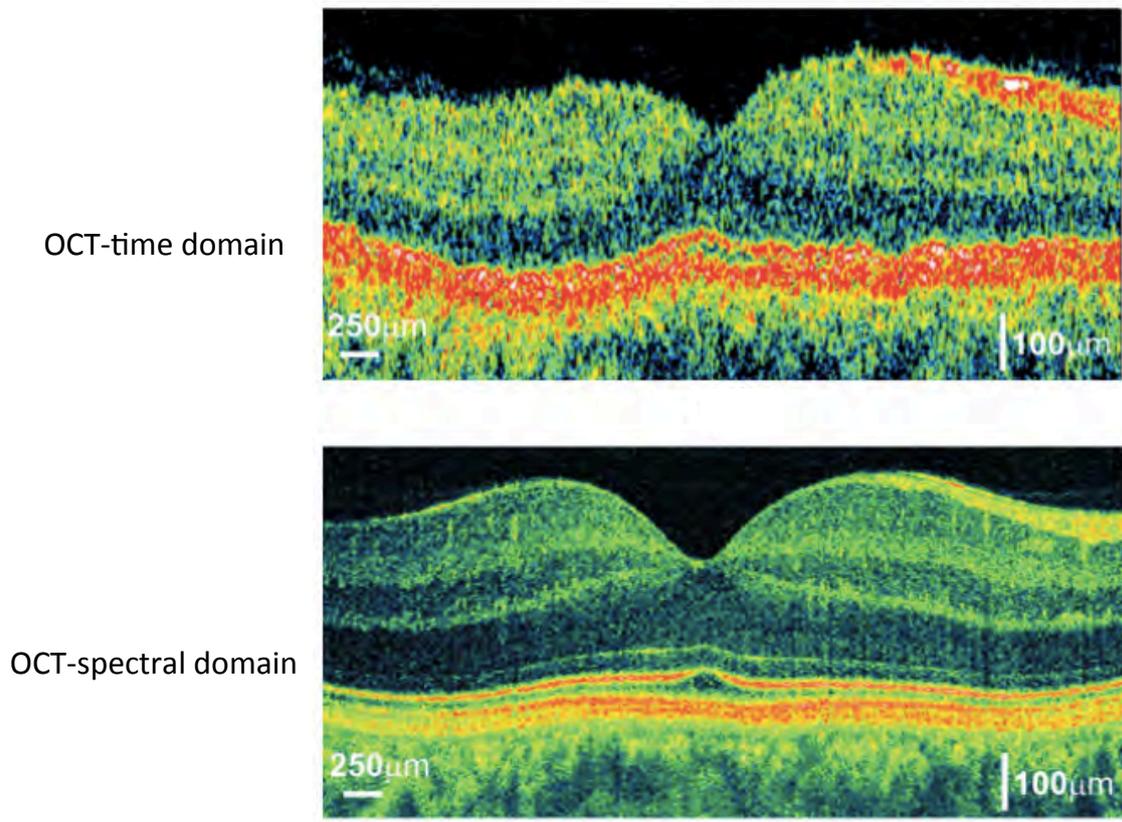


Figure 48 : Comparaison OCT-TD et OCT-SD (d'après Wojtkowski (146)).

e) **OCT-Swept Source (OCT-SS)**

L'OCT swept source, dans le domaine fréquentiel combine les avantages des technologies du time domain et du spectral domain.

Comme l'OCT-TD, l'enregistrement se fait par un photodétecteur. La source utilisée est à longueur d'onde variable.

La vitesse d'acquisition est plus rapide que l'OCT-SD avec > de 100 000 scan-A/s, mais la résolution axiale est moins bonne.

L'avantage principal de l'OCT-swept source est la possibilité de faire des images avec une pénétration plus profonde (source infrarouge de 1060 nm), ce qui permet une bonne visualisation de la choroïde et de la lame criblée (Figure 49).

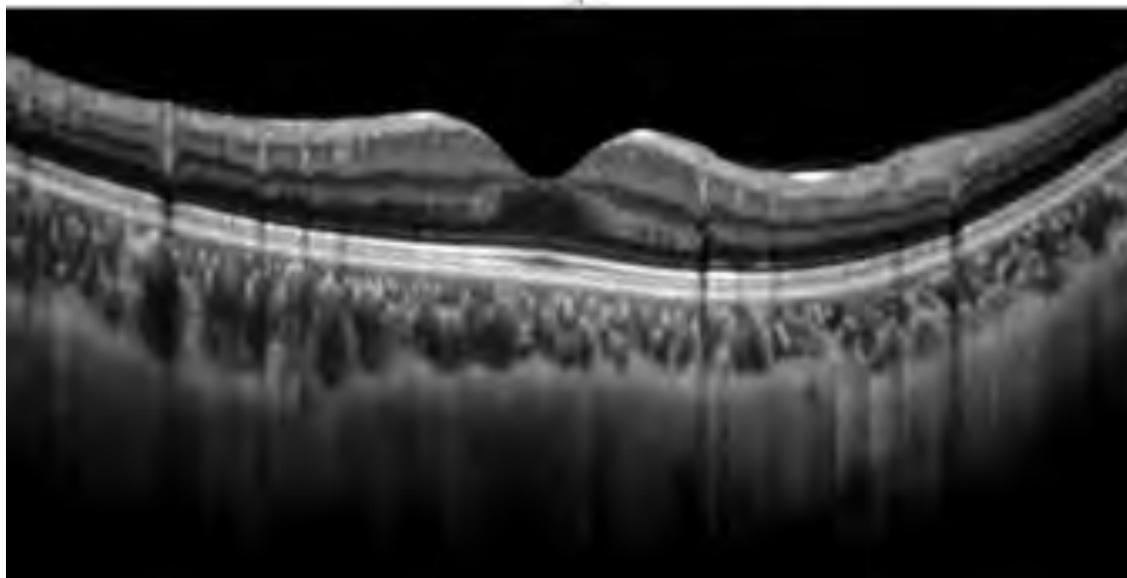
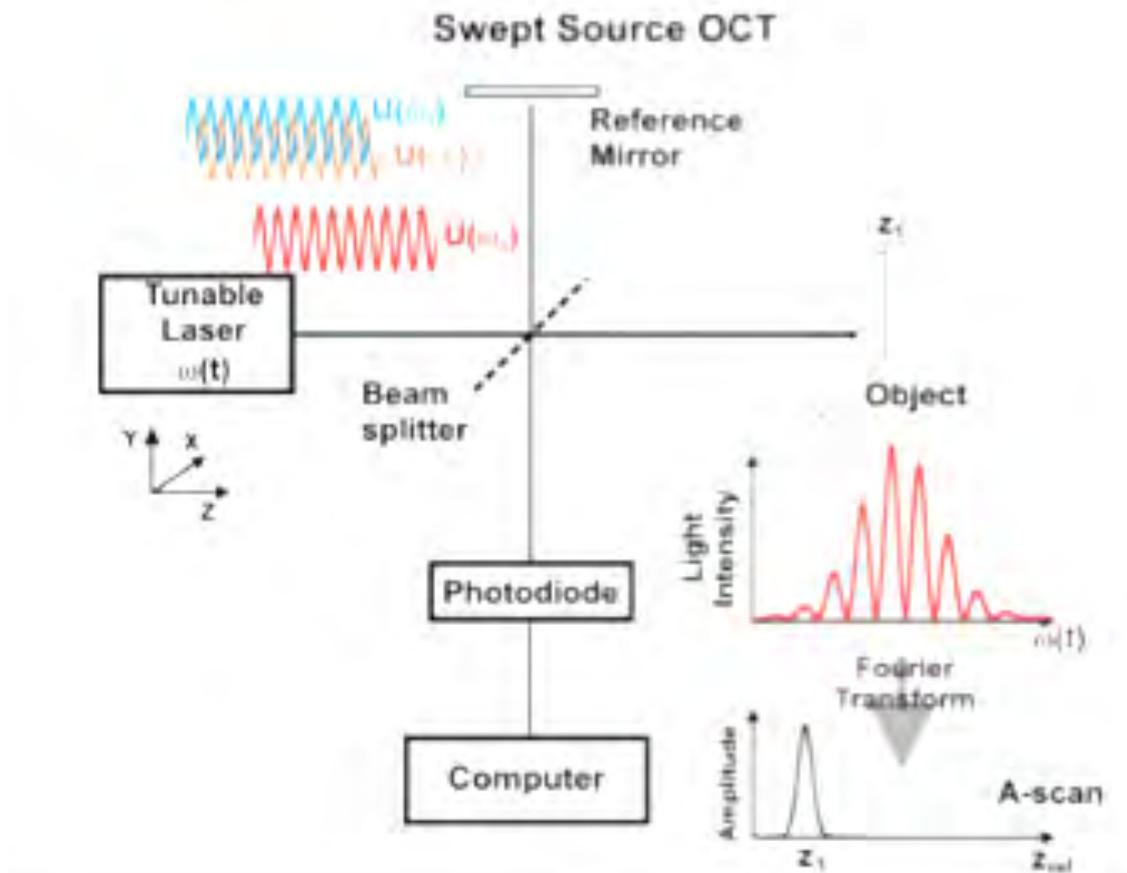


Figure 49 : OCT swept source. En haut schéma optique de l'OCT swept source.

En bas image obtenue avec un OCT-SS, on remarque la bonne visualisation de la choroïde (d'après Wojtkowski (146)).

L'imagerie OCT permet une visualisation quasi histologique des tissus rétiniens et papillaires.

2. OCT-Angiographie :

L'OCT-angiographie est une méthode d'imagerie en 3 dimensions permettant l'évaluation du flux sanguin oculaire.

Initialement, la technique de Doppler OCT a été développée pour visualiser et mesurer le flux sanguin. Cependant, cette technique n'est sensible uniquement qu'au flux sanguin provenant des vaisseaux dont l'orientation est parallèle à la source, ce qui limite fortement son utilisation pour la rétine et la choroïde dont les vaisseaux sont principalement perpendiculaires. Une seconde approche fut donc celle des techniques basées sur la granulométrie laser (laser speckle). L'avantage du laser speckle est qu'il peut analyser la variation dans le temps du motif speckle et détecter aussi bien le flux axial que transversal.

LOCT -Angiographie est donc «l'héritière» de ces 2 méthodes.

a) *Principe de l'OCT- angiographie :*

L'OCT-A est basée sur le principe de « motion contrast" qui permet la détection du mouvement.

Un tissu immobile produit une réflexion et une diffusion presque constante, alors qu'un tissu mobile produit des signaux OCT qui changent au fil du temps.

Sur un œil immobile, les seules structures mobiles au fond d'œil sont les éléments figurés du sang au sein des vaisseaux.

L'OCT-A est une méthode qui s'appuie sur les différences entre les scan-B pour générer un contraste associé au mouvement, en particulier au mouvement des globules rouges dans les vaisseaux. Comme pour le principe de la granulométrie laser (laser speckle), grâce à des algorithmes de calcul, il va être possible de détecter les voxels où il n'y a pas de mouvement de particule (pas de changement du motif speckle) et les voxels où il y a un mouvement (variation du motif speckle). Pour générer l'image de la microvascularisation rétinienne, chaque scan-B est répété plusieurs fois au même endroit. Les comparaisons de contraste sur les scan-B consécutifs au même endroit révèlent certaines zones avec un changement de contraste au fil du temps et certaines zones avec un contraste constant. Le changement de contraste temporel dans un emplacement spécifique est attribué au mouvement des érythrocytes. Il indique donc l'emplacement de vaisseaux. En effet, au lieu de « corrélérer » les images, c'est à dire

mettre en évidence les motifs identiques, en OCT-A, la « décorrélation » du signal va mettre en évidence les voxels où le signal OCT change dans le temps et donc détecter le mouvement. Un contraste différenciant les cellules circulantes mobiles, des cellules du tissu immobile de voisinage est généré. Les voxels « mobiles » vont apparaître en blanc et les voxels « immobiles » seront noirs (Figure 50).

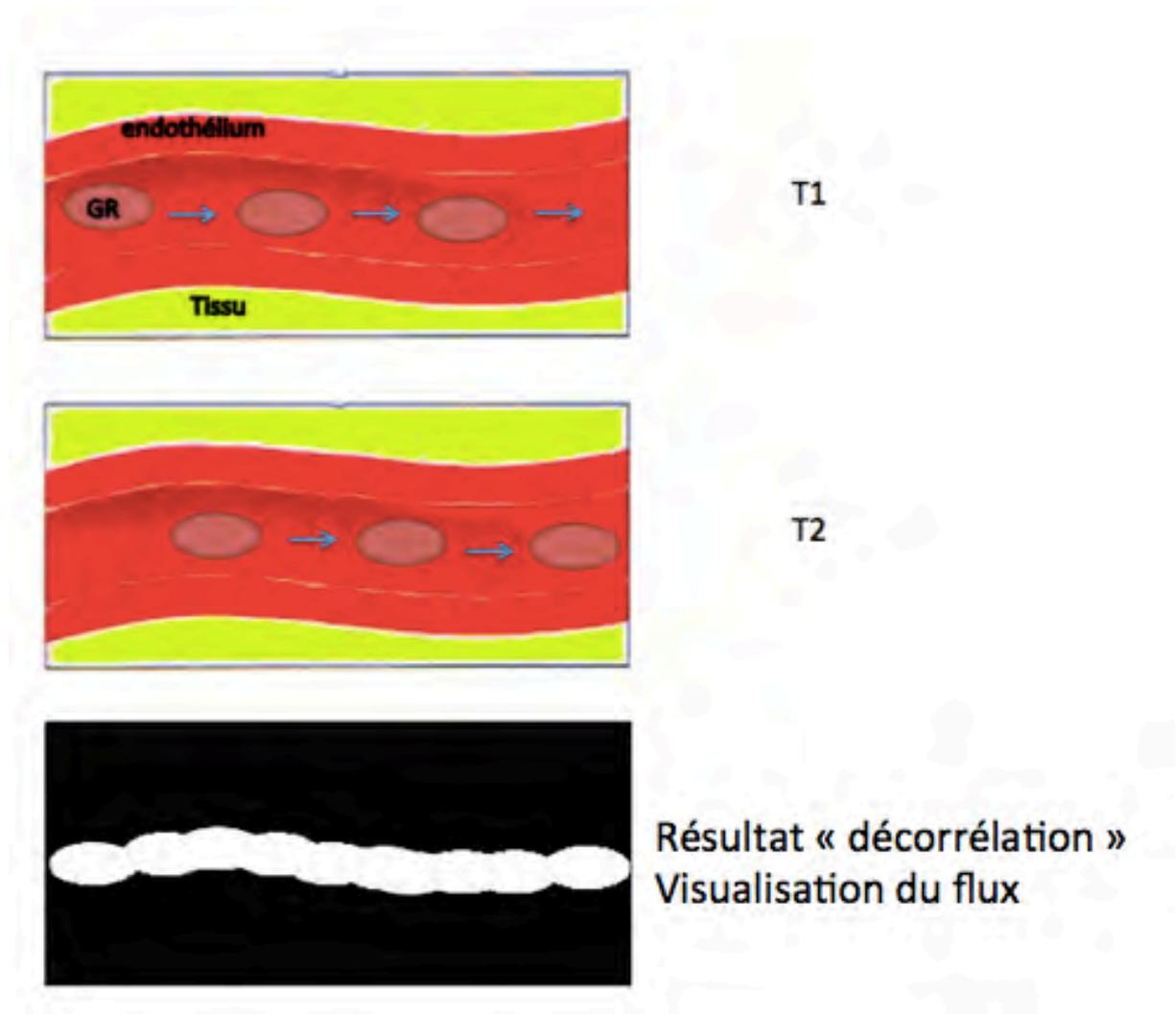


Figure 50 : Schématisation du principe de décorrélation. Seuls les éléments mobiles vont produire un signal. On visualise donc le flux endoluminal des globules rouges (Sallit).

Le signal OCT après transformation de Fourier va contenir deux informations, la phase et l'amplitude.

L'amplitude correspond à l'unité de grandeur de l'onde et la phase correspond au temps de décalage entre deux ondes (Figure 51).

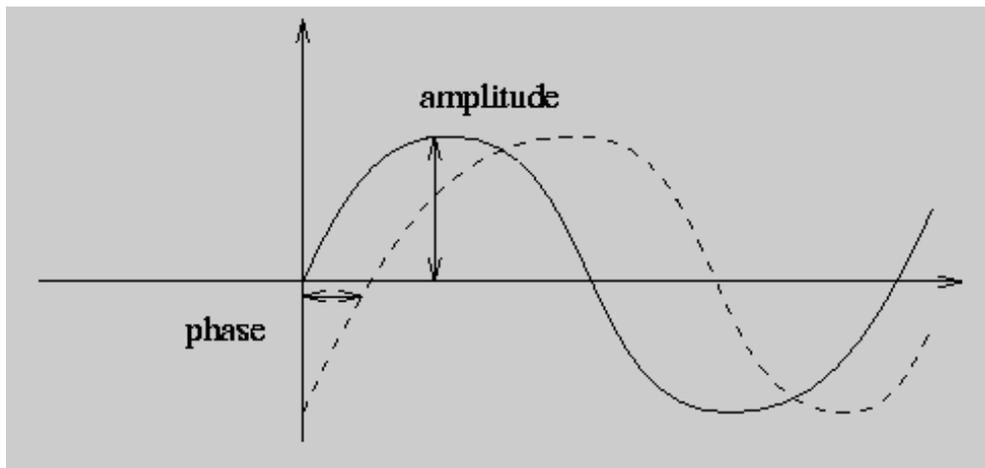


Figure 51 : Amplitude et phase d'une onde sinusoïde (Sallit).

Si une particule est en mouvement (globule rouge dans les vaisseaux):

- Entre 2 scans réalisés à des temps T rapprochés, il y aura une modification de l'amplitude et de la phase du signal.

Si image statique:

- 2 scans identiques.

A partir de ces principes, plusieurs algorithmes permettant de développer des appareils d'OCT-Angiographie ont été développés. Ils se différencient selon si ils sont basés sur :

- Différence de phase :
 - Doppler domain processing method OAG
- Différence d'amplitude
 - Speckle variance OCT (granulométrie laser)
 - SSADA Split spectrum amplitude decorrelation (Optovue®)
 - Full spectrum amplitude deccorelation (Spectralis®)
- Différence de phase et d'amplitude
 - OMAG Optical MicroAngioGraphy (Angioplex®)

D'après une revue de la littérature, Zhang et al. (147) considèrent que le système OMAG serait celui qui donne les meilleurs résultats en termes de visualisation du réseau microvasculaire rétinien, avec un meilleur contraste et moins de bruit de fond. Cela est probablement dû au fait qu'il exploite la totalité du signal (phase et amplitude) et peut donc détecter le flux des vaisseaux indépendamment de leur angle incidence.

b) *Acquisition des images :*

(1) Préparation du patient :

L'acquisition de l'OCT angiographie ressemble à celle de l'OCT classique.

Le patient doit tout d'abord être identifié (nom, prénom, date de naissance et sexe).

Le type d'examen doit ensuite être choisi. Pour l'OCT-angiographie avec l'appareil Cirrus HD-OCT 5000 avec Angioplex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis) on choisira « Angiography 3x3 » ou « Angiography 6x6 » selon la taille de fenêtre que l'on désire.

La préparation du patient est importante. La dilatation pupillaire permet une meilleure acquisition. Le patient doit se tenir assis, droit, face à la machine et s'appuyer sur la mentonnière et l'appui-front. Il devra regarder à l'intérieur de la fenêtre de prise de vue pendant l'examen. La fixation interne d'une étoile est la méthode de référence mais si l'acuité visuelle du patient est trop faible, la fixation d'une diode électroluminescence à l'extrémité d'un bras réglable est possible.

Avant de commencer l'acquisition, le clinicien devra effectuer un alignement correct, en effectuant l'alignement de l'œil au moyen de la fenêtre de l'iris, puis l'ajustement de la région visualisée au moyen de la fenêtre du fond d'œil et des coupes transversales. L'acquisition pourra ensuite être lancée. Pendant l'acquisition, un système de surveillance permet de vérifier le bon déroulement de l'examen.

(2) Technique d'acquisition :

La technologie AngioPlex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis) intègre l'algorithme OMAG^c (Optical MicroAngiography Complex) développé en collaboration avec Ricky Wang de l'université de Seattle (148). Lors de l'acquisition, plusieurs scan-B sont réalisés au même endroit de façon très rapprochée (3,6 msec entre chaque scan-B). Pour l'acquisition de la fenêtre 3x3mm par exemple, 4 scan-B sont réalisés pour chaque position. Ce procédé est répété pour 245 coupes transversales avec un espacement de 12,2 μ entre chaque scan-B. Un système de FastTrack permet de réduire les artéfacts induits par les mouvements oculaires (Figure 52).

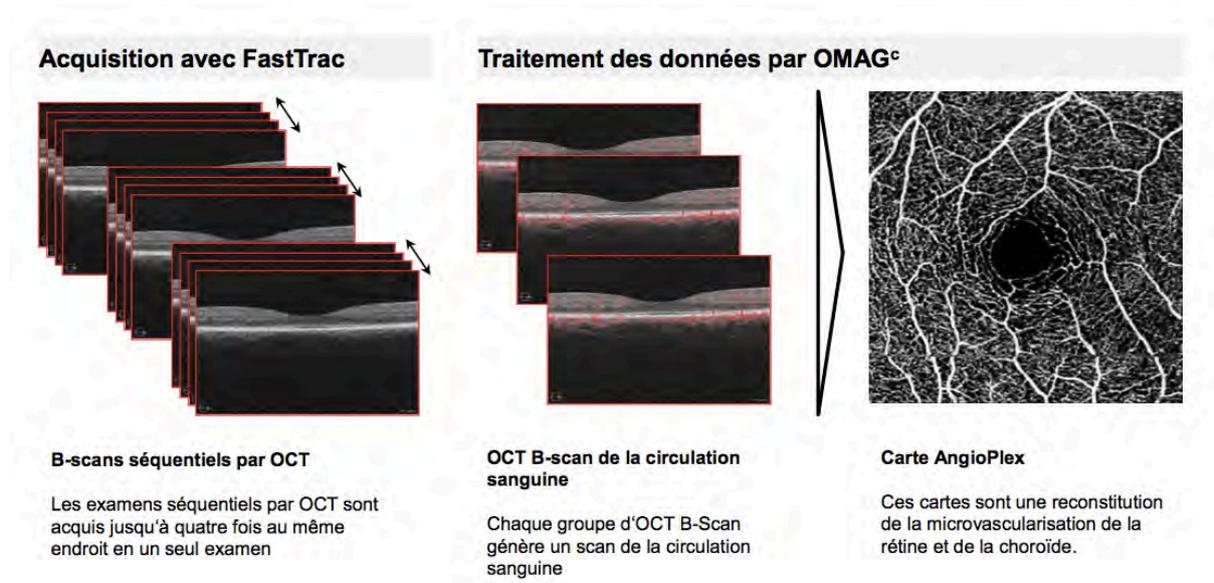


Figure 52 : Principe OMAG (selon documentation Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis).

(3) Analyse du signal :

Une fois l'acquisition terminée, une fenêtre d'analyse apparaît.

Elle est composée d'un OCT-A « en face », d'une coupe transversale de scan-B avec visualisation du flux sanguin possible en superposition et d'un OCT « en face » de la structure ou OCT-C.

Une segmentation des différentes coupes de rétine/choroïde ou « slab » peut être choisie. Plusieurs « slab » sont prédéfinis mais l'on peut aussi personnaliser l'épaisseur et la profondeur de segmentation (Tableau 4).

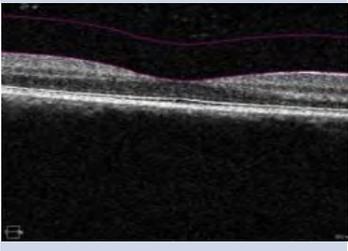
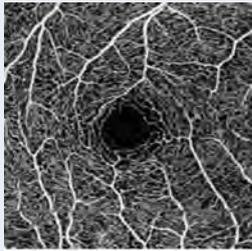
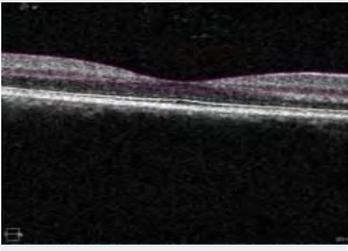
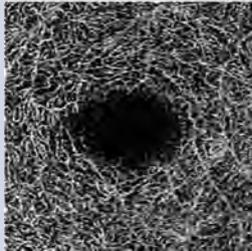
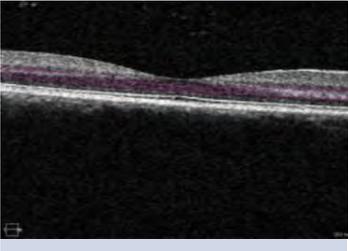
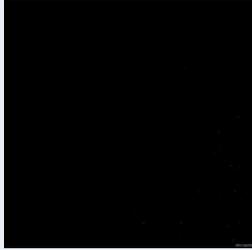
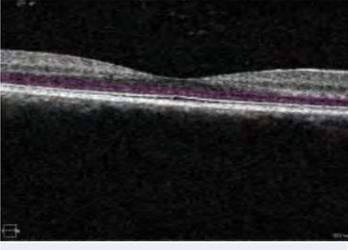
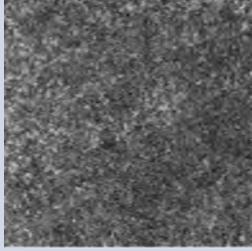
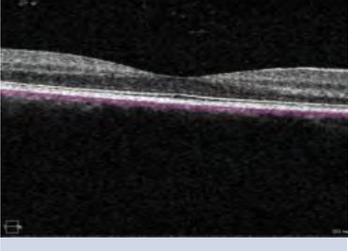
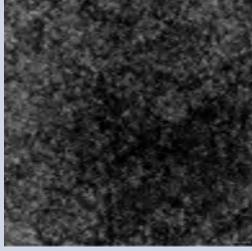
Nom de la tranche	Limites	Examen« en face »	Scan-B
VRI= interface vitréo-rétinienne	Limite interne: $Z_{IVRI}=Z_{ILM}-300\mu\text{m}$ Limite externe: Z_{ILM}		
Couche rétinienne superficielle	Limite interne: Z_{ILM} Limite externe: $Z_{IPL}=Z_{ILM}+70\%(T_{OPL-ILM})$		
Couche rétinienne profonde	Limite interne: Z_{IPL} Limite externe: $Z_{OPL}=Z_{RPEfit}-110\mu\text{m}$		
Tranche avasculaire	Limite interne: Z_{OPL} Limite externe: $Z_{IS/OS}=Z_{RPEfit}-70\mu\text{m}$		
Tranche chorio-capillaire	Limite interne: $Z_{CCIB}=Z_{RPE}+29\mu\text{m}$ Limite externe: $Z_{CCOB}=Z_{RPE}+49\mu\text{m}$		
Tranche choroïde	Limite interne: $Z_{ChIB}=Z_{RPEfit}+64\mu\text{m}$ Limite externe: $Z_{ChOB}=Z_{RPEfit}+115\mu\text{m}$		

Tableau 4: Segmentation en OCT-Angiographie. Description des différentes couches rétinienne et choroïdiennes (Sallit).

(4) Artefacts :

L'analyse des images des OCT-A doit être minutieuse car il existe de nombreux artefacts. Les artefacts sont la conséquence de phénomènes physiques qui modifient les images OCT par rapport aux coupes anatomiques correspondantes.

L'effet miroir est un **artefact de projection** correspondant à la réflexion sur l'épithélium pigmentaire du signal du flux sanguin rétinien. Il se forme alors des images aberrantes qui peuvent être prises, à tort, comme une néovascularisation (Figure 53, Figure 55).

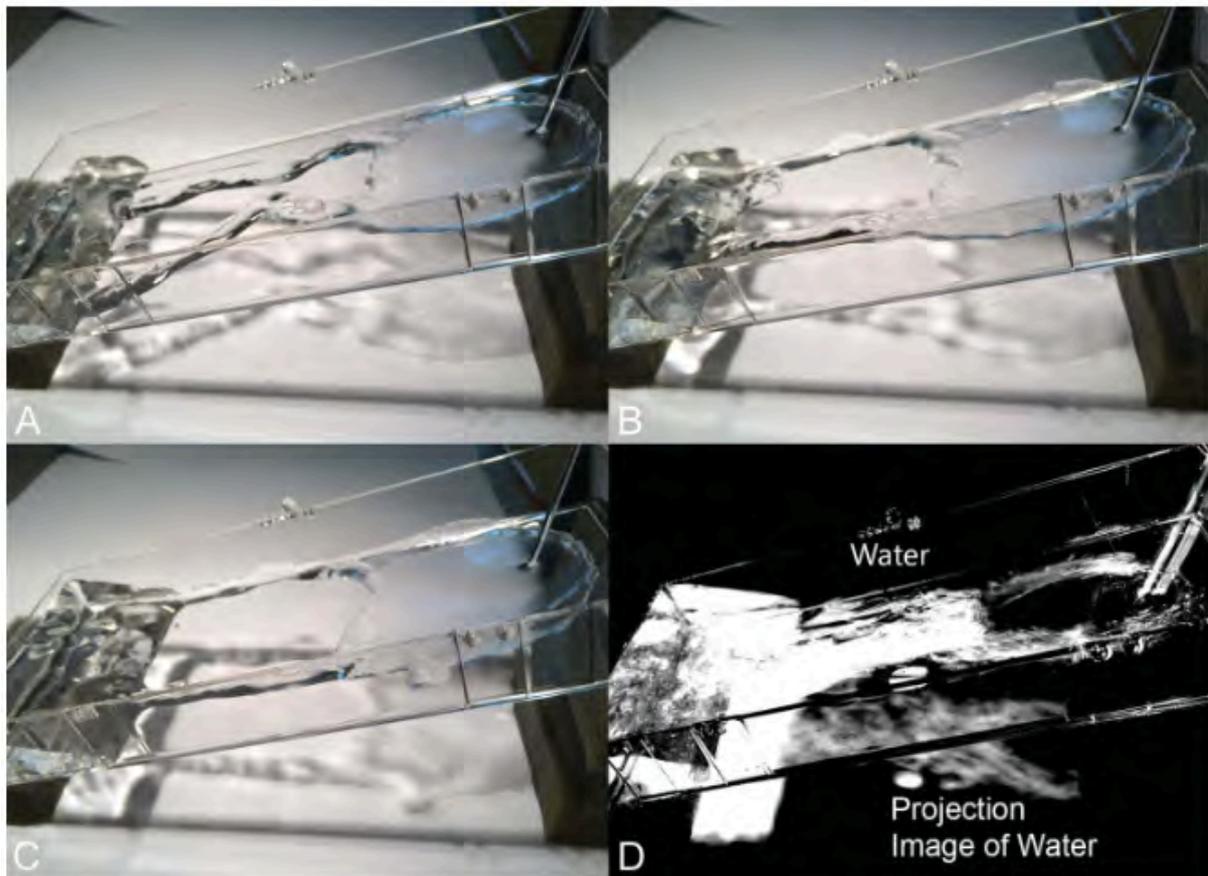


Figure 53 : Origine des artefacts de projection.

A-C, L'eau s'écoule dans le bac transparent, des images séquentielles sont représentées et montrent des zones de réflexion variables. Cependant, la lumière passe à travers l'eau et frappe également l'arrière-plan créant une autres zone de réflexion par effet miroir changeant au cours du temps. D, il s'agit de la reconstruction en « motion contrast » où seules les zones en mouvement sont représentées. Deux zones de variations sont représentés alors qu'un flux (ici l'eau) n'est présent réellement qu'a un seul endroit (dans le bac et non pas sous le bac où il s'agit seulement d'une projection) (d'après Spaide (149)).

L'**effet d'ombrage** ou **écran** est également un artéfact fréquent. Une zone d'ombre se forme lorsque les ondes laser rencontrent une interface très réfléchissante ou une opacité. Il existe alors une atténuation du signal à l'arrière de cette structure. Cela peut être dû à une opacification localisée du cristallin ou un corps flottant du vitré. Il existe également un effet écran dû au bouclier choriocapillaire-choroïde. En effet le flux sanguin au niveau choriocapillaire est tellement intense qu'il entraîne un effet écran empêchant l'exploration correcte de la choroïde. Il faut savoir reconnaître l'effet écran afin de ne pas l'interpréter, à tort, comme un défaut de perfusion (Figure 54, Figure 55).

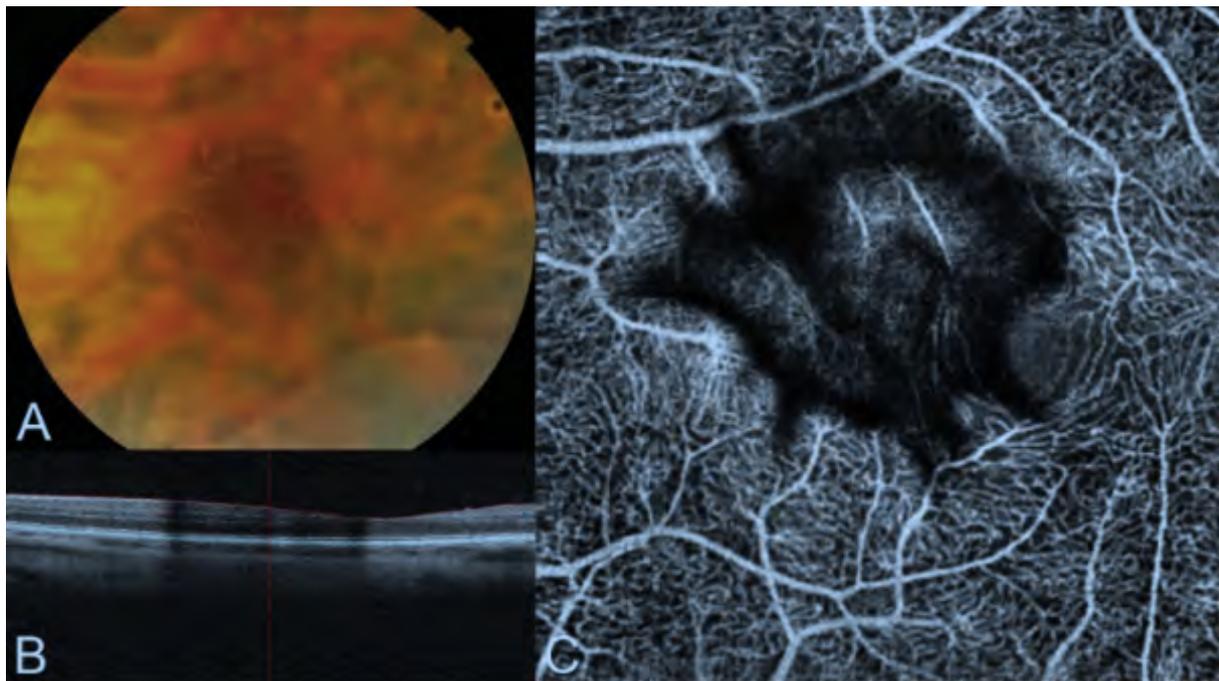


Figure 54 : Effet d'ombrage.

A, Rétinographie montrant une condensation vitrénne. B, scan-B avec ombrage évident. C, OCT-A, avec hyposignal correspondant à la condensation vitrénne. On ne visualise pas de flux au niveau rétinien par atténuation du signal dû à la condensation vitrénne (d'après Spaide (149)).

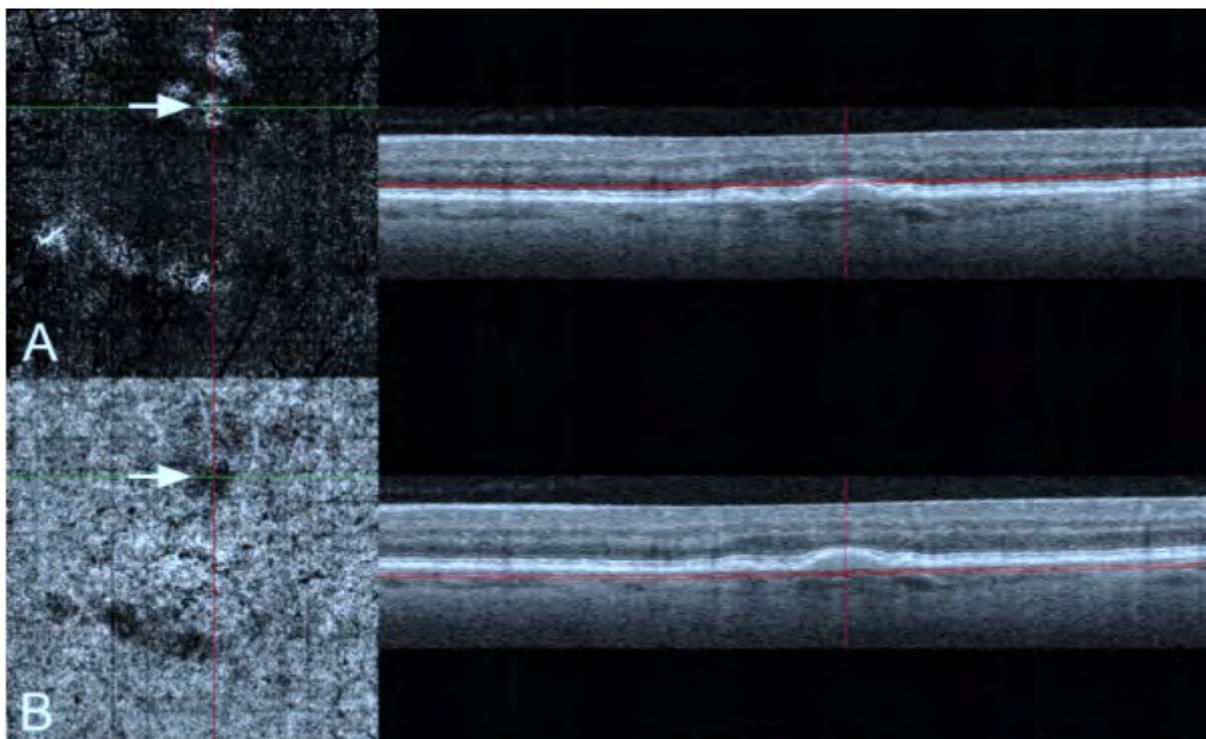


Figure 55 : Artéfact de projection et effet d'ombrage.

A, visualisation d'un artéfact de projection sur OCT-A « en face » au niveau de la partie supérieure d'un drusen pouvant faire croire, à tort, à la présence de flux et à une néovascularisation. B, effet écran sur l'OCT-A « en face » à la partie inférieure du même drusen pouvant faire croire, à tort, à une non perfusion (d'après Spaide [149]).

L'effet de « **fringe washout** » correspond au fait qu'un débit trop rapide ou trop lent ne sera pas détecté et apparaîtra en hyposignal faisant croire, à tort, à l'absence de flux.

En effet si le mouvement est trop rapide, le mouvement du globule rouge peut ne pas être perçu si son temps de passage dans la fenêtre d'acquisition est plus court que l'intervalle entre deux scan-B consécutifs. Il en est de même pour un flux trop lent, le globule rouge bouge trop peu entre 2 scan-B consécutifs et le mouvement n'est pas perçu. Par exemple, un polype peut ne pas être perçu dans la vasculopathie polypoïdale car le flux est trop lent.

Enfin, il existe de nombreux **artéfacts liés aux mouvements** de l'œil, et de la tête (dédoublément de vaisseaux), d'autres sont liés aux micro-saccades avec perte de fixation (ligne blanche). La présence d'un « eye tracker » est donc indispensable pour les diminuer (Figure 56).

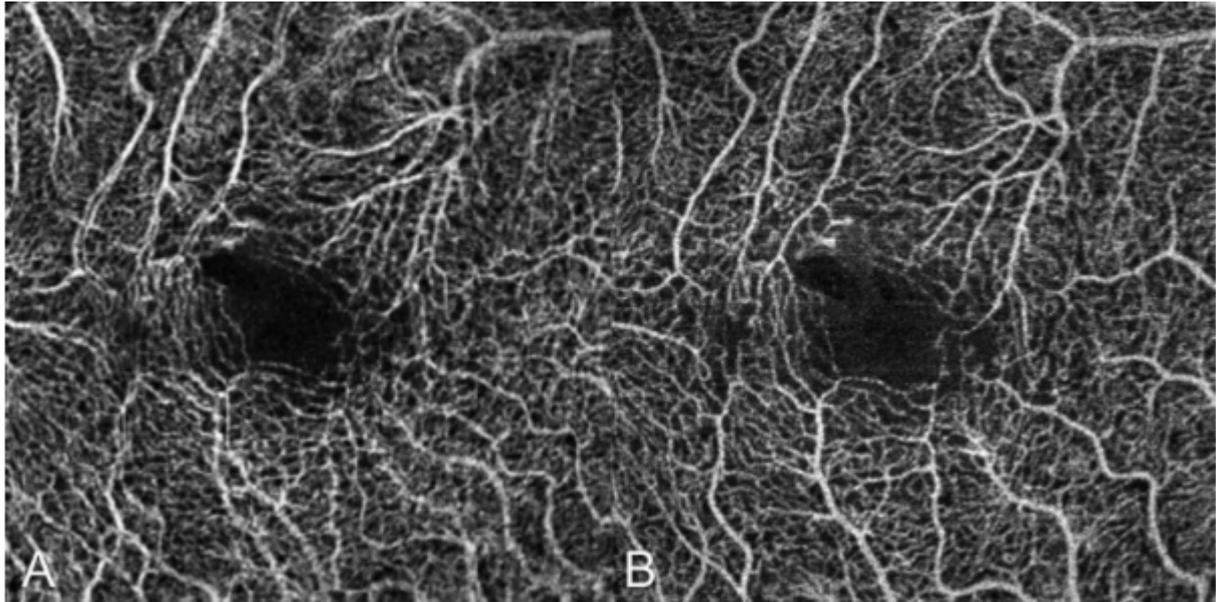


Figure 56 : Artéfact lié aux mouvements : dédoublement de vaisseaux.

A, OCT-A « en face » montrant un dédoublement du réseau capillaire. B, même OCT-A « en face » après traitement par un logiciel d'image. L'effet du dédoublement a été corrigé (d'après Spaide (149)).

L'imagerie OCT-A permet une reconstruction du flux endoluminal du réseau microvasculaire rétinien et papillaire in vivo, en 3 dimensions, et de façon non invasive. Elle est basée sur le principe de « motion contrast" qui permet la détection du mouvement. Les aspects techniques de la méthode sont importants à connaître afin de mieux interpréter les images et détecter les artéfacts.

C. OCT-Angiographie et glaucome :

L'étude de la microvascularisation rétinienne et papillaire en OCT-A dans le glaucome est un sujet de recherche clinique très novateur, seulement une quinzaine d'articles scientifiques a été publiée dans la littérature à ce jour.

1. Microvascularisation papillaire :

En 2012, Jia et al. (150) décrivaient la technique d'OCT-Angiographie utilisant l'algorithme split spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA) pour l'étude du flux sanguin au niveau du nerf optique (Figure 57).

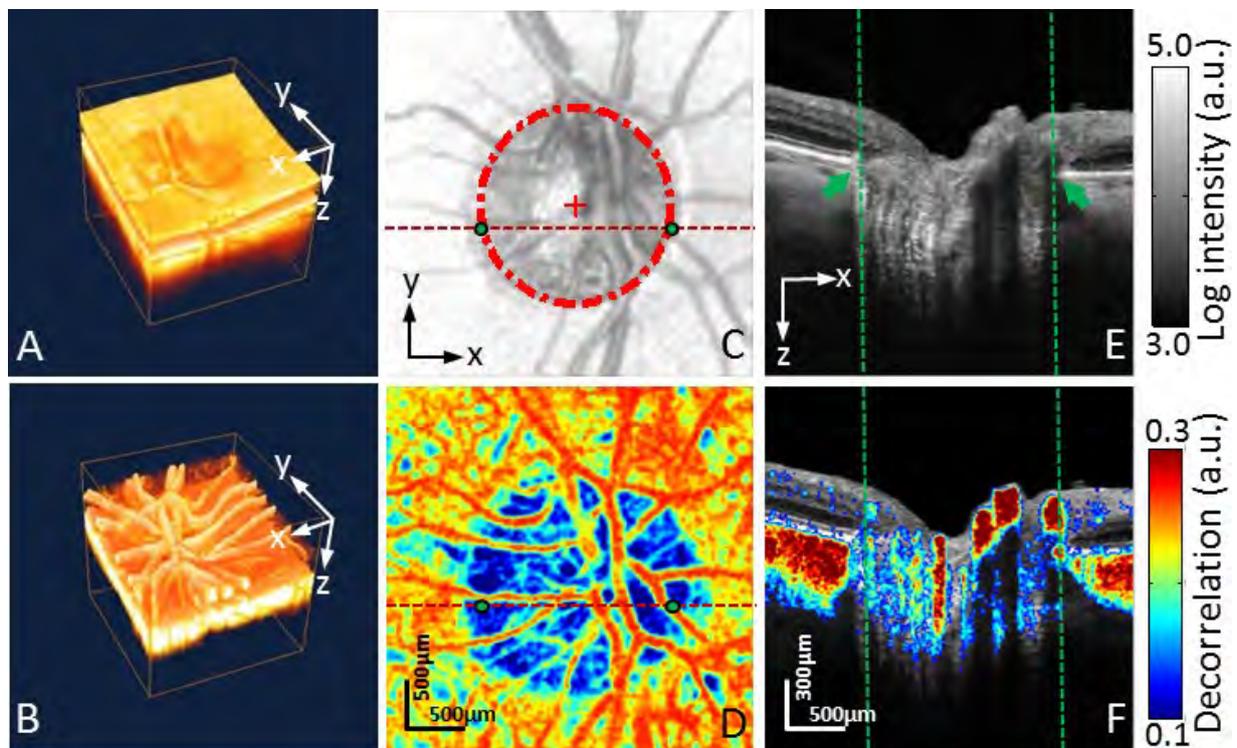


Figure 57 : OCT structural et OCT-A centré sur le nerf optique d'un patient sain.

A, OCT de structure en 3D ; B, OCT-A en 3D ; C OCT en face de structure ; D, OCT-A en face ; E, OCT de structure en coupe transversale(scan-B), OCT-A en coupe transversale (d'après Jia (150)).

Il décrivait deux paramètres d'évaluation du flux sanguin oculaire : l'index de flux (flow index) et la densité vasculaire (vessel density) repris ensuite par de nombreux auteurs.

L'index de flux correspondait à la moyenne des valeurs obtenues par décorrelation du signal OCT dans une zone définie et la densité vasculaire correspondant au pourcentage de la surface occupée par les vaisseaux dans une zone définie.

Dans cette première étude pilote, 3 patients glaucomateux étaient comparés à 3 patients sains. On retrouvait de manière significative un index de flux et une densité vasculaire

plus faibles chez les patients glaucomateux au x du disque papillaire et également pour la partie temporale du disque optique (exclusion des gros troncs vasculaires) (Figure 58).

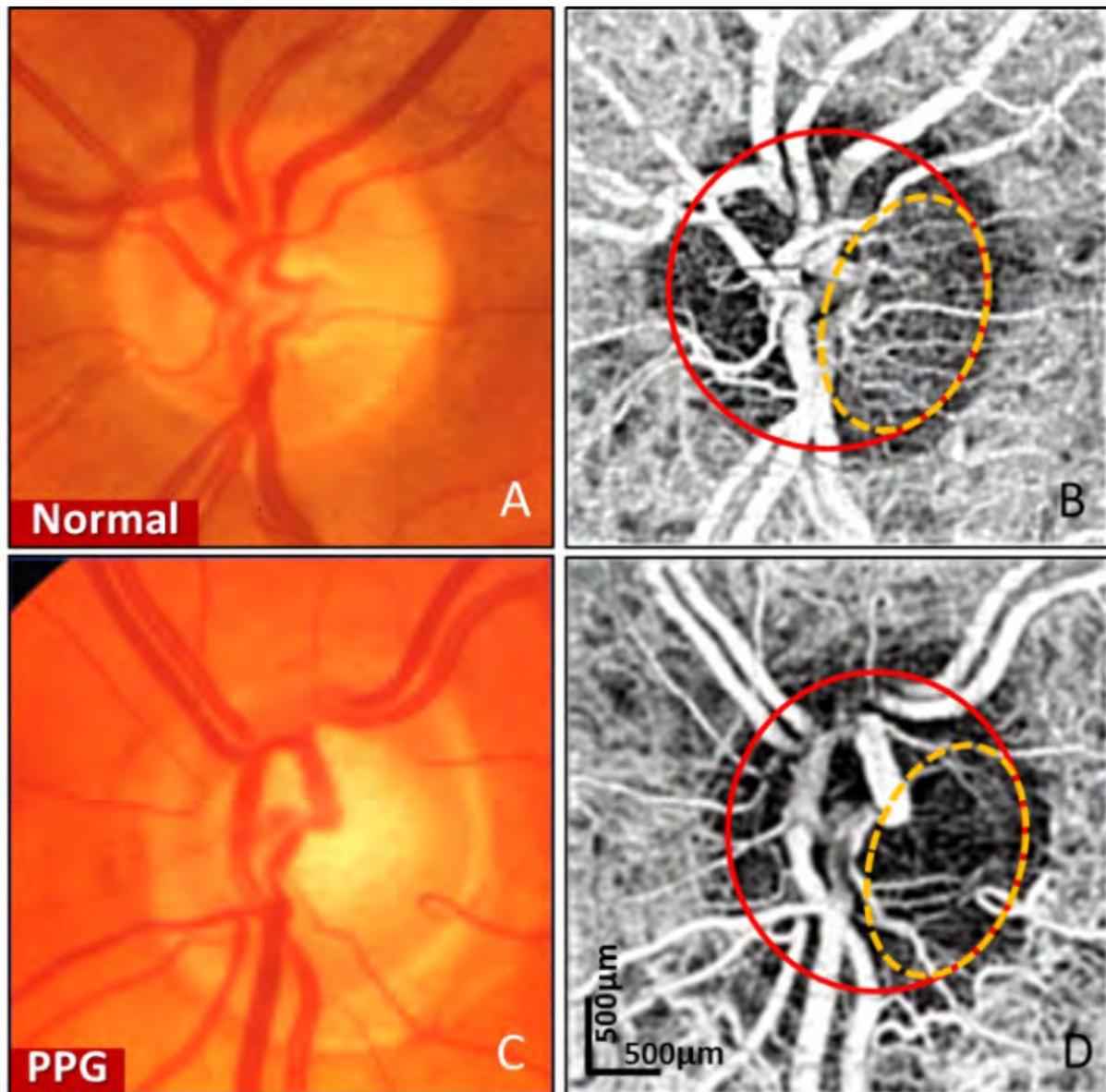


Figure 58 : Comparaison de la microvascularisation du disque optique et de la partie temporale du disque optique entre un patient sain (A, B) et glaucomateux(C, D)(d'après Jia (150)).

Au même moment, l'équipe de Wang (151) décrivait les performances de l'algorithme optical microangiography (OMAG) pour visualiser la microvascularisation de la TNO.

Plusieurs études ont montré que les patients glaucomateux avaient un index de flux et une densité vasculaire au niveau du disque optique plus faibles que les patients sains et que ces paramètres étaient inversement corrélés à la gravité du glaucome (plus le stade de glaucome est sévère, moins le flux et la densité vasculaire sont élevés) (152-155).

Il existe une corrélation de ces 2 paramètres avec les marqueurs structuraux (RNFL, CGL, paramètres morphologique de la TNO) et fonctionnels (déviations moyennes, déviations individuelles, indices de champ visuel) du glaucome utilisés habituellement pour le diagnostic et le suivi des patients.

Deux études se sont intéressées spécifiquement à la microcirculation au niveau de la zone pré-laminaire uniquement en réalisant une segmentation de la zone à analyser au lieu d'analyser tout le volume de l'OCT (155,156). Le flux et la densité vasculaire de la zone pré-laminaire sont également diminués chez les patients glaucomateux.

Bojikian et al. ne retrouvaient pas de différence significative du flux et de la densité vasculaire entre le glaucome avec hypertonie et le glaucome à pression normale (156).

Le flux et la densité vasculaire papillaire évalués en OCT-A sont diminués dans le glaucome.

2. Microvascularisation péripapillaire :

La microvascularisation péripapillaire a également été étudiée afin de s'intéresser plus à la vascularisation des fibres nerveuses rétiniennes.

Les travaux avec l'appareil Angiovue OCT (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) ont été réalisés sans segmentation des couches rétiniennes (157-159), alors que l'étude réalisée avec l'Angioplex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis) s'intéressait uniquement à la couche RNFL afin d'analyser spécifiquement le plexus capillaire superficiel (160). Ces recherches retrouvaient également un index de flux et une densité vasculaire de la zone péripapillaire plus faibles chez les patients glaucomateux que chez les patients sains et ces paramètres étaient inversement corrélés à la gravité du glaucome.

Hollò (158) a montré que la densité vasculaire péripapillaire serait un paramètre qui se modifierait très tôt dans le développement du glaucome et précéderait même les déficits structuraux de la couche RNFL en cas d'hypertonie sans glaucome. L'atteinte de la vascularisation serait donc un événement très précoce dans l'histoire du glaucome et pourrait ainsi devenir un paramètre de surveillance important en cas d'hypertonie.

Akagi et al. (161) ont décrit une corrélation entre la localisation des déficits du champ visuel et les zones de basse densité vasculaire péripapillaires dans le glaucome, renforçant ainsi l'hypothèse vasculaire de la mort de cellules ganglionnaires rétiniennes (Figure 59).

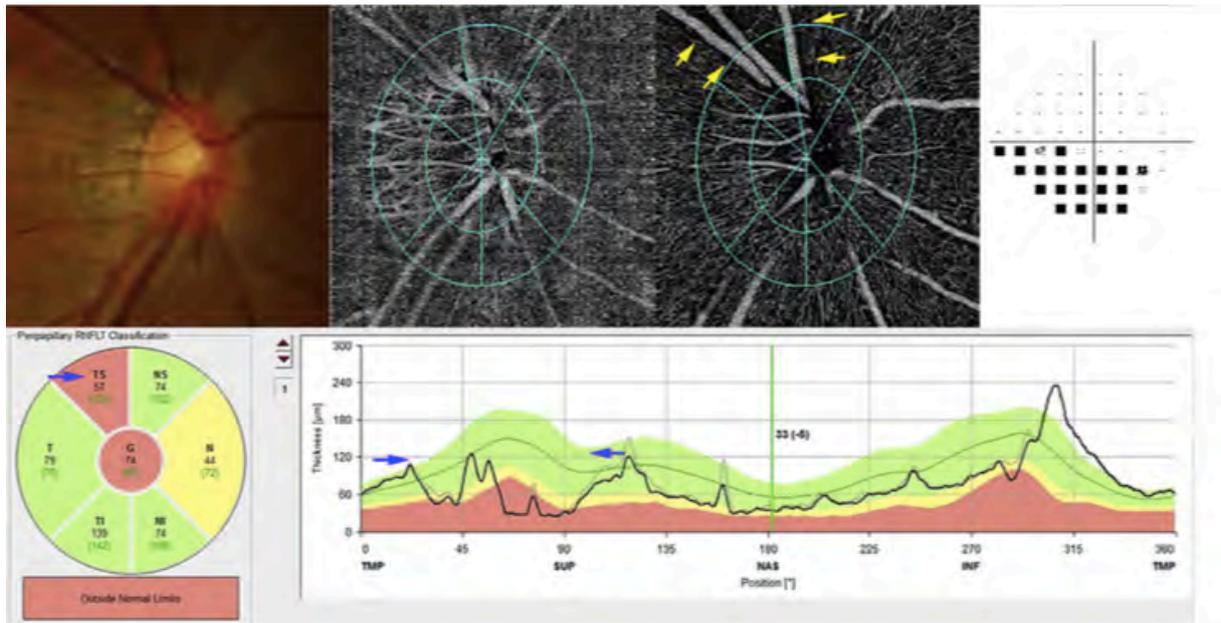


Figure 59 : Relation structure/fonction/vascularisation chez un patient glaucomateux.

On peut voir une hémorragie péripapillaire en temporal supérieur, correspondant à la zone d'amincissement du RNFL, et également à la zone où la densité vasculaire en OCT-A est la plus faible (flèches jaunes). Cette zone correspond au scotome de l'hémichamp inférieur du champ visuel (d'après Akagi (161)).

Le flux et la densité vasculaire péripapillaire évalués en OCT-A sont diminués dans le glaucome.

3. Microvascularisation maculaire :

Seule une étude récente a évalué et comparé la microvascularisation maculaire en OCT-A entre les patients glaucomateux et les patients sains (162). Elle montre que les patients glaucomateux ont une densité vasculaire maculaire plus faible que les patients sains. Il semblerait également que la diminution du réseau vasculaire au niveau maculaire soit associée à la présence de déficits du champ visuel.

La densité vasculaire maculaire évaluée par OCT-A est diminuée dans le glaucome.
--

Ces études renforcent la place de l'OCT-A en temps que nouvel outil pour le diagnostic et la classification du glaucome. De nouveaux paramètres permettent maintenant d'évaluer l'atteinte microvasculaire dans le glaucome en complémentarité des paramètres structuraux et fonctionnels. Cependant, la place de l'OCT-A dans l'analyse de l'évolution du glaucome dans le temps n'a pas encore été décrite. L'évolution des paramètres de flux et de densité vasculaire après changement de traitements hypotonisants n'a pas fait l'objet de publication à notre connaissance.

Nous présentons donc un travail original, évaluant l'impact de la chirurgie filtrante non perforante sur la microvascularisation maculaire et péripapillaire en OCT-Angiographie chez les patients glaucomateux.

PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE

OCT-Angiographie et glaucome : Etude de la vascularisation péripapillaire et maculaire après chirurgie filtrante

R. Sallit, V. Fortoul, L. Kodjikian, P. Denis

Hôpital de la Croix Rouse, Lyon, France

Auteur correspondant : R. Sallit

Adresse : Hôpital de la Croix Rouse, 103, Grande Rue de la Croix-Rouse,
69317 Lyon cedex 04 – France

Téléphone : +33426109323

E-mail : rebecca.sallit@chu-lyon.fr

Mots clefs : glaucome, OCT-Angiographie, sclérectomie, microvascularisation rétinienne.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Résumé :

Introduction : La baisse du flux sanguin oculaire est un facteur de risque du glaucome chronique à angle ouvert. Il a été démontré récemment que l'OCT-Angiographie (OCT-A) était capable d'imager en détail la microvascularisation rétinienne et papillaire in vivo.

Objectif : L'objectif de l'étude était d'étudier en OCT-A, les modifications microvasculaires péripapillaires et maculaires suite à l'hypotonie induite par une chirurgie filtrante non perforante, chez les sujets glaucomateux.

Matériel et méthodes : La microvascularisation péripapillaire et maculaire était analysée à l'aide de l'algorithme OMAG (Optical MicroAngiography) en pré et post-opératoire grâce à quatre paramètres.

Résultats : Trente-quatre yeux ont été inclus. Le flux vasculaire péripapillaire moyen était augmenté après chirurgie, +4,4% (IC 95% 1,57; 7,31, $p=0,003$) à J7 et de +4,65% (IC 95% 1,21; 8,21, $p=0,009$) à J30. Le profil d'évolution était identique entre les sclérectomies et les chirurgies combinées phacosclérectomies ($p=0,755$). Les patients s'amélioraient quel que soit leur stade de glaucome. La densité vasculaire maculaire (+18,38% (IC 95% 1,62 ; 37,91, $p=0,33$)), la longueur totale du réseau vasculaire (+20,05 (IC95% 2,92 ; 40,03, $p=0,022$)) et le périmètre d'échange vasculaire (+8,1 (IC95% 2,7 ; 13,78, $p=0,004$)) étaient statistiquement augmentés à 1 mois post-opératoire.

Conclusion : La chirurgie filtrante non perforante entraîne une modification du flux vasculaire péripapillaire et maculaire. La place de l'OCT-A dans le suivi du glaucome et dans l'évaluation de l'efficacité des traitements sur la part vasculaire du glaucome devra être définie par des études et des cohortes plus importantes.

I. Introduction :

Le glaucome chronique à angle ouvert est une neuropathie optique progressive d'origine multifactorielle liée à la dégénérescence des cellules ganglionnaires rétiniennes. Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence. Certains sont innés et non contrôlables comme les antécédents familiaux d'hypertonie oculaire ou de glaucome, l'ethnie, la myopie, la diminution de l'épaisseur cornéenne centrale, et l'âge ; d'autres sont contrôlables comme l'hypertonie intraoculaire, la baisse du flux sanguin oculaire et les facteurs environnementaux. Bien que l'élévation de la pression intraoculaire (PIO) reste le principal facteur de risque, les facteurs vasculaires jouent un rôle important dans la physiopathologie du glaucome, notamment la baisse du flux sanguin oculaire (FSO) (48,92,163).

L'imagerie Doppler couleur et la fluxmétrie laser Doppler ont mis en évidence une diminution du flux sanguin oculaire au niveau rétinien, choroïdien et papillaire (80–83,164). Ces techniques mesurent le flux au niveau des « gros » vaisseaux rétiniens, le flux des petits plexus capillaires étant trop lent pour être détecté. De plus, ces méthodes sont peu adaptées à la pratique clinique courante.

L'imagerie par tomographie en cohérence optique (OCT) bénéficie aujourd'hui de l'algorithme OMAG (optical microangiography) qui permet une étude de la microvascularisation rétinienne reproductible, en 3 dimensions, in vivo, et de façon non invasive (165). En 2012, Lin et al. (151) ont montré que l'algorithme OMAG permettait d'explorer et d'analyser la microvascularisation du disque optique. Depuis, les travaux scientifiques en OCT-Angiographie (OCT-A) ont rapporté une diminution du flux sanguin papillaire et péripapillaire, ainsi que de la densité vasculaire chez les patients glaucomateux (150,152–157,159,161).

A notre connaissance, aucun travail concernant l'analyse en OCT-A, d'une part, de l'évolution de la microvascularisation rétinienne, et d'autre part, de l'impact d'un traitement sur le flux capillaire rétinien chez le sujet glaucomateux n'a encore été rapporté.

L'objectif de notre travail original était d'étudier en OCT-A les modifications microvasculaires maculaires et péripapillaires induites par l'hypotonie, après chirurgie filtrante non perforante, chez les sujets glaucomateux.

II. Matériels et méthodes :

A. Design de l'étude :

Nous avons réalisé une étude clinique prospective, monocentrique, entre janvier et août 2016 dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon. Cette étude a respecté les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur les sujets humains définis dans la déclaration d'Helsinki et les patients ont donné leur consentement libre et éclairé.

B. Population de l'étude :

Nous avons inclus dans l'étude les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert, nécessitant une sclérectomie ou une phacosclérectomie et acceptant de participer à l'étude.

Les patients devaient être majeurs et capables de donner leur consentement. Ils devaient être atteints de glaucome chronique à angle ouvert primaire ou secondaire confirmé selon les critères de l'European Glaucoma Society (EGS) (36). Les critères d'exclusion regroupaient essentiellement une incapacité à maintenir une station assise et immobile devant l'appareil d'imagerie OCT-A, et des critères ophtalmologiques (myopie forte, impossibilité de fixation, trouble important de la transparence des milieux en dehors d'une cataracte) empêchant la bonne réalisation de l'OCT-A.

C. Protocole de l'étude :

Les patients ont été suivis lors de différentes visites : visite pré-opératoire, visite le jour de la chirurgie (J0), et visites post-opératoires à une semaine (J7) et un mois (J30). Le schéma de suivi des patients est présenté dans le Tableau 5.

Les données démographiques, les antécédents médicaux, les antécédents ophtalmologiques, le type de glaucome, et les traitements de tous les patients étaient recueillis.

L'examen clinique comportait la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en échelle décimale (convertie en échelle logarithmique), la pression intraoculaire (PIO) mesurée au tonomètre à aplation de Goldmann et l'examen biomicroscopique à la lampe à fente avec réalisation d'une gonioscopie. Les mesures d'épaisseur cornéenne

centrale, d'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne (RNFL), d'épaisseur du complexe ganglionnaire cellulaire ganglionnaire maculaire (GCC) et des paramètres morphologiques de la tête du nerf optique étaient réalisées avec l'appareil Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis).

Les indices globaux du dernier champ visuel réalisé et datant de moins de 3 mois (Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis) ont été recueillis afin de classer le glaucome selon les stades définis par l'EGS (36).

Les patients qui présentaient un glaucome mal équilibré, sans cataracte notable, ont bénéficié d'une sclérectomie profonde non-perforante avec mitomycine. Les patients qui présentaient un glaucome mal équilibré, avec une cataracte gênante associée, ont bénéficié d'une chirurgie combinée par phacosclérectomie sans mitomycine.

Les données cliniques et les constantes hémodynamiques recueillies lors de la consultation de pré-anesthésie ont été colligées.

	Pré opératoire	J0	J7	J30
Antécédents	X			
MAVC	X			X
PIO	X	X	X	X
Examen biomicroscopique	X	X	X	X
Pachymétrie	X			
RNFL, GCC, TNO	X			X
OCT-angiographie	X		X	X
Evénements indésirables		X	X	X

Tableau 5 : Schéma de suivi des patients.

D. Traitement chirurgical:

Les patients ont tous été pris en charge par le même opérateur. La chirurgie filtrante était réalisée en ambulatoire, sous anesthésie locale avec sédation. L'abord conjonctival était réalisé au fornix. En-post opératoire, les traitements médicaux anti-glaucomeux étaient arrêtés, et les patients suivaient un traitement par dexaméthasone pommade pendant une semaine, tropicamide pendant 2 semaines et dexaméthasone-tobramycine collyre pendant 1 mois.

E. Protocole d'acquisition des OCT-angiographie :

Les OCT-angiographies ont été réalisées pour chaque patient en pré-opératoire, et en post-opératoire à une semaine (J7) et à un mois (J30). Tous les OCT-A ont été réalisés sur l'appareil Cirrus 5000 HD-OCT avec Angioplex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis). L'angioplex utilise l'algorithme OMAG (Optical MicroAngiography). OMAG est une technique d'analyse de détection du flux utilisant tout le signal OCT incluant la phase et l'amplitude. Plusieurs scan-B sont réalisés pour chaque coupe transversale de façon très rapprochées (3,6 msec entre chaque scan-B). Le signal du flux vasculaire (I_{Flow}) est ensuite calculé pour chaque voxel :

$$I_{Flow}(x, y) = \frac{1}{R-1} \sum_{i=0}^{R-1} |C_{i+1}(x, y) - C_i(x, y)|$$

où i est l'indice du temps répété de scan-B à chaque emplacement transversal, $C(x, y)$ correspond au signal complexe de l'OCT au $x^{i\text{ème}}$ scan-A et au point y d'échantillonnage dans la direction axiale. R est le nombre de scan-B répétés.

Il existe deux fenêtres d'acquisition. La fenêtre 3x3mm est constituée de 245 coupes transversales avec un espacement de 12,2 μ m entre chaque scan-B. Le temps d'acquisition est de 4s et 4 scan-B sont réalisés pour chaque position (Figure 60). La fenêtre d'acquisition de 6x6 mm est constituée de 350 coupes transversales avec un espacement de 17 μ m entre chaque scan-B. Le temps d'acquisition est de 6s et 2 scan-B sont réalisés pour chaque position. Un système FastTrack® (suivi des mouvements oculaires) permet de réduire les artéfacts induits par les mouvements oculaires (Figure 60).

Quatre OCT-A étaient réalisés pour chaque patient, un OCT-A maculaire 3x3, un OCT-A maculaire 6x6, un OCT-A papillaire 3x3 et un OCT-A papillaire 6x6.

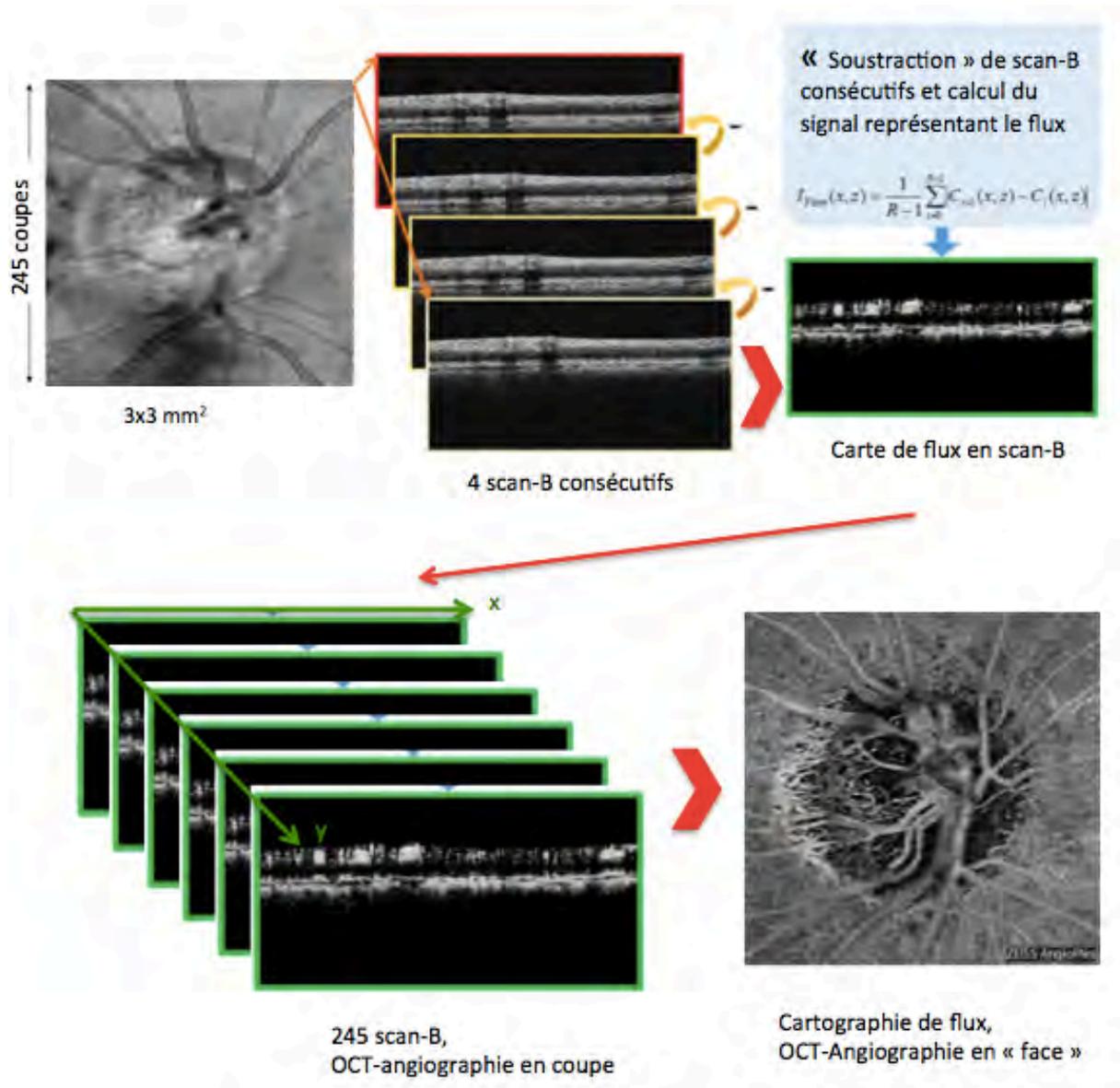


Figure 60 : Diagramme représentant la détection du flux sanguin par l'algorithme OMAG.

Quatre scan-B consécutifs sont réalisés pour chaque position transversale. Le signal du flux est calculé par soustraction des scan-B consécutifs en calculant la différence moyenne pour chaque position. Cette opération est répétée 245 fois afin d'obtenir une carte de flux « en face ».

F. Traitement des images et analyse des OCT-angiographie :

1. Analyse des clichés OCT-angiographie

Les clichés OCT-angiographies de chaque patient participant à l'étude ont été envoyés pour analyse de façon anonyme et sécurisée par l'intermédiaire d'une plateforme aux ingénieurs et informaticiens de Carl Zeiss Meditec (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis). Le logiciel informatique S3-Browser permettait la synchronisation et l'échange des données via la plateforme Atlassian (accessible à l'aide de codes d'accès personnels à : czm-rp.atlassian.net).

2. Segmentation

Pour les OCT-A maculaires, une segmentation permettant d'analyser la couche de rétine superficielle comprenant la limitante interne, la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) et la couche des cellules ganglionnaires (GCL) a été réalisée (Figure 61). Cela permettait d'analyser le réseau capillaire superficiel comprenant le réseau capillaire des RNFL et de GCL (Figure 61). Pour les images en 3x3, les mesures s'effectuaient au sein d'un disque de 3mm de diamètre centré par la fovéa et pour les images en 6x6, les mesures s'effectuaient au sein d'un disque de 6mm de diamètre centré par la fovéa.

Pour les OCT-A papillaires, seule la RNFL était analysée. Ainsi nous étudions spécifiquement le réseau capillaire superficiel de la RNFL responsable de la vascularisation des axones des fibres nerveuses rétiniennes (Figure 61).

Pour les images en 3x3, un anneau centré sur la papille, de diamètre interne 2mm et de diamètre externe 2,9 mm, délimitait la zone péripapillaire à analyser. Pour les images en 6x6, l'anneau mesurait 2 mm en diamètre interne et 4 mm en diamètre externe.

L'anneau était divisé en 4 quadrants : temporal, nasal, supérieur et inférieur(Figure 62).

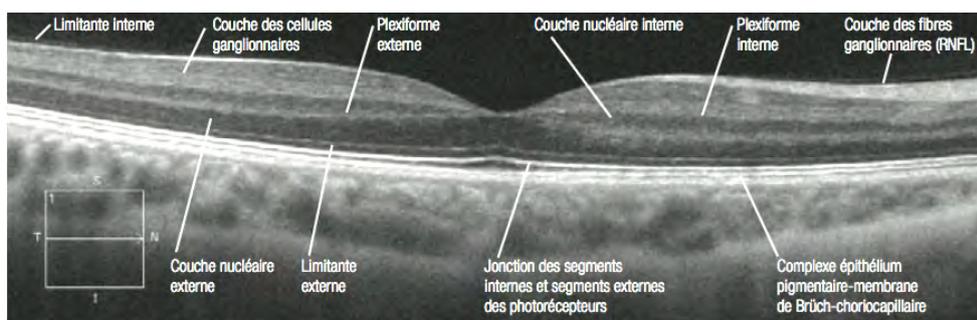


Figure 61 : Représentation des différentes couches rétinienne après segmentation en OCT.

3. Détection des gros vaisseaux rétiens

La couche des fibres nerveuses rétiennes est vascularisée par le plexus capillaire radial péripapillaire, nous avons donc retiré les gros vaisseaux rétiens pour la quantification de la microcirculation des RNF péripapillaires.

Afin de détecter puis d'exclure les gros vaisseaux, un OCT « en face » de structure a été généré 10 pixels au-dessus de l'épithélium pigmentaire. Du fait de l'importante propriété de diffusion et d'absorption du sang en OCT « en face » de structure, on peut voir « l'ombre des vaisseaux ». A partir de cet ombrage sur l'OCT en face de structure, une cartographie des vaisseaux rétiens était générée. Enfin, pour exclure les gros vaisseaux rétiens, on soustrayait la carte des vaisseaux à l'OCT-A (Figure 62).

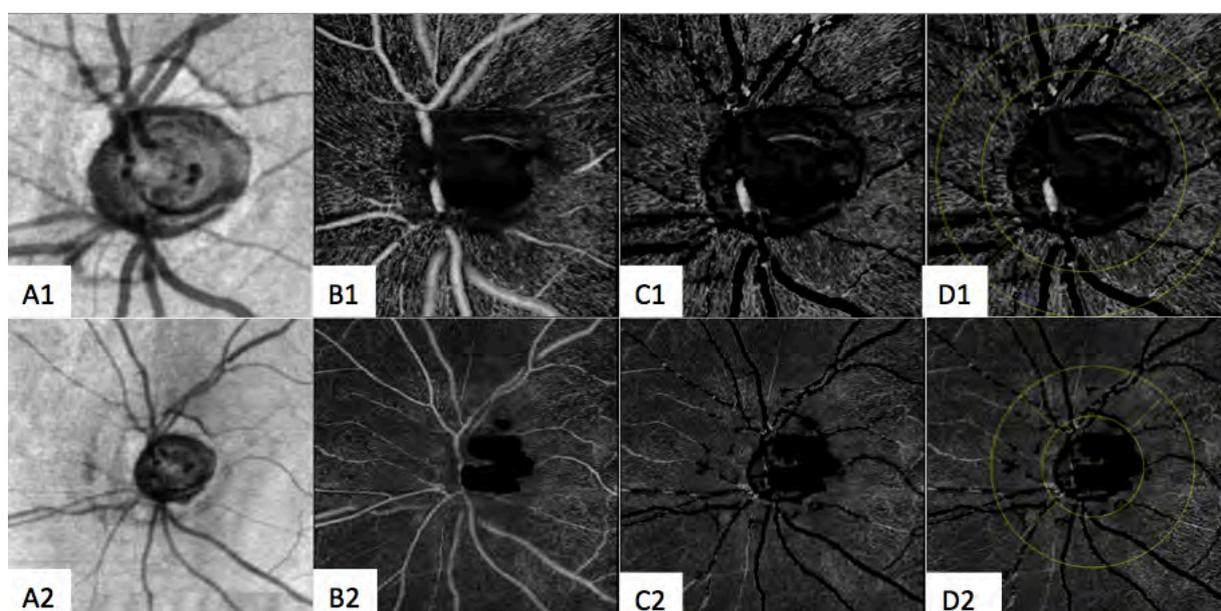


Figure 62 : Exclusion des gros vaisseaux rétiens et repérage de la zone péripapillaire à analyser. En haut fenêtre 3x3, en bas fenêtre 6x6 centrées sur le disque optique. A1, A2 OCT « en face » de structure ; B1, B2 OCT- A « en face » ; C1, C2 OCT-A avec exclusion des gros vaisseaux rétiens ; D1, D2 délimitation de la surface d'analyse péripapillaire.

4. Quantification et mesures :

Les détails précis du processus de traitement et d'analyse des images n'ont pas été communiqués entièrement par l'équipe de recherche et développement de Carl Zeiss Meditec (CZM) aux Etats-Unis. La méthodologie concernant l'analyse d'image de ce travail innovant est encore partiellement confidentielle en accord avec l'équipe de CZM.

Un traitement d'image spécifique a été utilisé afin d'obtenir une image binaire de la vascularisation. Un filtre Hessien multi-échelle développé à partir de la méthode de Frangi et al. (166) permettait de détecter les vaisseaux sanguins de l'OCT-A « en face » en convertissant les informations géométriques et structurales de chaque pixel en probabilité d'appartenir à la structure d'un vaisseau. Après cette détection des vaisseaux, des traitements d'image différents ont été réalisés pour chaque mesure (Figure 63).

Afin de quantifier la microcirculation maculaire et péripapillaire, quatre méthodes ont été développées.

Tout d'abord on a évalué le **flux vasculaire** ou « **flux** ». Ce paramètre hémodynamique a été évalué au niveau de la zone péripapillaire uniquement.

Le **flux** a été défini comme étant le nombre de particules passant à travers la section transversale par unité de surface comme indiqué dans l'équation suivante. Afin de ne pas induire de biais, le flux a été normalisé par rapport à la densité vasculaire pour évaluer le flux dans les vaisseaux uniquement et non pas sur toute la surface du disque analysée.

$$\text{Normalised flux} = \frac{\sum_{(x,y) \in ONH} \frac{I_{Flow}(x,y) \times v(x,y)}{255}}{\sum_{(x,y) \in ONH} v(x,y)}$$

D'autres paramètres ont permis d'étudier la structure du réseau microvasculaire maculaire et péripapillaire.

La **densité vasculaire** ou « **area vessel density** » correspondant à la surface occupée par les vaisseaux dans une zone prédéfinie. C'est le rapport de l'aire de tous les vaisseaux dans la zone d'analyse prédéfinie (disque pour la macula et anneau pour le nerf optique) sur l'aire de la zone d'analyse, c'est à dire le pourcentage de la surface occupée par les vaisseaux dans la zone d'analyse. Elle est définie par l'équation suivante :

$$\text{Vessel area density} = \frac{\sum_{(x,y) \in \text{annulus}} v(x,y)}{\text{Area annulus}},$$

où $v(x,y) = \begin{cases} 1 & \text{si vaisseau} \\ 0 & \text{si } \phi \text{ vaisseau} \end{cases}$

La **longueur totale du réseau vasculaire** ou « **vessel length** » correspond à la longueur cumulée de tous les vaisseaux rétiens mis « bout à bout » sans tenir compte de leur diamètre. C'est une longueur (en mm) rapportée à l'aire de la zone d'analyse (en mm²).

Le **périmètre d'échange vasculaire** ou « **vessel edge** » correspond à la longueur cumulée de toutes les parois vasculaires (en mm) divisée par l'aire totale de la zone d'analyse (en mm²).

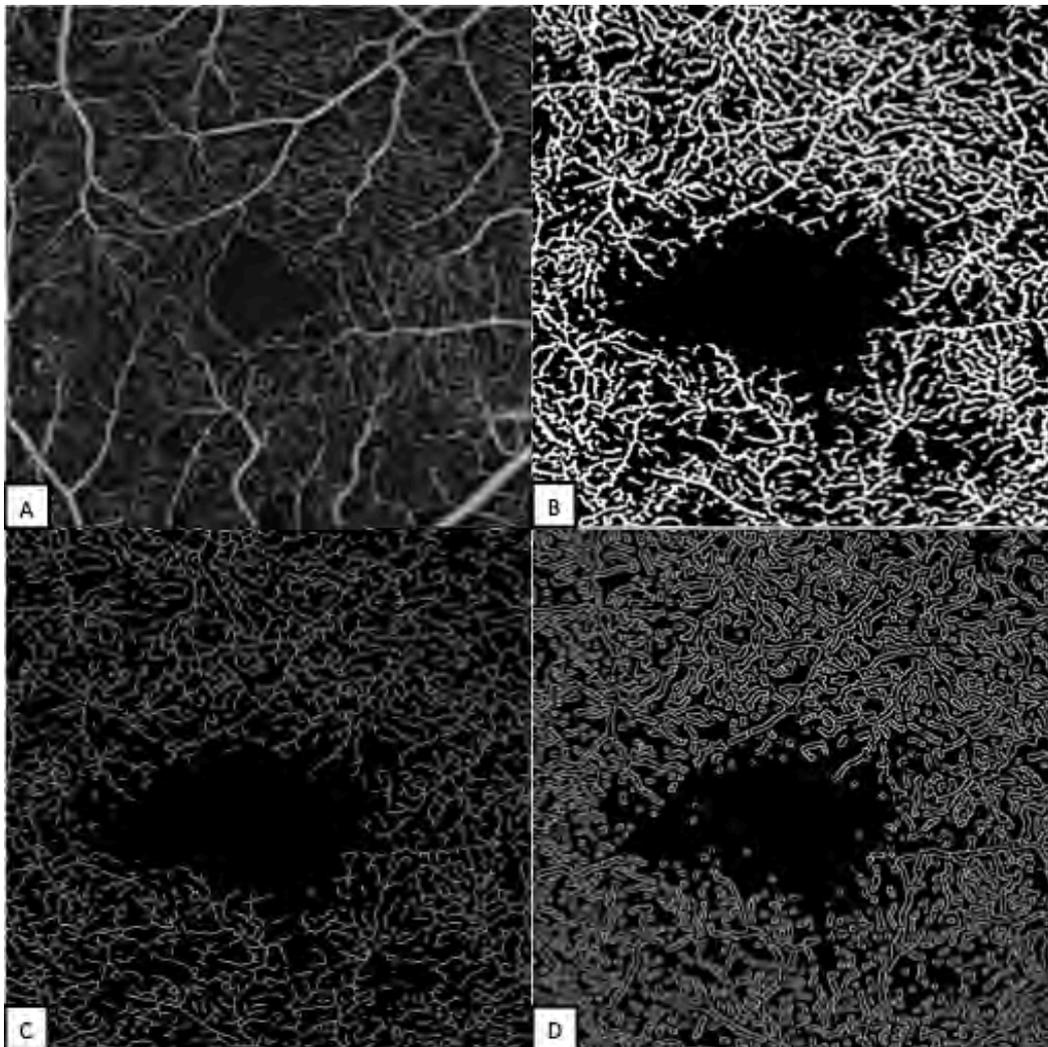


Figure 63 : Exemple des 4 traitements d'image réalisés afin de permettre la mesure de nos paramètres. A, carte « vasculature » permettant la mesure du flux. B, carte « area » permettant la mesure de la densité vasculaire. C, carte « skeleton » permettant la mesure de la longueur totale du réseau vasculaire. D, carte « edge » permettant la mesure du périmètre d'échange vasculaire.

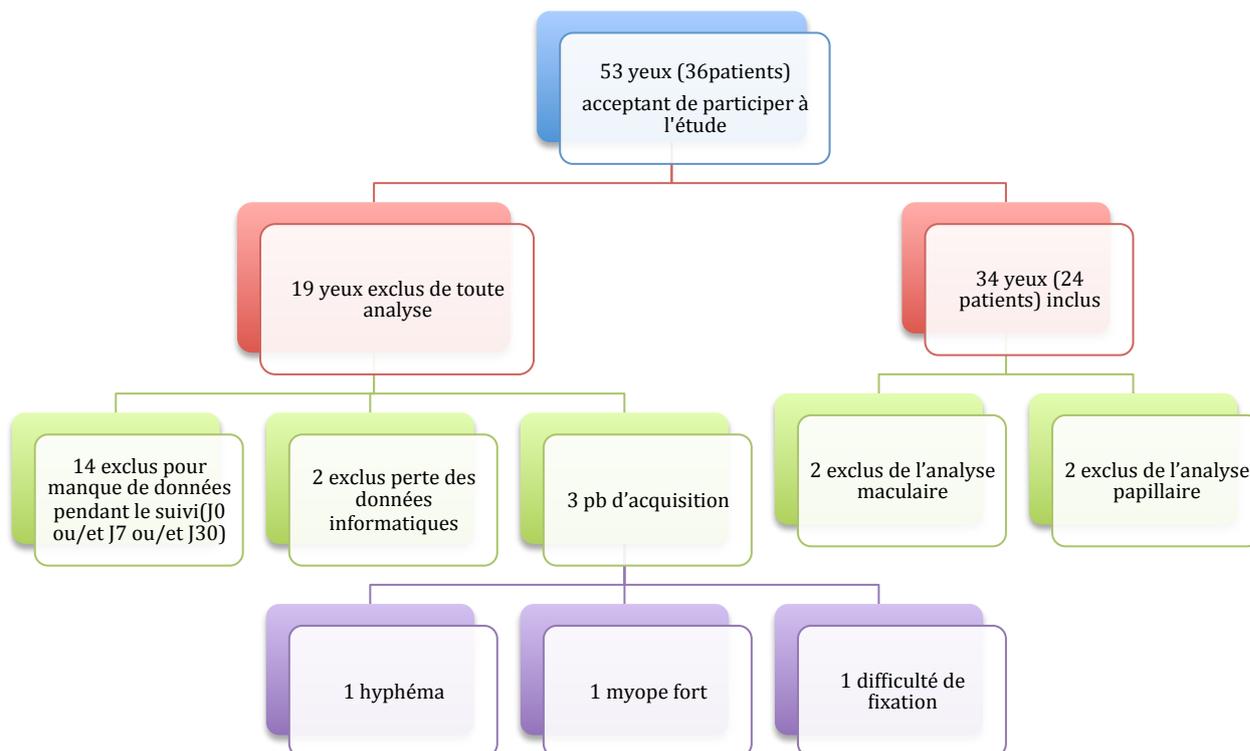
5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'une ANOVA pour données répétées, afin de tenir compte de la répétition à des temps différents et de la corrélation des mesures chez un même patient. Une p-value $<0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Une analyse de sous-groupe a été réalisée et montrait une différence significative entre le profil d'évolution des groupes si $p_1 <0,05$.

III. Résultats

A. Caractéristiques démographiques

Trente-six patients (53 yeux) ont accepté de participer à l'étude. Dix-neuf yeux ont été exclus car ils n'ont pas pu avoir une interprétation de l'OCT-Angiographie aux 3 visites (clichés mal centrés, problèmes artéfacts avec dédoublement ou effet écran, ou patient perdu de vue).



Sur les 34 yeux inclus, dix-sept yeux ont bénéficiés d'une sclérectomie seule avec mitomycine et les 17 autres yeux d'une chirurgie combinée par phacosclérectomie en raison d'une cataracte gênante. L'œil adelphe des patients opérés d'un seul côté était inclus dans le groupe témoin.

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques sont résumées dans les tableaux 6 et 7.

Effectifs	34 yeux, 24 patients
Age moyen (écart type)	72 (8,6)
Sexe : Femme /Homme	10/12
Latéralité : droite/gauche	15/19
Origine ethnique	
Caucasien	23 yeux, 16 patients
Maghrébin	9 yeux, 6 patients
Africain	2 yeux, 2 patients
Facteurs de risque cardiovasculaire	
HTA	9 (38%)
Dyslipidémie	8 (33%)
Diabète	4 (16%)
Indice de masse corporelle	24 kg /mm ²
Pression artérielle moyenne	104

Tableau 6 : Données démographiques

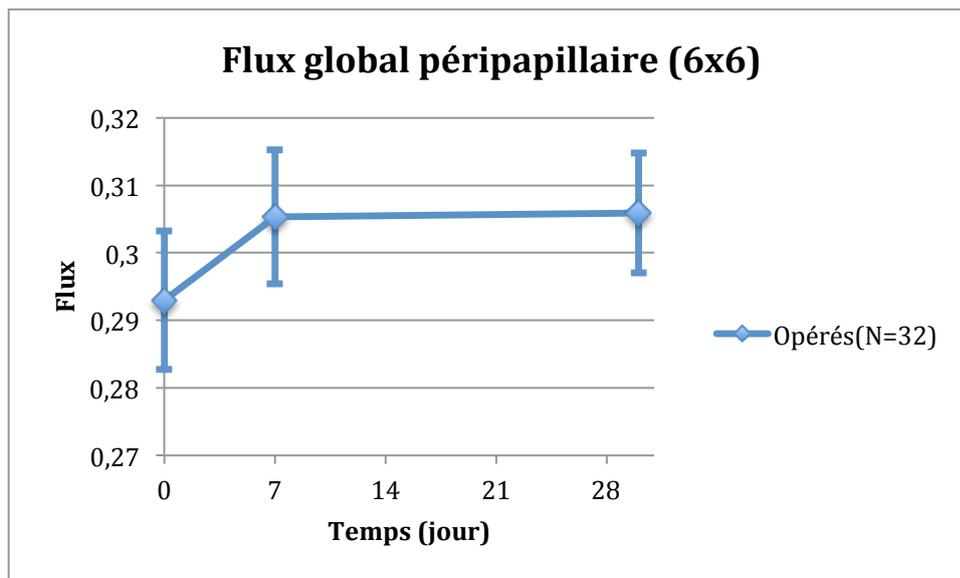
PIO basale (en mm Hg)	17
PIO à M1 (%de réduction)	12 (23%)
Type de glaucome	
GPAO	43 (81%)
GPEX	6 (11%)
Uvéitique	2(4%)
Traumatique	1(2%)
GPN	1(2%)
Stade du glaucome	
Débutant	14 (41%)
Modéré	9 (26%)
Avancé	11 (33%)
Nbre de collyres hypotonisants moyen	2
MAVC (logAV) moyenne	0,2
Pachymétrie	502
C /D clinique	0,8
C /D vertical en OCT	0,74
MD moyen 24-2 (dB)	- 6,68
PSD moyen 24-2(dB)	5,66
VFI	73%

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et paracliniques du glaucome

B. Modifications hémodynamiques du flux sanguin péripapillaire

La Figure 62, D1 et D2, montre les résultats obtenus de carte de flux après segmentation, exclusion de gros vaisseaux réiniens et sélection de l'anneau d'analyse péripapillaire pour les fenêtres 3x3 et 6x6.

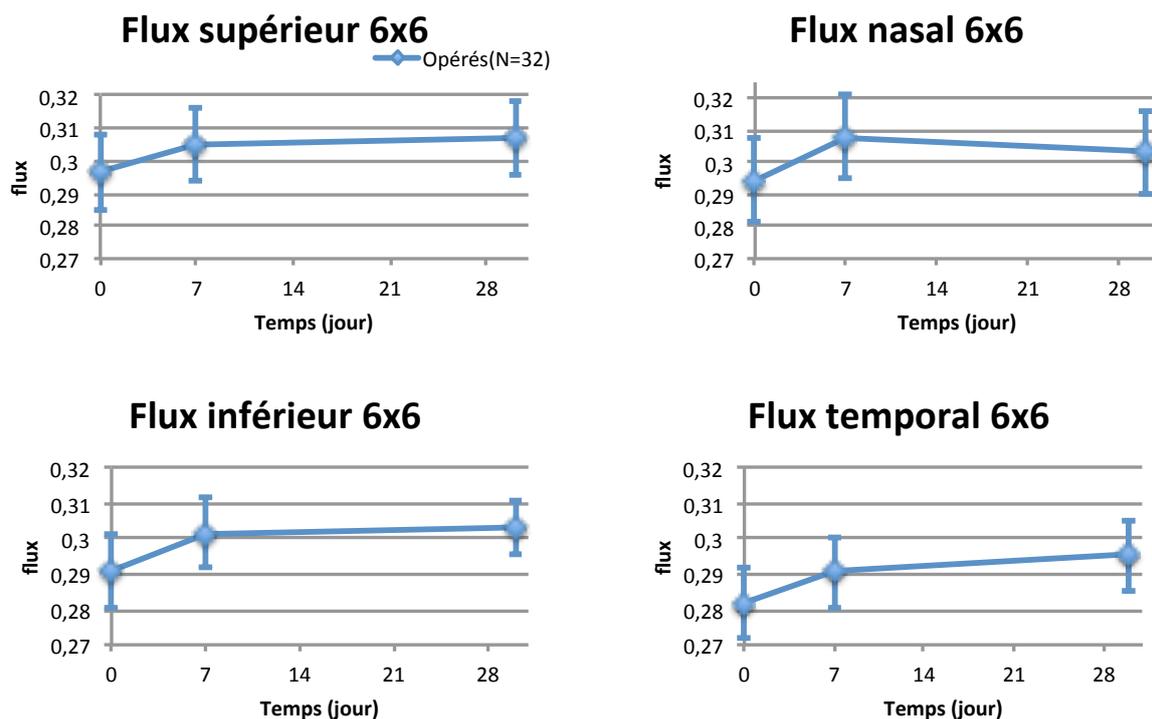
Par rapport à J0, la variation du flux moyen péripapillaire global était statistiquement significative, avec des valeurs de +4,4% (IC 95% 1,57; 7,31 ; p=0,003) à J7 et de +4,65% (IC 95% 1,21; 8,21 ; p=0,009) à J30 en fenêtre 6x6, chez les opérés (Graphique 1, Tableau 8). Il en était de même pour la mesure par quadrant (Graphique 2, Tableau 9). La variation du flux n'était pas statistiquement significative chez les témoins (œil adelphe). Les profils de variation du flux entre opérés et témoins étaient similaires (p1=0,063 à J7 et p1=0,510 à J30 (Graphique 1, Tableau 8).



Graphique 1 : Flux global péripapillaire en fenêtre, 6x6 chez les opérés.

Flux global péripapillaire 6x6							
	Opérés (N=32)			Témoins (N=14)			Opérés/Témoins
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	p1
%var J7/J0	4,4	(1,57;7,31)	0,003	-0,13	(-2,06;1,83)	0,894	0,063
% var J30/J0	4,65	(1,21;8,21)	0,009	2,54	(-1,29;6,52)	0,205	0,51

Tableau 8 : Flux global péripapillaire en fenêtre 6x6, chez les opérés (en surlignage jaune, les valeurs significatives)

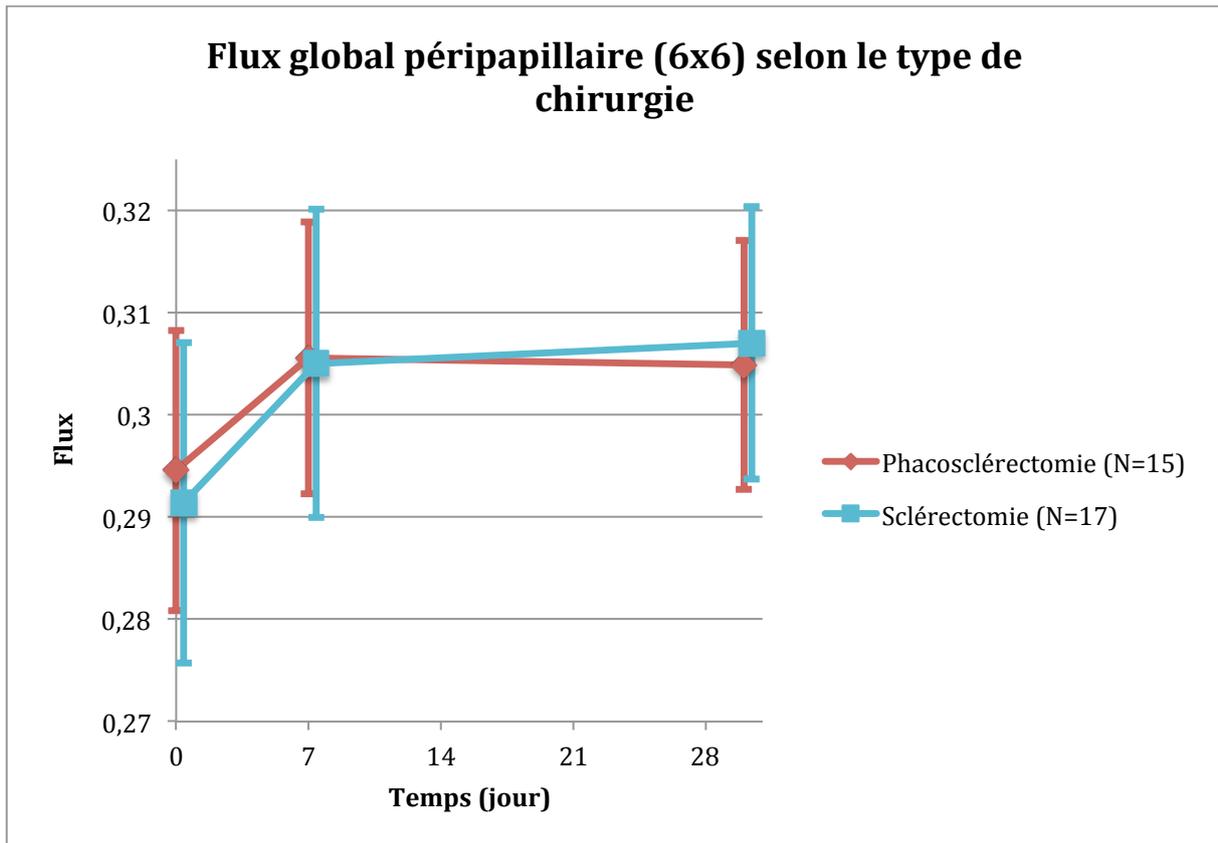


Graphique 2 : Flux périapillaire par quadrant en fenêtre, 6x6 chez les opérés.

Flux supérieur périapillaire 6x6							
	Opérés (N=32)			Témoins (N=14)			opérés/témoins
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	p1
%var J7/J0	3,07	(0,45;5,75)	0,024	-0,06	(-3;2,97)	0,968	0,177
% var J30/J0	2,96	(-0,42;6,47)	0,091	2,87	(-5,5;11,97)	0,514	0,986
Flux nasal périapillaire 6x6							
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	p1
%var J7/J0	5,13	(1,48;8,91)	0,007	-1,11	(-3,92;1,78)	0,448	0,046
% var J30/J0	3,24	(-1,49;8,19)	0,186	-1,11	(-7,03;5,17)	0,721	0,322
Flux inférieur périapillaire 6x6							
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	p1
%var J7/J0	4,22	(1,28;7,24)	0,006	0,53	(-1,6;2,71)	0,626	0,136
% var J30/J0	5,39	(1,98;8,93)	0,002	3,46	(0,26;6,76)	0,046	0,509
Flux temporal périapillaire 6x6							
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	p1
%var J7/J0	3,45	(-0,04;7,06)	0,056	0,17	(-2,21;2,62)	0,888	0,29
% var J30/J0	4,34	(0,16;8,7)	0,045	1,63	(-1,43;4,78)	0,305	0,479

Tableau 9 : Flux périapillaire par quadrant en fenêtre 6x6, chez les opérés (en surlignage jaune, les valeurs significatives)

L'analyse en sous-groupe retrouvait une augmentation significative du flux de +5,2% (IC 95% 0,86; 9,72 ; p=0,023) à J7 et de +5,17% (IC 95% 0,38; 10,19 ; p=0,04) à J30 pour les sclérectomies. L'évolution dans ce groupe n'était pas statistiquement différente de celle du groupe phacosclérectomie (p1=0,488 à J7 et p1=0,755 à J30) (Graphique 3, Tableau 10).

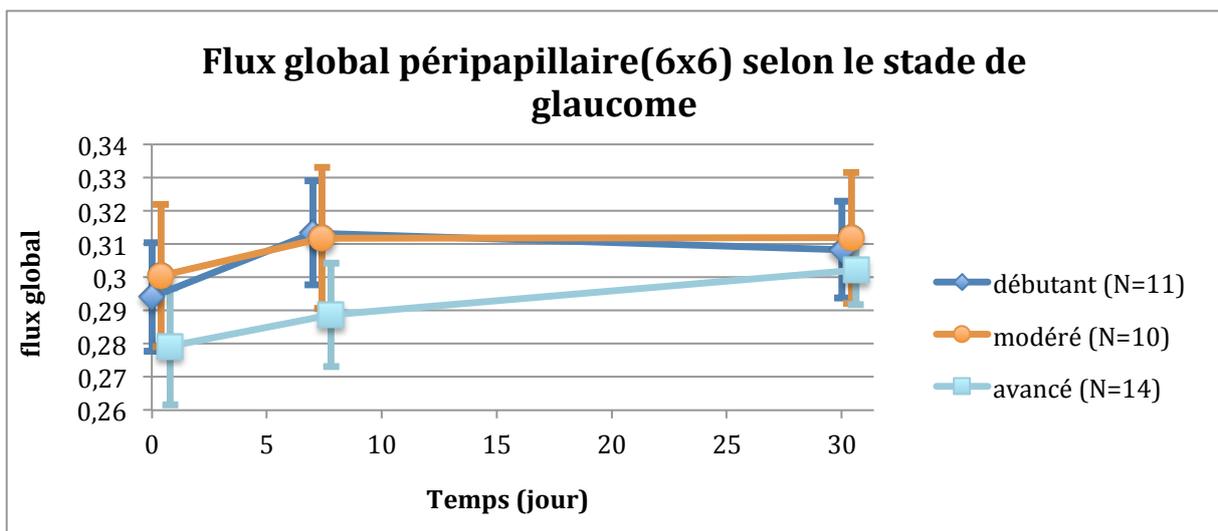


Graphique 3 : Flux global péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Flux péripapillaire globale 6x6							
	Phacosclérectomie (N=15)			Sclérectomie (N=17)			Phacosclérectomie/ sclérectomie
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	p1
%var J7/J0	3,6	(-0,17;7,5)	0,068	5,2	(0,86;9,72)	0,023	0,488
% var J30/J0	4,05	(-1;9,35)	0,125	5,17	(0,38;10,19)	0,04	0,755

Tableau 10 : Flux global péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6. (en surlignage jaune, les valeurs significatives)

Enfin, une analyse de sous-groupe, par stade de glaucome, tend à montrer que les glaucomes modérés seraient ceux dont la chirurgie permet la plus grande amélioration du flux sanguin péripapillaire avec une variation de +4,45%(C 95% -0,6; 9,76, p=0,098) à J7 et +9,78% (IC 95% 1,21; 19,08, p=0,035) à J30. Pour les glaucomes débutant, on retrouvait une variation du flux de +3,34%(IC 95% 0,1; 6,68, p=0,055) à J7 et +3,89%(IC 95% -0,35; 8,3, p=0,085) à J30; et pour les glaucomes avancés de +7,15% (IC 95% 3,83; 10,58, p<0,001) à J7, et de +5,72% (IC 95% 1,07; 10,59, p=0,022) à J30. Les évolutions des 3 groupes n'étaient pas significativement différentes (p1 modéré/débutant=0,558 à J7 et 0,261 à J30 ; p1 modéré/avancé = 0,834 à J7 et 0,347 à J30) (Graphique 4, Tableau 11).



Graphique 4 : Flux global péripapillaire selon le stade de glaucome, en fenêtre 6x6.

Flux global péripapillaire 6x6									
	Débutants (N=11)			Modérés (N=10)			Avancés (N=14)		
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value
%var J7/J0	3,34	(0,1;6,68)	0,055	4,45	(-0,6;9,76)	0,098	7,15	(3,83;10,58)	<0,001
%var J30/J0	3,89	(-0,35;8,3)	0,085	9,78	(1,21;19,08)	0,035	5,72	(1,07;10,59)	0,022

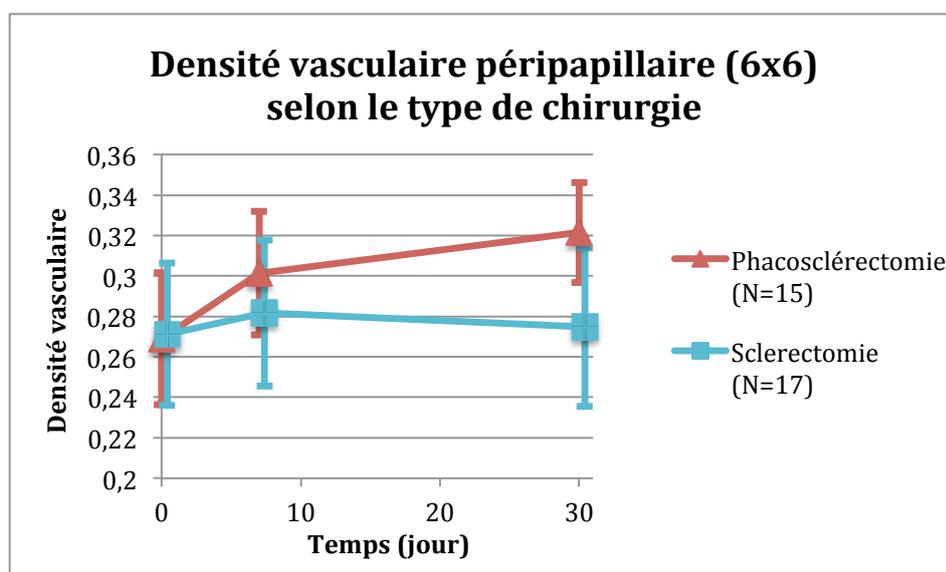
Tableau 11 : Flux global péripapillaire selon le stade de glaucome, en fenêtre 6x6.

Les analyses en fenêtre 3x3 n'étaient pas significatives.

C. Modifications structurales de la microvascularisation péripapillaire

Nous n'avons pas retrouvé de modification significative au cours du temps de la densité vasculaire, de la longueur du réseau vasculaire et du périmètre d'échange au niveau du réseau péripapillaire que ce soit en fenêtre 3x3 ou 6x6 chez les opérés.

L'analyse en sous-groupe montrait une augmentation significative de la densité vasculaire entre J0 et J30, chez les patients opérés de phacosclérectomie, contrairement aux patients ayant eu une sclérectomie seule ($p_1=0,048$), avec une variation de +23,97%(IC 95% 5,1; 46,23, $p=0,014$) pour le groupe phacosclérectomie, versus une variation de -2,57%(IC 95% 18,45; 16,4, $p=0,775$) dans le groupe sclérectomie, à J30 (Graphique 5, Tableau 12).

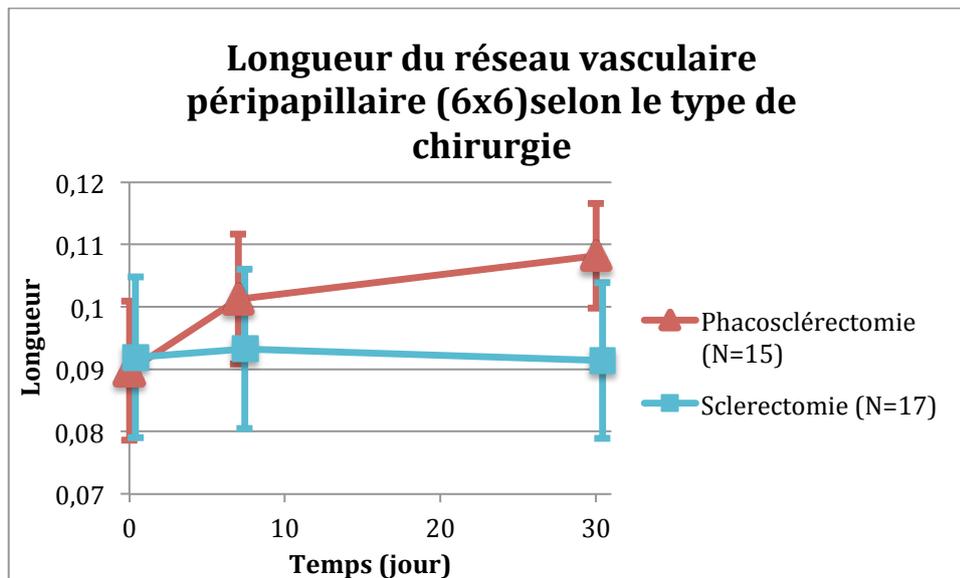


Graphique 5 : Densité vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Densité vasculaire péripapillaire (6x6)							
	Phacosclérectomie (N=14)			Sclérectomie (N=14)			Phacosclérectomie/ Sclérectomie p1
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	
%var J7/J0	1316	(0,09;27,93)	0,054	6,52	(-8,95;24,61)	0,433	0,482
%var J30/J0	23,97	(5,1;46,23)	0,014	-2,57	(-18,45;16,4)	0,775	0,048

Tableau 12 : Densité vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6. (en surlignage jaune, les valeurs significatives)

Les patients opérés par phacosclérectomie avaient également une augmentation de la longueur totale du réseau vasculaire entre J0 et J30, contrairement aux patients ayant eu une sclérectomie seule +25,03%(IC 95% 6,27;4 7,12, p=0,01) versus -4,34%(IC 95% -20,42; 14,99, p=0,638), avec une différence significative entre les deux groupes (p=0,032) (Graphique 6, Tableau 13).

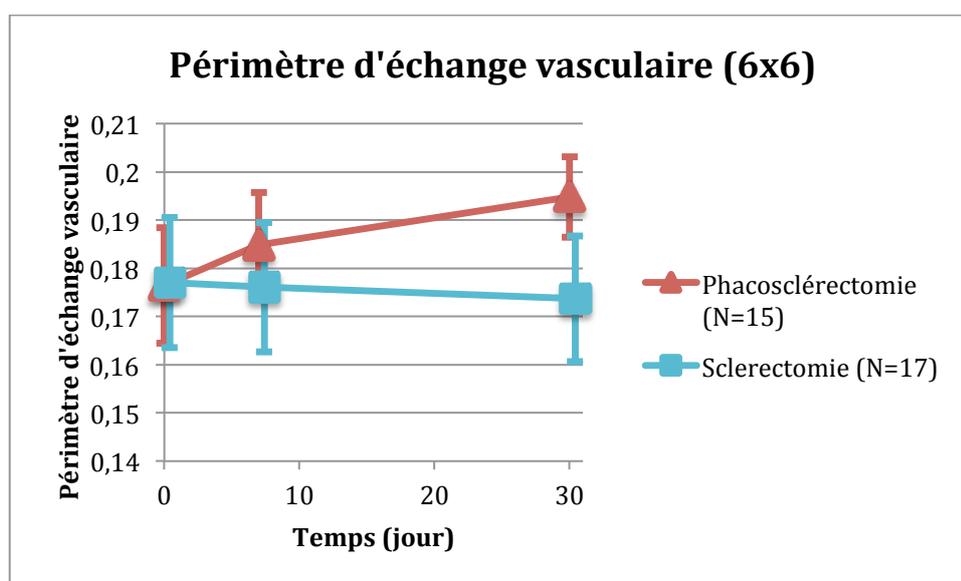


Graphique 6 : Longueur du réseau vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Longueur du réseau vasculaire péripapillaire (6x6)							
	Phacosclérectomie (N=14)			Sclérectomie (N=14)			Phacosclérectomie/ Sclérectomie
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	p1
%var J7/J0	13,2	(0,13;27,96)	0,054	4,29	(-11,53;22,93)	0,618	0,346
%var J30/J0	25,03	(6,27;47,12)	0,01	-4,34	(-20,42;14,99)	0,638	0,032

Tableau 13 : Longueur du réseau vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6 (en surlignage jaune, les valeurs significatives)

Enfin, les patients opérés par phacosclérectomie présentait aussi une augmentation du périmètre d'échange vasculaire entre J0 et J30, contrairement aux patients ayant eu une sclérectomie seule +11,97% (IC 95% 1,84; 23,1, p=0,024) versus -4,44% (IC 95% -13,25; 5,26, p=0,361), avec une différence significative entre les 2 groupes (p=0,014) (Graphique 7, Tableau 14).



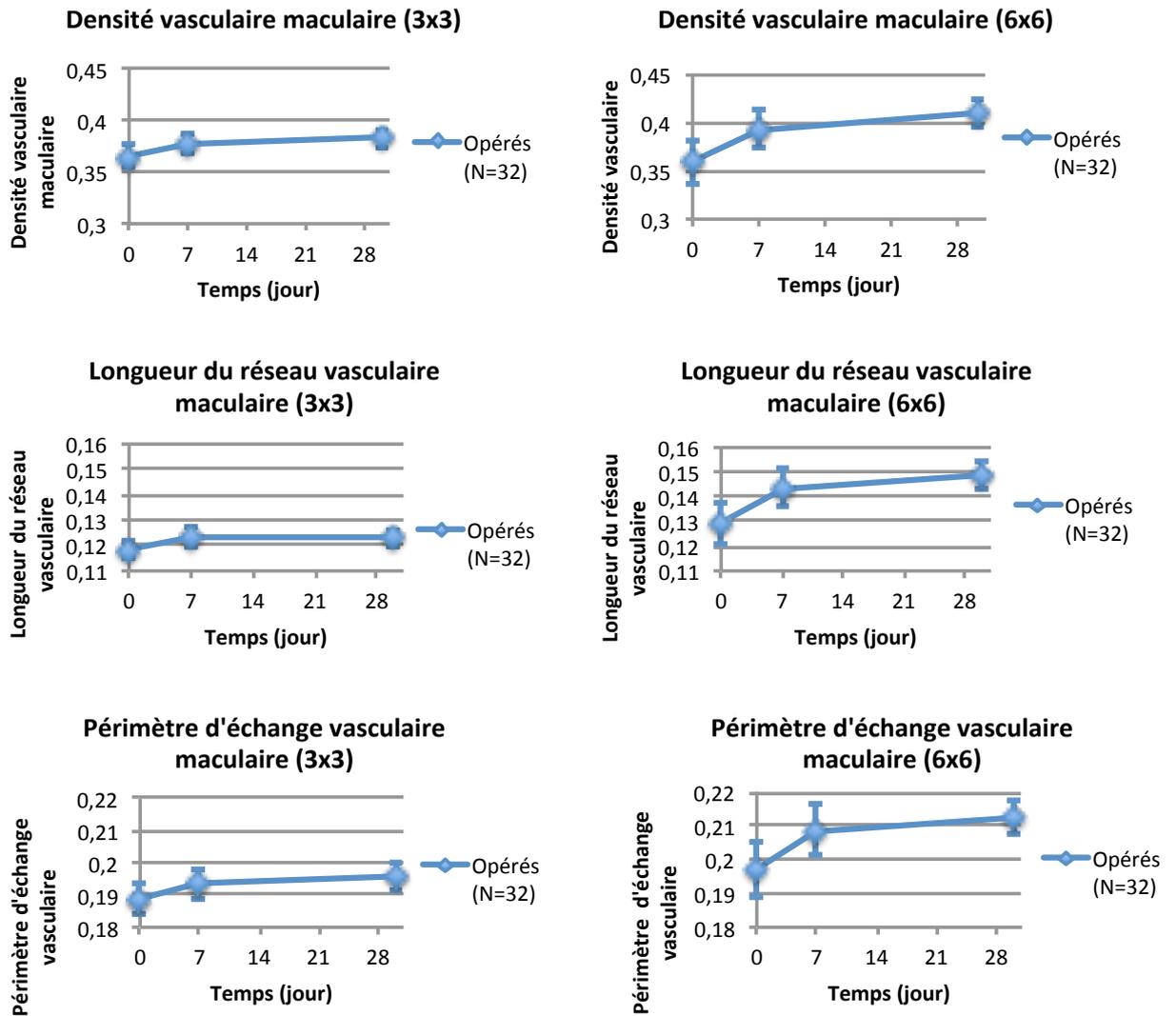
Graphique 7 : Périmètre d'échange vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6.

Périmètre d'échange vasculaire péripapillaire (6x6)							
	Phacosclérectomie (N=14)			Sclérectomie (N=14)			Phacosclérectomie/ Sclérectomie
	en %	IC (95%)	p-value	en %	IC (95%)	p-value	p1
%var J7/J0	4,26	(-3,58;12,73)	0,301	0,86	(-8,29;10,93)	0,86	0,491
%var J30/J0	11,97	(1,84;23,1)	0,024	-4,44	(-13,25;5,26)	0,361	0,014

Tableau 14 : Périmètre d'échange vasculaire péripapillaire selon le type de chirurgie, en fenêtre 6x6. (en surlignage jaune, les valeurs significatives)

D. Modifications structurales de la microvascularisation maculaire

Il existait une augmentation significative des paramètres structuraux de la microvascularisation maculaire (densité vasculaire, longueur totale du réseau vasculaire et périmètre d'échange vasculaire) en fenêtre 3x3 et 6x6 chez les patients opérés (Graphique 8, Tableau 15).



Graphique 8 : Modifications des paramètres structuraux vasculaires maculaires chez les opérés.

Densité vasculaire maculaire 3x3				Densité vasculaire maculaire 6x6			
	en %	IC (95%)	p-value		en %	IC (95%)	p-value
%var J7/J0	3,6	(0,31;7)	0,034	%var J7/J0	15,29	(2,56;29,6)	0,019
%var J30/J0	4,74	(0,66;8,98)	0,025	%var J30/J0	18,38	(1,62;37,91)	0,033
Longueur du réseau vasculaire maculaire 3x3				Longueur du réseau vasculaire maculaire 6x6			
	en %	IC (95%)	p-value		en %	IC (95%)	p-value
%var J7/J0	4,54	(1,21;7,99)	0,009	%var J7/J0	17,49	(3,1;33,88)	0,018
%var J30/J0	3,88	(-0,08;8)	0,058	%var J30/J0	20,05	(2,92;40,03)	0,022
Périmètre d'échange vasculaire 3x3				Périmètre d'échange vasculaire 6x6			
	en %	IC (95%)	p-value		en %	IC (95%)	p-value
%var J7/J0	2,44	(0,08;4,87)	0,046	%var J7/J0	7,26	(3,24;11,43)	0,001
%var J30/J0	2,73	(-0,36;5,91)	0,087	%var J30/J0	8,1	(2,7;13,78)	0,004

Tableau 15 : Modifications des paramètres structuraux vasculaires maculaires chez les opérés. (en surlignage jaune, les valeurs significatives)

La variation dans le temps des paramètres structuraux vasculaires n'était pas significative chez les témoins.

Dans l'analyse en sous-groupe, la variation des paramètres structuraux était significative dans le groupe phacosclérectomie. Pour le groupe sclérectomie, il existait une tendance à l'amélioration des paramètres sans que celle-ci soit significative. L'évolution dans ce groupe n'était pas statistiquement différente de celle du groupe phacosclérectomie.

IV. Discussion

A. Modifications hémodynamiques du flux sanguin péripapillaire

Notre étude originale a rapporté une augmentation du flux sanguin significative au niveau du plexus capillaire radial péripapillaire après chirurgie filtrante non perforante. Le profil de variation du flux était similaire entre les sclérectomies et les phacosclérectomies. Tous les stades de glaucome s'amélioraient. Mais le pourcentage d'amélioration du flux péripapillaire semblait plus important chez les patients souffrant d'un glaucome modéré.

Cette amélioration du flux au niveau de la couche de fibres nerveuses rétiniennes peut être due à différents phénomènes. La baisse de PIO rapide peut augmenter la pression de perfusion oculaire et donc le flux sanguin oculaire. Il se peut également que par une régulation neurovasculaire, la baisse de PIO entraîne une cascade de réactions permettant d'améliorer le flux vasculaire. Celle-ci pourrait être médiée par les astrocytes qui sont en contact étroit avec les vaisseaux et les fibres nerveuses (couplage neurovasculaire) (35). Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que la chirurgie filtrante puisse agir par un double mécanisme ralentissant la progression de la neuropathie glaucomateuse ; d'une part, en diminuant les contraintes mécaniques par la baisse de PIO et d'autre part, en améliorant le flux vasculaire rétinien.

Les travaux sur l'OCT-A publiés ont retrouvé une baisse du flux sanguin oculaire chez les patients glaucomateux par rapport aux patients sains (150,152-157,159,161). La baisse du flux sanguin oculaire est une cause de développement et de progression du glaucome selon les travaux de Flammer (92) et non pas une simple conséquence de l'atrophie tissulaire. Le fait de montrer que la chirurgie filtrante a un impact sur cette vascularisation semble confirmer cette théorie.

Nous retrouvons, dans l'étude, une amélioration du flux sanguin dans le groupe des yeux témoins. Cette augmentation n'était pas statistiquement significative et l'intervalle de confiance était très large pour cette série « témoin ». Tout d'abord, le schéma de l'étude n'est pas celui d'une étude comparative et les témoins ne sont pas appareillés aux opérés. De plus le groupe « témoin » est constitué de l'œil adelphe des patients opérés et donc non totalement indépendants. Soit cette amélioration est due au hasard, soit il existe une véritable augmentation mais non significative de l'œil adelphe. On peut

imaginer que la baisse de pression intraoculaire de l'œil opéré engendre des phénomènes de régulation du flux sanguin par médiation cellulaire ou neuronale et impacte sur les 2 yeux. Une autre explication peut être celle du manque de reproductibilité dans les mesures, en effet l'opérateur n'était pas le même pour chaque visite. Cependant, les travaux publiés sur OMAG montrent qu'il s'agit d'une technique ayant une bonne reproductibilité (165).

B. Modifications structurales de la microvascularisation péripapillaire

L'analyse de variation de la structure du réseau papillaire n'a pas permis de retrouver de résultats significatifs. L'effectif limité a peut-être entraîné un manque de puissance. En analyse 3x3, la tendance est plutôt une stabilité des paramètres alors qu'en fenêtre 6x6, il existe une légère tendance à l'amélioration. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'anneau d'analyse débordait fréquemment des limites de l'OCT en fenêtre 3x3 et donc que la surface à analyser était plus petite et incomplète.

On retrouvait par contre, une amélioration significative chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie combinée de phacosclérectomie, contrairement aux patients ayant eu une sclérectomie seule. Cette différence pourrait peut-être s'expliquer par un possible artefact à type d'effet écran, à minima, par opacification du cristallin en pré-opératoire. Après chirurgie de la cataracte, l'effet écran étant levé par remplacement du cristallin par un implant transparent, il pourrait exister une surestimation du gain de signal mesuré par l'OCT-A. Cette hypothèse est à confirmer par une étude évaluant ces paramètres avant et après chirurgie de la cataracte seule.

C. Modifications structurales de la microvascularisation maculaire

Il existait une augmentation significative des paramètres structuraux de la microvascularisation maculaire (densité vasculaire, longueur totale du réseau vasculaire et périmètre d'échange vasculaire) en fenêtre 3x3 et 6x6, chez les patients opérés. Cette différence retrouvée au niveau maculaire et non pas papillaire, peut s'expliquer par le fait qu'il existe moins de variations anatomiques de la structure maculaire que de la papille. La segmentation en OCT est également plus facile et plus fiable à ce niveau. Enfin, la qualité d'acquisition en OCT est facilitée par une fixation centrale du patient.

Une seule équipe a publié des résultats sur la densité vasculaire au niveau maculaire dans le glaucome et montrait une densité vasculaire, plus faible, chez le patient glaucomateux par rapport au sujet sain (162).

Le fait que la longueur totale du réseau vasculaire et le périmètre d'échange vasculaire augmentent, signifie peut-être qu'il existe un remodelage de l'architecture du réseau vasculaire.

D. Limites et forces de l'étude

Le fait que l'effectif de patients soit faible a pu entraîner un manque de puissance. La présence d'un groupe témoin appareillé et indépendant, aurait pu renforcer nos résultats. Enfin, une étude à plus long terme sera à prévoir pour confirmer l'effet pérenne de la chirurgie filtrante non perforante sur le réseau vasculaire capillaire.

Nos forces résidaient dans le fait qu'il n'existe pas, à ce jour, d'étude en OCT-A ayant évalué l'effet de la chirurgie filtrante non perforante sur le réseau capillaire péripapillaire et maculaire. De plus, nous décrivons deux nouveaux marqueurs, la longueur totale du réseau vasculaire et le périmètre d'échange vasculaire.

V. Conclusion

Notre étude a montré une augmentation du flux vasculaire péripapillaire après chirurgie filtrante non perforante chez le patient glaucomateux, ainsi qu'une augmentation de la densité vasculaire, de la longueur du réseau vasculaire et du périmètre d'échange vasculaire au niveau maculaire. La chirurgie filtrante non perforante n'induirait donc pas seulement une baisse de PIO, mais améliorerait aussi le réseau vasculaire péripapillaire et maculaire.

Nous avons montré que l'OCT-A permettait d'analyser de façon reproductible la microvascularisation maculaire et péripapillaire chez un patient atteint de glaucome. Les programmes d'analyses quantitatives couplés à l'OCT-A, permettant des mesures automatiques du flux, de la densité vasculaire, de la longueur totale du réseau et du périmètre d'échange vasculaire, deviendront peut-être de nouveaux paramètres de suivi et d'évaluation dans le glaucome. Leur place reste encore à définir par des études avec de plus grandes cohortes et à plus long terme.

Conclusions générales

La neuropathie optique glaucomateuse est liée à des phénomènes mécaniques et vasculaires intriqués, entraînant la dégénérescence des cellules ganglionnaires rétiniennes, « relais » indispensables entre la rétine et le système nerveux central dans la voie optique.

Aujourd'hui, les traitements du glaucome agissent tous en réduisant la pression intra oculaire, diminuant ainsi les contraintes mécaniques qui altèrent les axones des fibres nerveuses rétiniennes au niveau de la lame criblée.

Les thérapeutiques modifiant le flux sanguin oculaire n'ont pas encore été développées par faute d'appareil de mesure, évaluant de façon fiable la vascularisation rétinienne et celle du nerf optique.

L'OCT-Angiographie est une nouvelle technique d'imagerie permettant l'étude de la microvascularisation rétinienne et papillaire.

L'objectif de notre travail était double. D'une part, nous avons évalué l'impact d'une chirurgie filtrante non perforante sur la vascularisation péripapillaire et maculaire chez le patient glaucomateux. D'autre part, nous avons développé et évalué plusieurs méthodes d'analyse de la vascularisation rétinienne : flux, densité vasculaire, longueur totale du réseau vasculaire et périmètre d'échange vasculaire.

Notre étude a montré une amélioration de la microcirculation rétinienne en post-opératoire précoce, avec au niveau péripapillaire une augmentation du flux vasculaire et au niveau maculaire, une augmentation de la densité vasculaire, de la longueur totale du réseau vasculaire et du périmètre d'échange vasculaire.

Ces résultats sont très novateurs et prometteurs mais les algorithmes de traitement d'image automatisés doivent encore être améliorés et intégrés aux appareils d'OCT commercialisés, pour une utilisation en pratique courante dans le suivi des patients glaucomateux.

Il faudra également confirmer par des études comparatives, contrôlées à plus grande échelle et à plus long terme, l'effet bénéfique de la chirurgie filtrante sur la part vasculaire de la physiopathogénie du glaucome. Cela pourrait conduire, à terme, à

modifier la stratégie thérapeutique du glaucome et à proposer la chirurgie de façon plus précoce.

Enfin, de nouvelles thérapeutiques agissant sur les facteurs vasculaires du glaucome pourront désormais être évaluées de façon plus fiable par l'OCT-Angiographie, ce qui nous permettra, peut-être, d'élargir notre arsenal thérapeutique.

Le Président de la thèse,
Pr Philippe DENIS

Professeur Philippe DENIS
Service Ophtalmologie - Bâtiment R
Hôpital de la Croix-Rousse
103, Grande Rue de la Croix-Rousse
69317 - LYON Cedex 04

VU :
**Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est**


Professeur Gilles Ko DE

VU :
**Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales**


Professeur Pierre Cochard

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **15 SEP. 2016**

Bibliographie

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. mars 2006;90(3):26-27.
2. Langman J, Sadler TW. *Embryologie médicale*. Rueil-Malmaison: Edition Pradel; 2003.
3. Dollfus H, Sahel J. Anomalies congénitales de la papille. Dans: *Encyclo Méd Chir, Ophtalmologie* [Article 21-485, A-20]. 1996.
4. Labbé A. Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique. Dans: *Glaucome primitif à angle ouvert*. Elsevier Masson. Paris; 2014. p. 43-56.
5. De Laage de Meux P. *Ophtalmologie pédiatrique*. Paris: Masson; 2003. 441 p.
6. Rouland J-F. Anatomie de la papille optique. Dans: *Encyclo Méd Chir, Ophtalmologie* [Article 21-008, A-05]. 1997.
7. Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The normal optic nerve head. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. juin 2000;77(6):293-301.
8. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. juill 1988;29(7):1151-8.
9. Samarawickrama C, Hong T, Jonas JB, Mitchell P. Measurement of normal optic nerve head parameters. *Surv Ophthalmol*. août 2012;57(4):317-36.
10. Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juill 1967;78(1):35-43.
11. Crowston JG, Hopley CR, Healey PR, Lee A, Mitchell P, Blue Mountains Eye Study. The effect of optic disc diameter on vertical cup to disc ratio percentiles in a population based cohort: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. juin 2004;88(6):766-70.
12. Moya FJ, Brigatti L, Caprioli J. Effect of aging on optic nerve appearance: a longitudinal study. *Br J Ophthalmol*. mai 1999;83(5):567-72.
13. Xu L, Wang Y, Yang H, Jonas JB. Differences in parapapillary atrophy between glaucomatous and normal eyes: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol*. oct 2007;144(4):541-6.
14. Jonas JB, Nguyen XN, Gusek GC, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mai 1989;30(5):908-18.

15. Jonas JB, Jonas SB, Jonas RA, Holbach L, Dai Y, Sun X, et al. Parapapillary atrophy: histological gamma zone and delta zone. *PloS One*. 2012;7(10):e47237.
16. Dai Y, Jonas JB, Huang H, Wang M, Sun X. Microstructure of parapapillary atrophy: beta zone and gamma zone. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mars 2013;54(3):2013-8.
17. Mansour AM. Racial variation of optic disc size. *Ophthalmic Res*. 1991;23(2):67-72.
18. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. juin 1980;24(Suppl):335-610.
19. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. août 1994;112(8):1068-76.
20. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disc size and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. févr 2007;52(1):32-49.
21. Jonas JB, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. avr 1990;31(4):736-44.
22. Hamard H, Chevaleraud J, Rondot P. Rapport de la société française d'ophtalmologie, neuropathies optiques. Masson. Paris; 1986.
23. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. mai 1983;95(5):673-91.
24. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res*. mai 2000;19(3):297-321.
25. Signala I, Roberts MD, Burgoyne CF, Downs JC. Biomechanical changes of the Optic Disk. Dans: Levin LA, Albert DM (EDs), *Ocular Disease: Mechanisms and Management*. Elsevier. London; 2010.
26. Hernandez MR, Luo XX, Igoe F, Neufeld AH. Extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol*. 15 déc 1987;104(6):567-76.
27. Ishida T, Jonas JB, Ishii M, Shinohara K, Ikegaya Y, Ohno-Matsui K. Peripapillary arterial ring of Zinn-Haller highly myopic eyes as detected by optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa*. 14 juill 2016;
28. Yu S, Wang F, Pang CE, Yannuzzi LA, Freund KB. Multimodal imaging findings in retinal deep capillary ischemia. *Retina*. avr 2014;34(4):636-46.

29. Cioffi GA, Van Buskirk EM. Vasculature of the anterior optic nerve and peripapillary choroid. Dans: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds *The glaucomas basic sciences*. Saint Louis: Mosby; 1996. p. 177-88.
30. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. juin 2008;43(3):308-12.
31. Olver J, Bisantis C, Carella G. Angioarchitecture of the human optic nerve. Dans: *Vascular system of the optic nerve*. Innovation-News-Communication. Rome; 1998. p. 29-44.
32. Risco JM, Grimson BS, Johnson PT. Angioarchitecture of the ciliary artery circulation of the posterior pole. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mai 1981;99(5):864-8.
33. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res*. mai 1997;64(5):737-44.
34. Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig B. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. oct 1997;235(10):618-26.
35. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 11 nov 2010;468(7321):232-43.
36. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma 4th Edition*. Italy; 2014.
37. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 15 mai 2013;309(19):2035-42.
38. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. sept 2003;44(9):3783-9.
39. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, De Jong PTVM, Vingerling JR, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. sept 2010;117(9):1705-12.
40. Jiang X, Varma R, Wu S, Torres M, Azen SP, Francis BA, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. nov 2012;119(11):2245-53.
41. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, Wu SY, Leske MC, Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology*. oct 2007;114(10):1810-5.
42. Bron A, Chaine G, Villain M, Colin J, Nordmann J-P, Renard J-P, et al. [Risk factors for primary open-angle glaucoma]. *J Fr Ophtalmol*. avr 2008;31(4):435-44.

43. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. déc 1998;116(12):1640-5.
44. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. juin 2002;120(6):714-720-830.
45. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. janv 2008;115(1):85-93.
46. Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Glaucoma and myopia. *Ophthalmology*. juin 2000;107(6):1026-7.
47. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. oct 1999;106(10):2010-5.
48. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. juill 2000;107(7):1287-93.
49. Leske MC, Wu S-Y, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. juill 2002;120(7):954-9.
50. Ritch R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1994;3(2):176-7.
51. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lütjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. nov 1997;38(12):2435-46.
52. Yang JW, Sakiyalak D, Krupin T. Pigmentary glaucoma. *J Glaucoma*. oct 2001;10(5 Suppl 1):S30-32.
53. Lehto I, Vesti E. Diagnosis and management of pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. avr 1998;9(2):61-4.
54. Merayo-Llodes J, Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Secondary glaucoma in patients with uveitis. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. 1999;213(5):300-4.
55. Neri P, Azuara-Blanco A, Forrester JV. Incidence of glaucoma in patients with uveitis. *J Glaucoma*. déc 2004;13(6):461-5.
56. Bai H-Q, Yao L, Wang D-B, Jin R, Wang Y-X. Causes and treatments of traumatic secondary glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. avr 2009;19(2):201-6.

57. Armaly MF. Effect of Corticosteroids on Intraocular Pressure and Fluid Dynamics: I. The Effect of Dexamethasone* in the Normal Eye. Arch Ophthalmol. 1 oct 1963;70(4):482.
58. Armaly MF. Effect of Corticosteroids on Intraocular Pressure and Fluid Dynamics: II. The Effect of Dexamethasone in the Glaucomatous Eye. Arch Ophthalmol. 1 oct 1963;70(4):492.
59. Becker B, Mills DW. CORTICOSTEROIDS AND INTRAOCULAR PRESSURE. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. oct 1963;70:500-7.
60. Jones R, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. Curr Opin Ophthalmol. avr 2006;17(2):163-7.
61. Dot C, El Chehab H, Russo A, Agard E. Hypertonie oculaire après injections intravitréennes de corticoïdes, actualisation des connaissances en 2015. J Fr Ophtalmol. sept 2015;38(7):656-64.
62. Quigley HA. New paradigms in the mechanisms and management of glaucoma. Eye Lond Engl. déc 2005;19(12):1241-8.
63. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. janv 1981;99(1):137-43.
64. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma. avr 2000;9(2):134-42.
65. Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. Exp Eye Res. août 2011;93(2):133-40.
66. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh J-KF, Hart RT. 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. janv 2005;24(1):39-73.
67. Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. Exp Eye Res. août 2011;93(2):133-40.
68. Kirwan RP, Fenerty CH, Crean J, Wordinger RJ, Clark AF, O'Brien CJ. Influence of cyclical mechanical strain on extracellular matrix gene expression in human lamina cribrosa cells in vitro. Mol Vis. 2005;11:798-810.
69. Kirwan RP, Crean JK, Fenerty CH, Clark AF, O'Brien CJ. Effect of cyclical mechanical stretch and exogenous transforming growth factor-beta1 on matrix metalloproteinase-2 activity in lamina cribrosa cells from the human optic nerve head. J Glaucoma. août 2004;13(4):327-34.

70. Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* févr 1980;19(2):137-52.
71. Roy Chowdhury U, P Fautsch M. Intracranial Pressure and Its Relationship to Glaucoma: Current Understanding and Future Directions. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2015;4(3):71-80.
72. Fleischman D, Berdahl JP. Posterior scleral biomechanics and the translaminal pressure difference. *Int Ophthalmol Clin.* 2014;54(1):73-94.
73. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* janv 2008;115(1):85-93.
74. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* févr 1995;113(2):216-21.
75. Hulsman CAA, Vingerling JR, Hofman A, Witteman JCM, de Jong PTVM. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* juin 2007;125(6):805-12.
76. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, et al. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* mai 2013;155(5):843-51.
77. Chiquet C, Mottet B, Aptel F, Geiser M, Romanet JP. Facteurs vasculaires de la neuropathie optique glaucomateuse. Dans: *Glaucome primitif à angle ouvert.* Elsevier Masson. Paris; 2014. p. 95-100.
78. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfig D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* mars 1997;123(3):320-7.
79. Calvo P, Ferreras A, Polo V, Güerri N, Seral P, Fuertes-Lazaro I, et al. Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juin 2012;53(7):3875-84.
80. Marangoni D, Falsini B, Colotto A, Salgarello T, Anselmi G, Fadda A, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* juin 2012;90(4):e288-294.
81. Emre M, Orgül S, Gugleta K, Flammer J. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br J Ophthalmol.* mai 2004;88(5):662-6.
82. Piltz-Seymour JR. Laser Doppler flowmetry of the optic nerve head in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* juin 1999;43 Suppl 1:S191-198.

83. Piltz-seymour JR, Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol.* juill 2001;132(1):63-9.
84. Riva CE, Salgarello T, Logean E, Colotto A, Galan EM, Falsini B. Flicker-evoked response measured at the optic disc rim is reduced in ocular hypertension and early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* oct 2004;45(10):3662-8.
85. Fuchsjaeger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, Rainer G, Kircher K, Buehl W, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* mars 2004;45(3):834-9.
86. Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG. Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am J Ophthalmol.* mai 1999;127(5):516-22.
87. Deokule S, Vizzeri G, Boehm A, Bowd C, Weinreb RN. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* juill 2010;19(5):293-8.
88. Kotliar KE, Nagel E, Vilser W, Lanzl IM. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* juin 2008;86(4):424-33.
89. Logan JFJ, Rankin SJA, Jackson AJ. Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* août 2004;88(8):1049-54.
90. Su W-W, Cheng S-T, Ho W-J, Tsay P-K, Wu S-C, Chang SHL. Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction. *Ophthalmology.* juill 2008;115(7):1173-1178.e1.
91. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol.* nov 2007;52 Suppl 2:S162-173.
92. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* juill 2002;21(4):359-93.
93. Martin XD. Normal intraocular pressure in man. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd.* 1992;205(2):57-63.
94. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* févr 1998;105(2):209-15.
95. Denis P. [Clinical key points. Intraocular pressure]. *J Fr Ophtalmol.* mai 2007;30(5 Pt 2):3S35-38.
96. Farhood QK. Comparative evaluation of intraocular pressure with an air-puff tonometer versus a Goldmann applanation tonometer. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2013;7:23-7.

97. Tranchina L, Lombardo M, Oddone F, Serrao S, Schiano Lomoriello D, Ducoli P. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure differences between an air-puff tonometer and the Goldmann applanation tonometer. *J Glaucoma*. juill 2013;22(5):416-21.
98. Van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A. Estimation of width of angle of anterior chamber. Incidence and significance of the narrow angle. *Am J Ophthalmol*. oct 1969;68(4):626-9.
99. Sellem E. Méthodes d'examen. Dans: *Glaucome primitif à angle ouvert*. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 115-232.
100. Hamard P. Photographies de l'angle iridocornéen. *Janv 2016*;228:11-5.
101. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Variability of the real dimensions of normal human optic discs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 1988;226(4):332-6.
102. Jonas JB, Martus P, Budde WM, Hayler J. Morphologic predictive factors for development of optic disc hemorrhages in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. sept 2002;43(9):2956-61.
103. Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, Heijl A, EMGT Group. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. nov 2008;115(11):2044-8.
104. Renard J-P, Magazzini S, Fénollant JR, Delbarre M. Tomographie par cohérence optique. Dans: *Glaucome primitif à angle ouvert*. Elsevier Masson. Paris; 2014. p. 163-87.
105. Chauhan BC, O'Leary N, Almobarak FA, Reis ASC, Yang H, Sharpe GP, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology*. mars 2013;120(3):535-43.
106. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. janv 2006;141(1):24-30.
107. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Timolol: a review of its therapeutic efficacy in the topical treatment of glaucoma. *Drugs*. janv 1979;17(1):38-55.
108. van der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. juill 2005;112(7):1177-85.
109. Latina MA, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions. *Exp Eye Res*. avr 1995;60(4):359-71.

110. Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, Franse-Carman L, Marcellino GR, Brownstein MJ. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells. *Br J Ophthalmol*. nov 2005;89(11):1500-5.
111. McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik CML. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. avr 2006;15(2):124-30.
112. Brancato R, Leoni G, Trabucchi G, Cappellini A. Histopathology of continuous wave neodymium: yttrium aluminum garnet and diode laser contact transscleral lesions in rabbit ciliary body. A comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. avr 1991;32(5):1586-92.
113. Lin SC. Endoscopic and transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucoma. *J Glaucoma*. mai 2008;17(3):238-47.
114. Denis P, Aptel F, Rouland J-F, Nordmann J-P, Lachkar Y, Renard J-P, et al. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. févr 2015;56(2):1089-96.
115. Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. *Eye Lond Engl*. avr 2001;15(Pt 2):197-201.
116. Landers J, Martin K, Sarkies N, Bourne R, Watson P. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology*. avr 2012;119(4):694-702.
117. Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye Lond Engl*. mai 2002;16(3):297-303.
118. King AJ, Rotchford AP, Alwitry A, Moodie J. Frequency of bleb manipulations after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol*. juill 2007;91(7):873-7.
119. Hamard P. Traitement chirurgical du glauome à angle ouvert. Dans: *Encyclo Méd Chir, Ophtalmologie* [Article 21-280, B-50]. 2016.
120. Rulli E, Biagioli E, Riva I, Gambirasio G, De Simone I, Floriani I, et al. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. déc 2013;131(12):1573-82.
121. Hamard P, Plaza L, Kopel J, Quesnot S, Hamard H. [Deep nonpenetrating sclerectomy and open angle glaucoma. Intermediate results from the first operated patients]. *J Fr Ophtalmol*. févr 1999;22(1):25-31.
122. Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology*. janv 1995;102(1):61-9.

123. Rosa RH, Hein TW, Yuan Z, Xu W, Pechal MI, Geraets RL, et al. Brimonidine evokes heterogeneous vasomotor response of retinal arterioles: diminished nitric oxide-mediated vasodilation when size goes small. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* juill 2006;291(1):H231-238.
124. Tomita K, Araie M, Tamaki Y, Nagahara M, Sugiyama T. Effects of nilvadipine, a calcium antagonist, on rabbit ocular circulation and optic nerve head circulation in NTG subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* mai 1999;40(6):1144-51.
125. Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, Ciulla TA, Kagemann C, Ritch R. Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* juin 1999;15(3):233-40.
126. Gaspar AZ, Gasser P, Flammer J. The influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd.* 1995;209(1):11-3.
127. Luksch A, Rainer G, Koyuncu D, Ehrlich P, Maca T, Gschwandtner ME, et al. Effect of nimodipine on ocular blood flow and colour contrast sensitivity in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* janv 2005;89(1):21-5.
128. Faridi O, Park SC, Liebmann JM, Ritch R. Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol.* juin 2012;40(4):408-19.
129. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989;191:9-13.
130. Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Eichler HG, Wolzt M. A comparison between laser interferometric measurement of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulsatile ocular blood flow. 1. Baseline considerations. *Eye Lond Engl.* févr 2000;14 (Pt 1):39-45.
131. Wolf S, Jung F, Kiesewetter H, Körber N, Reim M. Video fluorescein angiography: method and clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 1989;227(2):145-51.
132. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* août 1985;26(8):1124-32.
133. Bonner R, Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Opt.* 15 juin 1981;20(12):2097-107.
134. Wolf S, Arend O, Reim M. Measurement of retinal hemodynamics with scanning laser ophthalmoscopy: reference values and variation. *Surv Ophthalmol.* mai 1994;38 Suppl:S95-100.
135. Wang Y, Bower BA, Izatt JA, Tan O, Huang D. Retinal blood flow measurement by circumpapillary Fourier domain Doppler optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* déc 2008;13(6):64003.
136. Werkmeister RM, Dragostinoff N, Palkovits S, Told R, Boltz A, Leitgeb RA, et al.

Measurement of absolute blood flow velocity and blood flow in the human retina by dual-beam bidirectional Doppler fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6062-71.

137. Garhofer G, Bek T, Boehm AG, Gherghel D, Grunwald J, Jeppesen P, et al. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol (Copenh).* nov 2010;88(7):717-22.

138. Riva CE, Petrig B. Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J Opt Soc Am.* oct 1980;70(10):1234-8.

139. Kurysheva NI, Parshunina OA, Shatalova EO, Kiseleva TN, Lagutin MB, Fomin AV. Value of Structural and Hemodynamic Parameters for the Early Detection of Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr Eye Res.* 24 juin 2016;1-7.

140. Chenaud B, Valvin P. Granularité laser et interférences de speckles. 2007 p. 1101-21. (Bulletin de l'Union des Physiciens). Report No.: 101(899(1)).

141. Yaoeda K, Shirakashi M, Fukushima A, Funaki S, Funaki H, Abe H, et al. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* juin 2003;81(3):253-9.

142. Sugiyama T, Araie M, Riva CE, Schmetterer L, Orgul S. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol (Copenh).* nov 2010;88(7):723-9.

143. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 22 nov 1991;254(5035):1178-81.

144. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mars 1995;113(3):325-32.

145. Dubois A. L'OCT ou « échographie optique ». *Pour la science.* 2005;(338):44-9.

146. Wojtkowski M. High-speed optical coherence tomography: basics and applications. *Appl Opt.* 1 juin 2010;49(16):D30.

147. Zhang A, Zhang Q, Chen C-L, Wang RK. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *J Biomed Opt.* oct 2015;20(10):100901.

148. Zhang Q, Huang Y, Zhang T, Kubach S, An L, Laron M, et al. Wide-field imaging of retinal vasculature using optical coherence tomography-based microangiography provided by motion tracking. *J Biomed Opt.* juin 2015;20(6):66008.

149. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina Phila Pa.* nov 2015;35(11):2163-80.

150. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 1 déc 2012;3(12):3127-37.
151. An L, Johnstone M, Wang RK. Optical microangiography provides correlation between microstructure and microvasculature of optic nerve head in human subjects. *J Biomed Opt*. nov 2012;17(11):116018.
152. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. juill 2014;121(7):1322-32.
153. Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. sept 2015;253(9):1557-64.
154. Lévêque P-M, Zéboulon P, Brasnu E, Baudouin C, Labbé A. Optic Disc Vascularization in Glaucoma: Value of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *J Ophthalmol*. 2016;2016:6956717.
155. Chen C-L, Bojikian KD, Gupta D, Wen JC, Zhang Q, Xin C, et al. Optic nerve head perfusion in normal eyes and eyes with glaucoma using optical coherence tomography-based microangiography. *Quant Imaging Med Surg*. avr 2016;6(2):125-33.
156. Bojikian KD, Chen C-L, Wen JC, Zhang Q, Xin C, Gupta D, et al. Optic Disc Perfusion in Primary Open Angle and Normal Tension Glaucoma Eyes Using Optical Coherence Tomography-Based Microangiography. *PloS One*. 2016;11(5):e0154691.
157. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. sept 2015;133(9):1045-52.
158. Holló G. Vessel density calculated from OCT angiography in 3 peripapillary sectors in normal, ocular hypertensive, and glaucoma eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(3):e42-45.
159. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 juill 2016;57(9):OCT451-459.
160. Chen C-L, Zhang A, Bojikian KD, Wen JC, Zhang Q, Xin C, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Vascular Microcirculation in Glaucoma Using Optical Coherence Tomography-Based Microangiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 juill 2016;57(9):OCT475-OCT485.
161. Akagi T, Iida Y, Nakanishi H, Terada N, Morooka S, Yamada H, et al. Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Am J Ophthalmol*. août 2016;168:237-49.

162. Xu H, Yu J, Kong X, Sun X, Jiang C. Macular microvasculature alterations in patients with primary open-angle glaucoma: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. août 2016;95(33):e4341.
163. Leske MC. Open-angle glaucoma -- an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol.* août 2007;14(4):166-72.
164. Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B. Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* avr 1999;83(4):4669.
165. Zhang Q, Huang Y, Zhang T, Kubach S, An L, Laron M, et al. Wide-field imaging of retinal vasculature using optical coherence tomography-based microangiography provided by motion tracking. *J Biomed Opt.* juin 2015;20(6):66008.
166. Frangi A, Niessen W, Vincken K, Viergever M. Multiscale vessel enhancement filtering. Springer; 1998. 130-137 p.

UFR de MEDECINE LYON-EST

Rébecca SALLIT : OCT-Angiographie et glaucome : Etude de la vascularisation péripapillaire et maculaire après chirurgie filtrante

RÉSUMÉ :

Introduction : La baisse du flux sanguin oculaire est un facteur de risque du glaucome chronique à angle ouvert. Il a été démontré récemment que l'OCT-Angiographie (OCT-A) était capable d'imager en détail la microvascularisation rétinienne et papillaire in vivo.

Objectif : L'objectif de l'étude était d'étudier en OCT-A, les modifications microvasculaires péripapillaires et maculaires secondaires à l'hypotonie induite par une chirurgie filtrante non perforante, chez les sujets glaucomateux.

Matériel et méthodes : La microvascularisation péripapillaire et maculaire était analysée à l'aide de l'algorithme OMAG (Optical MicroAngiography) en pré et post-opératoire grâce à quatre paramètres.

Résultats : Trente-quatre yeux ont été inclus. Le flux vasculaire péripapillaire moyen était augmenté après chirurgie, +4,4% (IC 95% 1,57; 7,31, p=0,003) à J7 et de +4,65% (IC 95% 1,21; 8,21, p=0,009) à J30. Le profil d'évolution était identique entre les sclérectomies et les chirurgies combinées phacosclérectomies (p=0,755). Les patients s'amélioraient quel que soit leur stade de glaucome. La densité vasculaire maculaire (+18,38% (IC 95% 1,62 ; 37,91, p=0,33)), la longueur totale du réseau vasculaire (+20,05 (IC95% 2,92 ; 40,03, p=0,022)) et le périmètre d'échange vasculaire (+8,1 (IC95% 2,7 ; 13,78, p=0,004)) étaient statistiquement augmentés à 1 mois post-opératoire.

Conclusion : La chirurgie filtrante non perforante entraîne une modification du flux vasculaire péripapillaire et maculaire induite par l'hypotonie. La place de l'OCT-A dans le suivi du glaucome et dans l'évaluation de l'efficacité des traitements sur la part vasculaire du glaucome devra être définie par des études et des cohortes plus importantes.

MOTS CLÉS : glaucome, OCT-Angiographie, sclérectomie, microvascularisation rétinienne

JURY :

Président : Monsieur le Pr Philippe DENIS

Directeur : Monsieur le Dr Vincent FORTOUL

Membres : Monsieur le Pr Laurent KODJIKIAN

Madame le Pr Corinne DOT

DATE DE SOUTENANCE : Mardi 11 octobre 2016

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 6 rue Jean de Tournes, 69002 Lyon

EMAIL : rebecca_sallit@yahoo.fr