

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>

**OCT-ANGIOGRAPHIE ET GLAUCOME :
ATTEINTE ISOLEE D'UN HEMICHAMP
VISUEL.**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

**Présentée à l'université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 17 octobre 2017
En vue d'obtenir le grade de Docteur en Médecine**

Par

Ikrame DOUMA

Née le 2 aout 1987, à Saint Julien en Genevois (74)

Sous la direction du Dr Rebecca SALLIT

OCT-ANGIOGRAPHIE ET GLAUCOME : ATTEINTE ISOLEE D'UN HEMICHAMP VISUEL.

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 17 octobre 2017

En vue d'obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Ikrame DOUMA

Née le 2 août 1987, à Saint Julien en Genevois (74)

Sous la direction du Dr Rebecca SALLIT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président

Frédéric FLEURY

Président du Comité de

Pierre COCHAT

Coordination des Etudes Médicales

Directrice Générale des Services

Dominique MARCHAND

Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est

Doyen : Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud-

Doyen : Carole BURILLON

Charles Mérieux

Institut des Sciences Pharmaceutiques
Et Biologiques (ISPB)

Directrice : Christine VINCIGUERRA

UFR d'Odontologie

Directeur : Denis BOURGEOIS

Institut des Sciences et Techniques
De Réadaptation (ISTR)

Directeur : Xavier PERROT

Département de Biologie Humaine

Directrice : Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies

Directeur : Fabien de MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des

Directeur : Yannick VANPOULLE

Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Polytech Lyon

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T.

Directeur : Christophe VITON

Institut des Sciences Financières

Directeur : Nicolas LEBOISNE

Et Assurances (ISFA)

Observatoire de Lyon

Directrice : Isabelle DANIEL

Ecole Supérieure du Professorat

Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Et de l'Education (ESPE)

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 vieillessement ; 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
Honnorat	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 Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	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
Ryvlin	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	Maladie 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
Jacquin-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
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrillart	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

Benchab	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

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Philippe DENIS

Membres : Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

Madame le Professeur Corinne DOT

Madame le Docteur Rebecca SALLIT

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.

REMERCIEMENTS

A mes Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur Philippe Denis,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service, et ce, dès mon premier semestre. Votre force de travail, l'amplitude de vos connaissances et votre dextérité chirurgicale sont admirables. Je suis honorée d'intégrer prochainement votre équipe, et je vous en remercie. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée. Veuillez trouver ici le témoignage de ma très haute considération et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Laurent Kodjikian,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Vos compétences chirurgicales et vos connaissances immenses forcent le respect. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Vous m'avez encouragée au cours de ces années et je vous en remercie. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance à mon égard. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma plus grande admiration.

Madame le Professeur Corinne Dot,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. J'ai passé deux semestres dans votre service, et j'ai beaucoup appris à vos côtés, tant sur le plan médical que chirurgical. Vos grandes compétences chirurgicales, votre rigueur, vos connaissances scientifiques impressionnantes forcent l'admiration. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma plus grande estime.

Madame le Docteur Rebecca SALLIT,

Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail de thèse. Merci pour tes conseils, tes encouragements, ta disponibilité. Merci également pour ta gentillesse et ta bienveillance. Travailler avec toi est un réel plaisir. Reçois dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié.

A mes maîtres et aînés,

Madame le Professeur Carole Burillon,

Je vous remercie de m'avoir acceptée dans votre service. Vos grandes qualités humaines forcent l'admiration. Merci pour votre bienveillance. Soyez assurée de ma grande estime.

Madame le Professeur Solange Milazzo,

Merci pour le semestre durant lequel vous m'avez beaucoup appris. Votre dextérité chirurgicale et vos grandes connaissances sont pour moi un exemple. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de mon admiration.

A mes PH et CCA

Zaïnab Bentaleb, je te remercie pour ta disponibilité, ta patience au bloc opératoire, et pour tous ces cafés que nous avons partagés...

Vincent Fourtoul, merci pour tous tes conseils bienveillants.

Anh-Minh Nguyen, merci pour tous tes avis, tes conseils. Toujours avec beaucoup de sérénité.

Bernard Swalduz, c'est avec toi que j'ai fait mes premiers pas en chirurgie, merci pour ta patience.

Fathalah Benbouzid, une grande force de travail, merci pour tes conseils.

Aurélie Russo, que de fous rires, une chef décontractée et pleine de vie.

Pierre Loïc Cornut, je te témoigne tout mon respect.

Guillaume Ract Madoux, gentillesse et simplicité.

Christelle Bonifas-Rodier, douce et compétente, une chance pour tes petits patients.

Hélène Janin-Magnificat, tu excelles dans tous les domaines.

Viridiana Kocaba, une cornéologue hors paire.

Sylvain Beccat, de grandes compétences, gentillesse et disponibilité.

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

Jacques Fleury, , **Alain Hullot**, **Michaël Gensburger**, merci pour vos conseils avisés.

A mes co-internes,

A mes amies, Constance et Émilie. Les meilleures. **Émilie**, tu es une personne exceptionnelle. Tu excelles dans tout ce que tu entreprends. Pourtant, c'est par ton humilité et ton intégrité que tu te distingues. Je te remercie, encore et encore, pour ton aide précieuse au cours de cette année. J'espère partagé avec toi bien d'autres moments. Je vous souhaite un bonheur sans limite, Cyril et toi. **Constance**, unique. J'ai trouvé en toi une personne entière, fiable et sincère. Jamais je n'oublierai les moments que nous avons partagés, les plus tristes, les plus heureux. J'ai appris énormément grâce à toi, tant sur le plan professionnel que personnel. Tu fais preuve d'une grande générosité. Je te souhaite un avenir radieux avec Pierre et vos petits anges. Tu me manques déjà tellement.

David, mon futur co-chef. Je suis heureuse de partagé cette date avec toi. J'espère que les années à venir seront aussi agréables que celles déjà partagées. Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec Caro.

Sabrina, tu m'impressionneras toujours par ta grande capacité de travail et toutes tes connaissances. Tu es une jeune femme brillante. Merci pour ces années riches en émotions. Au delà du travail, tu es devenue une amie.. Je te souhaite de trouver le bonheur.

Anais, gentillesse et rigueur. Merci pour ces 2 semestres.

Anne Laure, merci pour ta bonne humeur.

A tous les internes et chefs que j'ai eu le plaisir de croiser : Widad, Ariane, Guillaume, Céline, Ygal, Yohann, Thibaud, Sophie, Victor, Cédric, Appoline, Romain, Antoine, Benoit, Mauricio, Amina, Amélie, Marie, Aude, Sara, Amro, Meriem, Camille, Alexia, Coralie, Maelle, Anne Sophie, Sophie Chabert, Vincent Pitiot, Kevin Pujo et tous les autres.

A toute l'équipe de la Croix Rousse : Michèle, Pascale, Odile, Nathalie V, Nathalie G, Marie-Claire, Catherine, Isabelle, Maria, Sylvie, Anne-Gaëlle, Françoise, Elisabeth Folliet, Samira, Benedicte Balzer, Luc, Gilles, Catherine, Valérie, Dominique, merci pour votre aide précieuse et votre gentillesse.

A Claudine Chambard, pour moi, tu es là depuis le début. Merci pour tout ce que tu as fait pour m'aider, pour ton efficacité et ta joie de vivre.

Audrey, Marie, Helena, merci pour tous ces clichés... à n'en plus finir... je n'aurais pas pu y arriver sans votre aide. Et merci pour votre gentillesse.

Christelle Szatanek et **Monia Benhaddou**, merci pour votre aide précieuse, et toujours dans la bonne humeur.

A toute l'équipe de Desgenettes : Nicolas, Séverine, Guillaume, Delphine, Elfy, une super équipe, travailler avec vous a été un véritable plaisir.

A tout l'équipe d'HEH, Jean-Paul, Emmanuelle, Claudette, Colette, Agnès, Sophie, Sandrine, Djamila, Véronique, Myriam..., merci.

A Brice, merci pour ton soutien, ton aide précieuse, ta gentillesse. Travailler avec toi fut un réel plaisir.

A David Rousseau, merci pour ce stage enrichissant., vous m'avez permis de développer un esprit plus critique.

A mes amis,

Yara, je te remercie pour toutes ces années. Tu es une amie fidèle et entière. Merci pour toutes ces soirées...Je te souhaite le bonheur en plus du succès, tu le mérites.

Ahlem, merci pour ton soutien durant cette année difficile. Merci d'être là tant de temps après..

Pascaline, toutes ces années passées, merci pour tous ces moments de bonheur. Je te souhaite une vie heureuse et sereine.

Lamiae, une rencontre improbable, mais inoubliable. Je te souhaite le bonheur, amplement mérité.

Ouiame, joviale, spontanée, rigolote malgré toi.. merci pour tous ces moments de bonheur.

Cindy, toujours le mot pour rire. Merci de partager avec moi ces événements de la vie, j'espère de voir t'épanouir très bientôt.

A ma famille,

A mes parents, les meilleurs du monde. Les mots ne suffiront pas...J'espère qu'un jour, mes enfants voient en moi ce que je vois en vous. Merci pour toutes ces années de bonheur infini. **Papa**, mon modèle, merci pour tout ce que tu fais pour moi. **Maman**, mon repère, mon amie. Merci pour ton soutien perpétuel toutes ces années. Je vous aime.

A mes sœurs, qu'est-ce que je ferais sans vous ? je vous serai toute ma vie reconnaissante pour votre soutien, pour votre présence, pour vos encouragements. **Loubna**, ma grande sœur, la plus douce et la plus attentionnée. Tu m'as soutenue ma première année, et toutes les suivantes. **Wafaâ**, téméraire, courageuse, même seule contre tous. Je suis fière de toi. Merci pour tes encouragements perpétuels. **Fatine**, ma plus jeune sœur, et si jeune encore. Merci pour ton aide précieuse. Je suis si fière de toi.

A mes neveux, Inaya, Iliane, Imran, mes petits anges, je vous aime tant.

A mes beaux-frères, Ali et Youcef, les frères que je n'ai jamais eus...

A la mémoire de mon grand-père, toujours dans mes pensées.

A mes grands-parents.

A ma tante Soumia et mon oncle Moujoud.

A mes beaux-parents, merci pour votre soutien.

A mes beaux-frères et belles-sœurs, Hedef, Salma, Khaled, Monjia, Zoubeir, Karima, Malek, Wissal, Nacer, Badri, Sameh, Amine, Ines, Manel, Lotfi merci de m'avoir accueillie dans votre famille.

A Nora et Raji, merci de m'avoir permis d'intégrer votre famille, merci pour votre bonne humeur ... et tous vos projets..

A mes filles, Hanna et Sirine, la définition du bonheur, absolu, véritable. Vous avez changé ma vie. Je vous aime.

A mon mari. Yasemin, merci pour ton amour, malgré les moments difficiles. Tu es mon ami, ma famille, mon avenir...Je t'aime.

A tous ceux que j'oubli, ... qu'ils me pardonnent...

Liste des abréviations

ANR : Anneau Neuro Rétinien

C/D : rapport cup/disc

CBR : Cellule Bipolaire Rétinienne

CGR : Cellule Ganglionnaire Rétinienne

FNR : Fibres nerveuses Rétiniennes

GCC : complexe cellulaire ganglionnaire

GPAO : glaucome primitif à angle ouvert

GPN : glaucome à pression normale

HTA : hypertension artérielle

ISNT : Inférieur > Supérieur > Nasal > Temporal

NGL : Noyau Géniculé Latéral

OCT : Tomographie en Cohérence Optique

OCT TD : Tomographie en Cohérence Optique Time Domain

OCT SD : Tomographie en Cohérence Optique Spectral Domain

OCT A : OCT Angiographie

PIO : pression intra oculaire

RNFL : couche des fibres nerveuses rétiniennes (Retinal Nerve Fibre Layer)

TNO : Tête du Nerf Optique

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : PHOTOGRAPHIE COULEUR D'UNE PAPILLE NORMALE.	27
FIGURE 2 : PHOTOGRAPHIE COULEUR D'UNE PAPILLE EXCAVEE.	28
FIGURE 3 : SCHEMATISATION DE LA REGLE ISNT.	28
FIGURE 4 : SCHEMA EN COUPE DU NERF OPTIQUE [34].	30
FIGURE 5 : DISPOSITION DES FIBRES OPTIQUES ET LEUR PASSAGE AU NIVEAU DE LA PAPILLE [35].	30
FIGURE 6 : PHOTOGRAPHIE COULEUR D'UN NERF OPTIQUE GLAUCOMATEUX. VISUALISATION DE LA FENESTRATION LAMINAIRE.	31
FIGURE 7 : SCHEMA DE LA VASCULARISATION ARTERIELLE DE L'ŒIL [34].	33
FIGURE 8 : COUPE HISTOLOGIQUE DE L'IRIS, DU CORPS CILIAIRE ET DES PROCES CILIAIRES.	34
FIGURE 9 : SCHEMA DE L'ANGLE IRIDO-CORNEEN [34].	36
FIGURE 10 : SCHEMA DES 3 PORTIONS DU TRABECULUM.	37
FIGURE 11 : REPRESENTATION DES ELEMENTS DE LA CHAÎNE VISUELLE [34].	38
FIGURE 12 : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LA DEGENERESCENCE GLAUCOMATEUSE.	41
FIGURE 13 : MESURE DE LA PIO PAR TONOMETRE A APLANATION DE GOLDMAN.	44
FIGURE 14 : REPRESENTATION DU DEGRE D'OUVERTURE DE L'AIC SELON SHAFFER [34].	46
FIGURE 15 : CLASSIFICATION DE SPAETH.	47
FIGURE 16 : OCT DE SEGMENT ANTERIEUR. MESURE DE L'AIC, FLECHE CRISTALLINIENNE.	47
FIGURE 17 : ENCOCHE INFERIEURE DE L'ANNEAU NEURORETINIEN.	48
FIGURE 18 : VAISSEAU CIRCUM-LINEAIRE EXCLU.	49
FIGURE 19 : HEMORRAGIE EN FLAMMECHE TEMPORALE.	49
FIGURE 20 : DEFICIT DES FIBRES NERVEUSES RETINIENNES LOCALISE EN TEMPORAL INFERIEUR.	50
FIGURE 21 : PRINCIPE DE L'OCT-TD [34].	51
FIGURE 22 : PRINCIPE DE L'OCT-SD [34].	52
FIGURE 23 : OCT PAPILLAIRE NORMAL. CIRBUS HD OCT.	53
FIGURE 24 : GCC NORMAL. CIRBUS HD OCT.	55
FIGURE 25 : DEFICITS CARACTERISTIQUES DU GLAUCOME [95].	57
FIGURE 26 : RELEVÉ DE CHAMP VISUEL DE HUMPHREY.	62
FIGURE 27 : RELEVÉ DE CHAMP VISUEL OCTOPUS.	64
FIGURE 28 : SCHEMATISATION DU PRINCIPE DE L'OCT A [105].	67
FIGURE 29 : REPRESENTATION DU PRINCIPE OMAG (CARL ZEISS MEDITEC, DUBLIN, CA, ETATS UNIS).	69
FIGURE 30 : RELEVÉ DE L'ANGIOPLEX. OCT AMACYLAIRE 3 X3 MM.	70
FIGURE 31 : SELECTION DES VALEURS DE L'ÉPAISSEUR RNFL DES QUADRANTS SUPERIEURS ET INFERIEURS.	78
FIGURE 32 : SELECTION DES VALEURS DE L'ÉPAISSEUR GCC DES QUADRANTS SUPERIEURS ET INFERIEURS.	78
FIGURE 33 : PRINCIPE DE L'ANGIOPLEX (ZEISS).	79
FIGURE 34 : RELEVÉ OCT A DU NERF OPTIQUE.	79
FIGURE 35 : RELEVÉ OCT A DE LA MACULA.	80
FIGURE 36 : ŒIL D'UN PATIENT SOUFFRANT DE GPAO, AVEC ATTEINTE ISOLEE D'UN HEMICHAMP.	83
FIGURE 37 : ŒIL NORMAL.	84
FIGURE 38 : CONCORDANCE POSITIVES CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE GPAO.	87
FIGURE 39 : CONCORDANCE POSITIVES CHEZ LES SUJETS SAINS.	88

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU 1 : FACTEURS POUVANT REDUIRE LA SECRETION DE L'HUMEUR AQUEUSE.	35
TABEAU 2 : SOURCE D'ERREUR DE MESURE DE LA PIO AU TONOMETRE A APLANATION DE GOLDMAN.	45
TABEAU 3 : COUPES OCT A PREDEFINIES PAR L'ANGIOPLEX.	71
TABEAU 4 : CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS.	82
TABEAU 5 : ÉPAISSEUR RNFL ET GCC, DENSITE VASCULAIRE PERIPAPILLAIRE ET PERIMACULAIRE CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE GPAO ET LES SUJETS SAINS.	84
TABEAU 6 : CORRELATIONS HEMIRETINES ATTEINTES.	86
TABEAU 7 : CORRELATIONS HEMIRETINES INTACTES.	87

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations	20
LISTE DES ILLUSTRATIONS	21
LISTE DES TABLEAUX	22
PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.	24
I. INTRODUCTION	24
II. GLAUCOME	26
1. DEFINITION	26
2. RAPPELS ANATOMIQUES	26
a) La tête du nerf optique	26
b) Physiologie de l'humeur aqueuse	33
c) Cellules ganglionnaires rétiniennes	38
3. ÉPIDÉMIOLOGIE	39
4. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	40
a) Physiopathologie	40
b) Facteurs de risques	42
5. CLINIQUE DU GPAO	43
a) Pression intraoculaire	43
b) Gonioscopie	45
c) Analyse de la papille	48
d) Tomographie par cohérence optique (OCT)	50
III. CHAMP VISUEL	56
IV. OCT ANGIOGRAPHIE	66
PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE	74
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	93
BIBLIOGRAPHIE	95

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.

I. INTRODUCTION

La neuropathie glaucomateuse représente un problème de santé publique véritable avec plus de 45 millions de personnes atteintes à travers le monde [1]. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle, complexe, caractérisée par une excavation de la tête du nerf optique associée à des altérations du champ visuel plus ou moins caractéristiques. Bien que représentant la seconde cause de cécité légale dans le monde, la physiopathologie de cette pathologie reste imparfaitement élucidée [2, 3]. Il existe de nombreuses théories tentant d'expliquer le phénomène de mort des cellules ganglionnaires rétiniennes [4-8]. L'élévation de la pression intraoculaire est le facteur de risque le plus connu, mais il n'est pas indispensable à la survenue d'un glaucome. Les cellules ganglionnaires meurent principalement par apoptose. Plusieurs facteurs semblent jouer un rôle dans le déclenchement prématuré de cette apoptose [5,7-10] : la carence en neurotrophines, la toxicité du glutamate, l'ischémie, l'autodestruction axonale secondaire aux contraintes mécaniques. Nous savons qu'il existe une prédisposition génétique [11, 12], et de ce fait qu'il existe certains facteurs de risques inévitables tels que les antécédents familiaux, l'origine ethnique, la myopie, l'épaisseur cornéenne centrale. Mais des facteurs de risques modifiables, donc accessibles à un traitement, font aussi partie de l'histoire naturelle de la maladie : l'élévation de la pression intraoculaire ainsi que la diminution de la pression de perfusion oculaire sont les deux facteurs de risques les plus importants contribuant au développement et à la progression de la maladie [13, 14]. Le contrôle de la pression intraoculaire est le seul paramètre accessible à un traitement, faute de données suffisantes concernant le facteur vasculaire.

Depuis l'arrivée de l'OCT angiographie en 2014, de nombreuses études s'intéressant à la composante vasculaire de la physiopathologie du glaucome ont été publiées [15-21]. Ces différents travaux s'accordent à affirmer qu'il existe une diminution de la perfusion capillaire du nerf optique, et de la région péripapillaire chez les patients suspects ou atteints de la maladie glaucomateuse.

Nous savons que dans le glaucome, l'atteinte de la structure précède l'atteinte de la fonction, ou du moins, la détection de cette atteinte fonctionnelle. Les yeux atteints de glaucome avec un déficit campimétrique localisé à un hémichamp ont une diminution de l'épaisseur des

fibres optiques et du complexe cellulaire ganglionnaire maculaire [22-24]. Cette diminution concerne la totalité du tissu nerveux, y compris l'hémirétine avec un champ visuel intact, ou peu modifié [23]. Nous ne disposons que de très peu de données concernant la microvascularisation de ces yeux.

L'objectif de notre travail était donc d'étudier la vascularisation maculaire et péripapillaire chez les patients atteints de glaucome, avec un déficit périmétrique localisé à un seul hémichamp, afin de mettre en évidence une éventuelle contribution vasculaire au développement de la maladie.

II. GLAUCOME

1. DEFINITION

Le glaucome est une **neuropathie optique progressive**, caractérisée par des anomalies de la papille optique et des altérations subséquentes du champ visuel.

Le terme glaucome regroupe de nombreux tableaux cliniques variés allant de la naissance au grand âge.

Les glaucomes peuvent être classés selon différents critères : l'âge de survenue, le degré de fermeture de l'angle irido-cornéen, le caractère primitif ou secondaire, la présentation clinique aiguë ou chronique.

La classification la plus utile est celle basée sur la gonioscopie, car elle informe sur le pronostic, la surveillance, et le traitement.

On distingue classiquement le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), caractérisé par un angle ouvert en gonioscopie, qui est la forme clinique la plus fréquente, du glaucome à angle fermé.

2. RAPPELS ANATOMIQUES

a) La tête du nerf optique

Le nerf optique présente une portion intraoculaire et une partie rétrobulbaire. La partie intraoculaire comprend la couche des cellules ganglionnaires rétiniennes, la couche des fibres nerveuses rétiniennes ainsi que la papille. La partie rétrobulbaire est constituée de la portion

intra-orbitaire, la portion intracanaliculaire et la portion intracrânienne aboutissant au chiasma optique.

Lors de l'examen clinique, nous visualisons la portion intraoculaire du nerf optique. La **papille** est un élément fondamental dans l'analyse du patient glaucomateux. Elle correspond à la surface interne de l'ouverture sclérale postérieure par laquelle les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes sortent de l'œil. La papille se situe 3,5 mm en dedans et $0,53 \pm 0,34$ mm au-dessus de la fovéa.



Figure 1 : Photographie couleur d'une papille normale.

La taille de la papille varie d'un individu à un autre, et il existe une asymétrie des deux papilles chez 10 % de la population, mais cette différence reste inférieure à 1 mm^2 dans 99% des cas. Sa forme est ovale, de grand axe vertical. Le diamètre vertical moyen s'élève à $1,92 \pm 0,29$ mm (0,96 à 2,91 mm) tandis que le diamètre horizontal moyen est de $1,76 \pm 0,31$ mm (0,91 à 2,61 mm) [25-27].

Lors de l'analyse de la papille, on distingue l'excavation au centre, l'anneau neurorétinien, l'anneau scléral péripapillaire et enfin la zone parapapillaire.

L'**excavation papillaire** correspond à la partie centrale de la papille. Elle est dépourvue de fibres nerveuses. Sa taille varie selon les individus. L'excavation normale est ovale horizontalement, par opposition à l'excavation verticale glaucomateuse. Il existe une corrélation entre la taille de la papille et celle de l'excavation, les petites papilles ayant une excavation plus réduite que les grandes [27, 28]. Le rapport C/D entre le diamètre de l'excavation (C pour cup) et le diamètre de la papille (D pour disc) est plus grand

horizontalement que verticalement. Chez les patients glaucomateux, le C/D s'élargit plus vite verticalement [25]. Il existe une importante variation du C/D chez les sujets normaux, allant de 0 à 0,84 [27]. Un rapport C/D élevé est considéré comme physiologique pour les papilles de grand diamètre. De plus, 1% des sujets présentent une asymétrie du rapport C/D supérieure à 0,3. Néanmoins, une asymétrie du C/D supérieure à 0,2 est considérée comme pathologique [25].

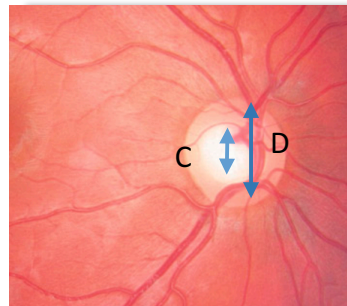


Figure 2 : Photographie couleur d'une papille excavée.

L'**anneau neurorétinien** correspond aux axones des cellules ganglionnaires rétiniennes. La surface de l'anneau est corrélée à la taille de la papille [29]. Il est généralement plus large dans sa partie inférieure, puis supérieure puis nasale puis temporale. Ceci constitue la règle ISNT [27].

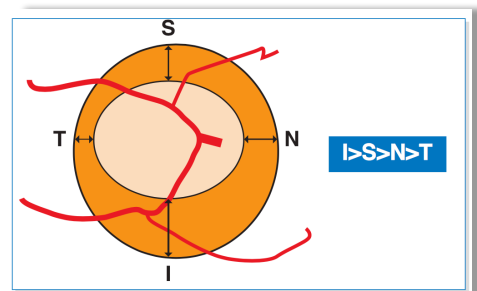


Figure 3 : Schématisation de la règle ISNT.

L'**anneau scléral péripapillaire** ou anneau scléral d'ELSCHING, est une ligne blanche circulaire qui délimite l'anneau neurorétinien par rapport à la zone péripapillaire.

La zone péripapillaire accueille l'**atrophie péripapillaire** séparée en deux zones : la **zone α** périphérique et la **zone β** accolée à l'anneau scléral péripapillaire [30]. L'atrophie α correspond à une zone d'atrophie de la couche chorioretinienne, elle apparaît pigmentée [31, 32]. Elle est retrouvée chez 83,9% des sujets normaux [30]. L'atrophie β est la résultante d'un amincissement de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire, avec pour conséquence une visualisation accrue des vaisseaux choroïdiens et de la sclère [31, 32]. Elle est retrouvée dans 17 % des yeux normaux [30]. Ces deux zones d'atrophie s'étendent avec l'âge. Chez les sujets sains, ces deux zones apparaissent le plus souvent dans le secteur temporal. En revanche, les patients souffrant de glaucome ont plus souvent une atrophie β , et ces deux zones sont plus larges que chez les sujets sains [30].

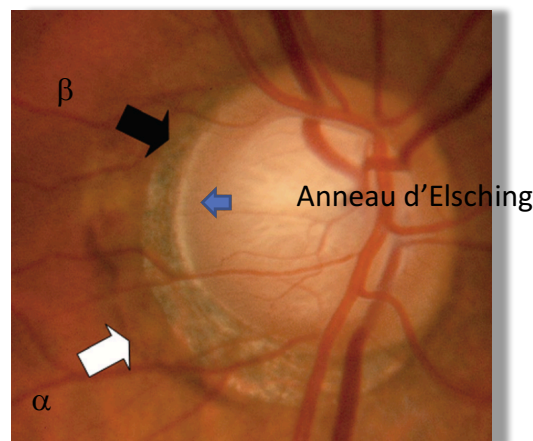


Figure 4 : Modifications péripapillaires [33].

(1) Histologie

D'un point de vue **histologique**, le nerf optique peut être divisé en quatre zones : la couche des fibres nerveuses rétiniennes, la portion prélaminaire, la portion laminaire (lame criblée), la portion rétrolaminaire.

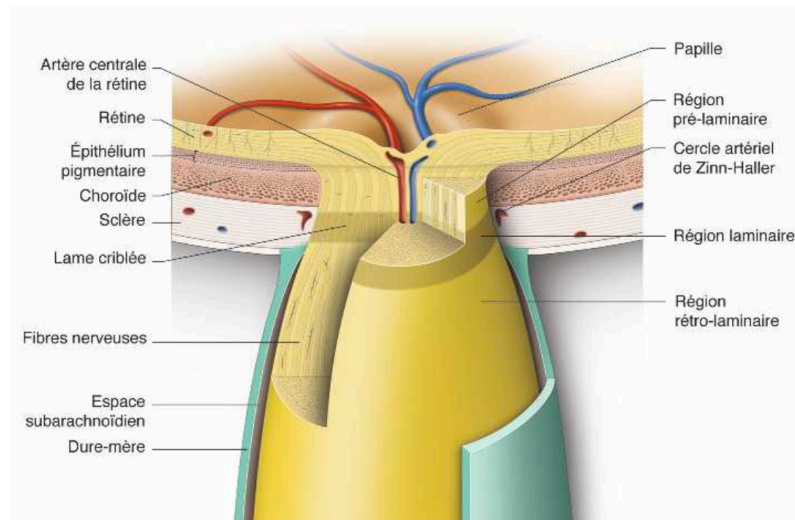


Figure 4 : Schéma en coupe du nerf optique [34].

La **couche des fibres nerveuses rétiniennes** est la partie la plus antérieure du nerf optique. Elle correspond aux axones des cellules ganglionnaires rétiniennes. Il y a en moyenne 1 200 000 fibres nerveuses [36, 37]. L'organisation des fibres nerveuses est systématisée, et détermine leur passage au niveau de la papille : les axones provenant des cellules les plus périphériques pénètrent en périphérie de l'anneau neurorétinien alors que les cellules centrales pénètrent au centre de la papille.

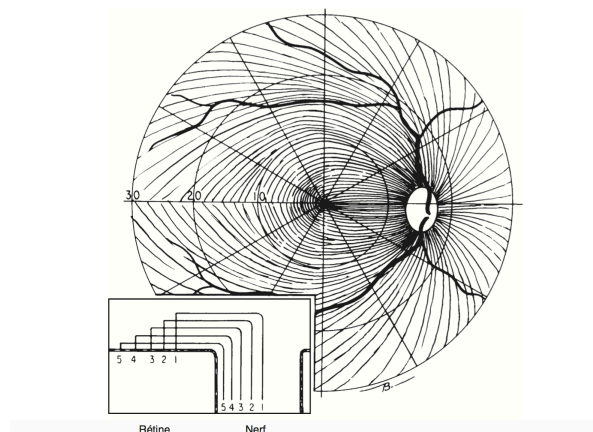


Figure 5 : Disposition des fibres optiques et leur passage au niveau de la papille [35].

Il existe une perte physiologique de ces fibres avec l'âge, estimée à 5500 par an (0,3% par an) [37].

La **portion prélaminaire** est constituée de fibres nerveuses, de vaisseaux rétiniens et de cellules gliales, principalement d'astrocytes. Ces derniers ont un rôle de support pour les axones des cellules ganglionnaires [31].

La portion laminaire est en continuité avec les parois du canal scléral [38]. Son rôle est de permettre le passage des nerfs et vaisseaux dans le canal scléral en les protégeant du gradient de pression existant entre les espaces intra- et extra-oculaires. La lame criblée mesure environ 237 μm de hauteur [39]. Elle est composée de fibres de collagène et élastiques. Ces lames de tissu conjonctif sont perforées de 200 à 400 orifices, à travers lesquels passent les axones des cellules ganglionnaires. La matrice extracellulaire de la lame criblée est composée de fibres d'élastine, de collagène de type I, III, IV, de laminine, de protéoglycanes. L'organisation de ces fibres serait essentielle au rôle de protection des fibres nerveuses [38].



Figure 6 : Photographie couleur d'un nerf optique glaucomateux. Visualisation de la fenestration laminaire.

La portion rétrolaminaire est marquée par le début de la myélinisation des axones. Cette myélinisation augmente la taille du nerf optique (2 à 3 fois la papille). Cette portion est constituée des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes, des oligodendrocytes (couche de myéline), d'astrocytes, et des septums du nerf optique qui divisent les fibres optiques en faisceaux. Au centre, on retrouve les vaisseaux rétiniens centraux. En périphérie, les gaines du nerf optique (pie-mère, arachnoïde, dure-mère) le séparent de la sclère [38].

(2) Vascularisation

La **vascularisation** de la tête du nerf optique provient entièrement de l'artère ophtalmique qui est une branche de la carotide interne. Il existe des variations interindividuelles pour le versant artériel. Le drainage veineux se fait via la veine centrale de la rétine [39-42].

Au niveau de la partie postérieure de l'orbite, l'**artère ophtalmique** va donner naissance aux **artères ciliaires postérieures**. Ces artères ciliaires vont s'organiser en deux contingents médial et latéral qui donneront les **artères courtes et longues ciliaires postérieures**. Les artères ciliaires longues vascularisent l'iris, le corps ciliaire, la choroïde dans sa partie antérieure. Les artères ciliaires courtes se divisent en une vingtaine d'artères et pénètrent la sclère entourant le nerf optique. Certaines de ces artères courtes peuvent confluer et former le **cercle artériel de Zinn-Haller**. Les artères ciliaires courtes postérieures vascularisent donc la portion antérieure du nerf optique, hormis les fibres nerveuses, qui sont vascularisées par l'**artère centrale de la rétine**. La portion temporale de la couche des fibres optiques peut être vascularisée par une artère cilio-rétinienne. La vascularisation de la région prélaminaire est sujette à controverse : pour certains, elle est vascularisée par les branches directes des artères ciliaires courtes postérieures et du cercle artériel de Zinn-Haller, alors que pour d'autres, elle est vascularisée par de fines branches choroïdiennes. La région laminaire est vascularisée par les artères ciliaires courtes postérieures, et les artères piales. C'est la région qui détient la vascularisation la plus riche. Enfin, la région rétrolaminaire reçoit sa vascularisation par des branches des artères piales et des artères ciliaires courtes postérieures, parfois l'artère centrale de la rétine. La choroïde péripapillaire est vascularisée par des branches des artères ciliaires courtes postérieures [39-42].

Le drainage veineux se fait par une seule et même veine : la veine centrale de la rétine. Pour la couche des fibres nerveuses, le sang est drainé par les veines rétiniennes. Pour la choroïde péripapillaire, des veines émergent à 200 ou 300 microns en périphérie du nerf optique et se drainent dans les veines vortiqueuses [38].

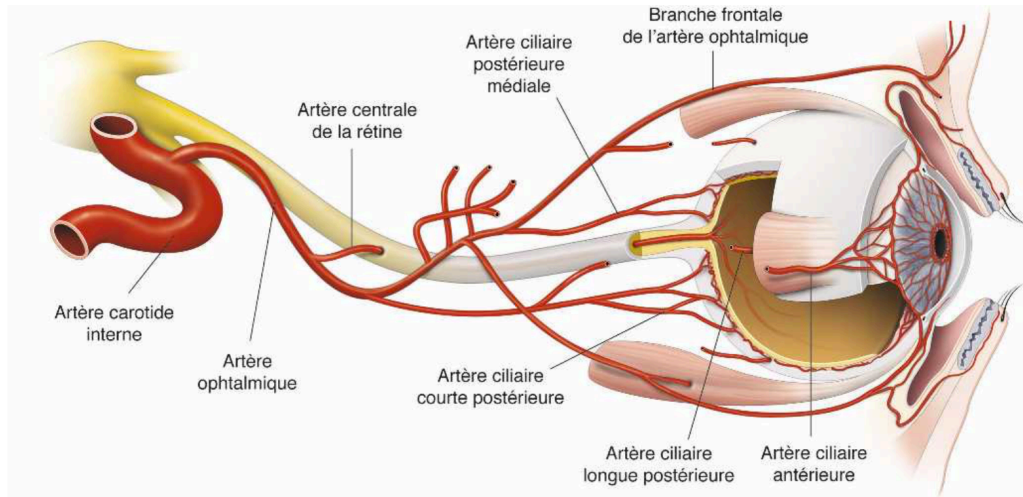


Figure 7 : Schéma de la vascularisation artérielle de l'œil [34].

b) Physiologie de l'humeur aqueuse

La pression intra oculaire est le résultat de l'équilibre s'établissant entre le contenu du globe (cristallin, vitré, uvée, humeur aqueuse) et le contenant formé par la coque cornéosclérale. Le seul élément susceptible de variation est **l'humeur aqueuse** : la pression intra oculaire résulte donc de l'équilibre s'établissant entre la sécrétion et l'évacuation de l'humeur aqueuse [34]. Elle est sécrétée par l'épithélium ciliaire recouvrant les **procès ciliaires**, dans la chambre postérieure. Les procès ciliaires sont des digitations conjonctivovasculaires insérées sur la face postérieure du **corps ciliaire**. Ce dernier est une structure annulaire située derrière l'iris, principalement musculaire et permettant la régulation de l'accommodation. Il y a 60 à 80 procès ciliaires chez l'homme, constitués d'un double épithélium, pigmenté et non pigmenté [43].

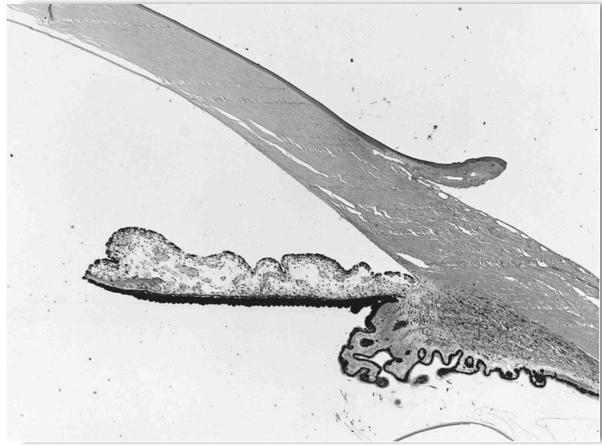


Figure 8 : Coupe histologique de l'iris, du corps ciliaire et des procès ciliaires.

L'humeur aqueuse franchit la barrière hémato-aqueuse grâce à différents mécanismes :

La **diffusion simple**, phénomène passif, permet le passage des éléments solubles selon le gradient de concentration. La diffusion facilitée, plus rapide que la diffusion simple, est possible grâce à un transporteur membranaire qui se lie à une substance (par exemple, le glucose) pour son passage transmembranaire. L'**ultrafiltration** permet le passage de liquide grâce à un gradient de pression. Enfin, la **sécrétion active** permet le passage de molécules contre le gradient de concentration.

L'humeur aqueuse est sécrétée selon un **rythme nycthéméral** : le débit est plus important en période diurne qu'en période nocturne. Il est estimé à $2,7 \pm 0,6 \mu\text{L}/\text{min}$ entre 14 heures et 18 heures et à $1,3 \pm 0,4 \mu\text{L}/\text{min}$ entre minuit et 6 heures. Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans la régulation du rythme de sécrétion de l'humeur aqueuse. Néanmoins, il semble que le plus important soit l'activité du système sympathique en période diurne. Il y a une augmentation de la sécrétion de l'humeur aqueuse lors de l'activation des récepteurs beta-adrénergiques. Les récepteurs α_1 n'ont pas d'effet, alors que les récepteurs sélectifs α_2 réduisent la formation de l'humeur aqueuse. D'autres facteurs pouvant diminuer la sécrétion de l'humeur aqueuse sont listés dans le tableau 1 [44].

Tableau 1 : Facteurs pouvant réduire la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Physiologiques	Âge Partie nocturne du cycle nycthéméral Exercice physique
Généraux	Réduction du flux sanguin à destinée oculaire Hypothermie Acidose Anesthésie générale
Locaux	Élévation de la PIO Uvéites (antérieures) Sclérites Décollement de rétine Décollement choroïdien et effusion uvéale
Pharmacologiques	Antagonistes des récepteurs bêta- adrénergiques (bêtabloquants) Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique Agonistes des récepteurs α_2-adrénergiques (brimonidine, apraclonidine) Spironolactone Agonistes opiacés Agents hyperosmotiques (mannitol) Facteur atrial natriurétique Tétrahydrocannabinol GMP cyclique Antagonistes des récepteurs 5-HT1A
Chirurgicaux	Procédures de cyclodestruction (cyclophotocoagulation, cyclocryothérapie, cyclocoagulation par ultrasons, cyclodiathermie) Cyclodialyse Cyclo-ablation

Une fois sécrétée, l'humeur aqueuse chemine entre le cristallin et l'iris, puis dans la chambre antérieure. L'**élimination** se fait majoritairement par voie trabéculaire, néanmoins, la voie

uvéosclérale permet une évacuation non négligeable au travers des tissus iriens et du corps ciliaire.

Le **trabéculum** tapisse l'angle irido-cornéen sur 360 degrés. Il est constitué d'un tissu conjonctif lacunaire formant un filtre pluristratifié situé en avant du mur interne du **canal de Schlemm**, les mailles intertrabéculaires devenant de plus en plus fines en approchant de la lumière canalaire. Macroscopiquement, le trabéculum est une bande triangulaire à sommet antérieur constituée de trois faces : la plus externe, située entre l'anneau de Schwalbe et l'éperon scléral mesure 1 mm de large et est en contact avec le mur interne du canal de Schlemm. La face postéro-externe part de l'éperon scléral jusqu'à la racine de l'iris. Enfin, la face interne, large de 1,5 mm, allant de l'anneau de Schwalbe à la racine de l'iris, est en contact direct avec l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure [45].

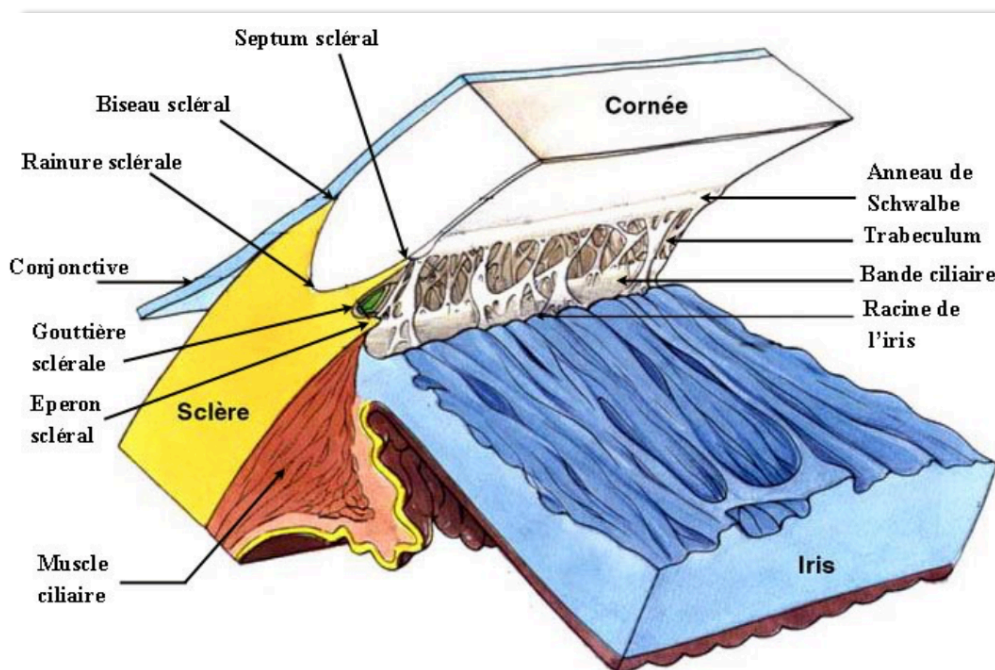


Figure 9 : Schéma de l'angle irido-cornéen [34].

Le trabéculum est constitué de trois portions différentes : uvéale, cornéosclérale, juxtacanaliculaire. D'avant en arrière, le **trabéculum uvéal** joint l'anneau de Schwalbe au corps ciliaire et à la face antérieure de la racine de l'iris. Il est constitué de fibres d'élastines et de collagènes formant des piliers sur lesquels reposent les trabéculocytes. Dans cette

portion du trabéculum, les mailles sont espacées et larges (25 à 75 μm) : il n'y pas de résistance au passage de l'humeur aqueuse. Le **trabéculum cornéoscléral**, de l'anneau de Schwalbe à l'éperon scléral, est constitué de lamelles de tissu conjonctival, de plus en plus nombreuses à proximité de l'éperon. La largeur des espaces interlamellaires (2 à 6 μm) et l'agencement décalé des orifices fait de cette portion une zone de passage de l'humeur aqueuse sans obstacle. Enfin, le **trabéculum juxtacanaliculaire** ou **cribriforme**, situé entre la paroi interne du canal de Schlemm et trabéculum cornéoscléral, comprend 2 à 5 couches de cellules endothéliales, reliées entre elles par des prolongements cytoplasmiques. C'est la zone de résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse [46].

Le **canal de Schlemm** est directement en contact avec la dernière portion du trabéculum. Sa lumière, unique le plus souvent, varie de 200 à 400 μm . La paroi externe du canal va donner naissance à 25 à 35 canaux collecteurs efférents. Ces derniers s'anastomosent en plexus veineux intrascléral puis épiscléral [34].

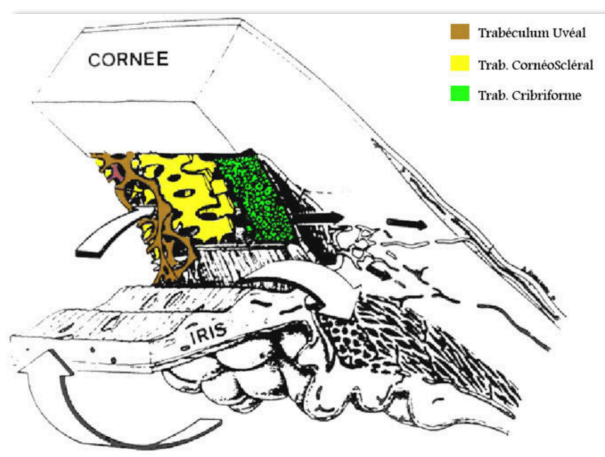


Figure 10 : Schéma des 3 portions du trabéculum.

La **voie uvéosclérale** est rendue possible par l'absence de barrière épithéliale à la face antérieure de l'iris, ce qui permet à l'humeur aqueuse de pénétrer le stroma irien, de rejoindre les espaces supraciliaires et suprachoroïdiens, puis la sclère. Cette voie représente 10 à 30 % de l'excrétion aqueuse, contre 70 à 90 % pour la voie trabéculaire [47].

c) Cellules ganglionnaires rétiniennes

Quatre éléments principaux forment la voie visuelle principale, responsable de la vision consciente : les **photorécepteurs**, la **cellule bipolaire rétinienne** (CBR), la **cellule ganglionnaire rétinienne** (CGR) dont l'axone va transmettre l'influx nerveux au **noyau géniculé latéral** (NGL). L'information sera ensuite transmise au cortex visuel primaire, dans le lobe occipital. Le nerf optique est constitué du rassemblement des axones des CGR, appelés fibres nerveuses rétiniennes [48, 49]. Dans un œil normal, il y a environ 100 millions de photorécepteurs (cônes et bâtonnets) qui convergent vers 1,5 millions de CGR. Il existe une vingtaine de type de CGR différents [49]. La CGR est un neurone du système nerveux central. Son corps cellulaire est situé dans la couche des CGR, son arbre dendritique dans la couche plexiforme interne. La couche plexiforme interne de la rétine se divise en deux zones fonctionnellement distinctes : ON (la plus interne) et OFF. Dans la sous couche ON, les CGR reçoivent l'information des CBR excitées par la lumière, alors que dans la sous couche OFF, l'information provient des CBR inhibées par la lumière. La taille de l'arbre dendritique détermine la taille du champ récepteur de la CGR, défini comme la partie de la rétine dont la stimulation va déclencher une réponse de la CGR [50].

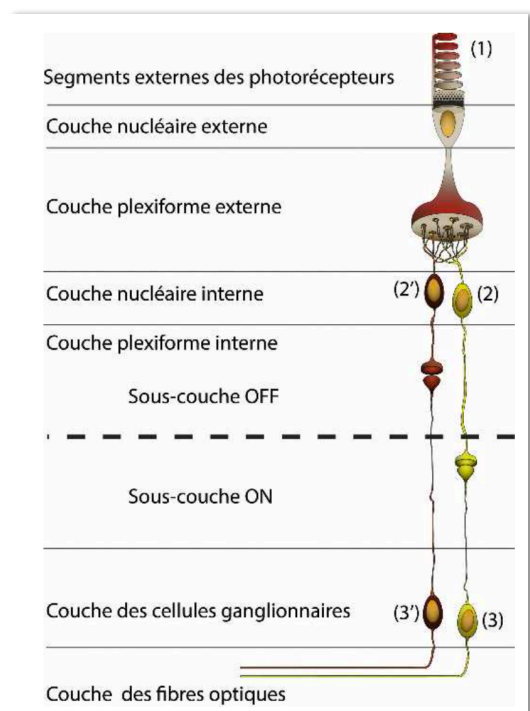


Figure 11 : Représentation des éléments de la chaîne visuelle [34].

La voie visuelle principale, voie rétino-géniculo-corticale, est divisée en trois canaux visuels : magnocellulaire, parvocellulaire et koniocellulaire. Le NGL est constitué de 6 couches superposées. La zone magnocellulaire correspond aux deux couches les plus inférieures, la zone parvocellulaire aux quatre autres couches. La zone koniocellulaire correspond à la partie inférieure des 6 couches [48-50].

Le **canal parvocellulaire** est composé de cellules dites naines. Elles représentent 50 % des CGR de la rétine avec un pic de densité au niveau de la rétine centrale. Dans les 10° centraux, une CGR reçoit l'information d'une seule CBR, qui, elle, est connectée à un seul cône rouge ou vert, les CGR naines ne recevant pas d'information des cônes bleus. Le canal parvocellulaire participe essentiellement à la vision des formes et des couleurs, et à l'opposition colorée rouge/vert.

Le **canal magnocellulaire** est composé de cellules parasols, représentant 10 à 15 % de l'ensemble des CGR, avec là aussi un pic de densité au niveau de la rétine centrale. Une cellule parasol est toujours connectée à plusieurs CBR, connectées elles-mêmes à plusieurs cônes rouges ou verts, et ce, quelle que soit la distance par rapport à la fovéa. Le canal magnocellulaire participe à la perception du mouvement ou des changements rapides d'intensité (flicker).

Le **canal koniocellulaire** code pour l'opposition bleu/jaune et la vision colorée. Il est composé de cellules bistratifiées. Elles représentent 6% du nombre total de CGR. Elles connectent plusieurs CBR qui ne connectent que des cônes bleus, pour la sous couche ON, mais dans la sous couche OFF, elles connectent uniquement des CBR connectées à des cônes rouges ou verts (le mélange rouge et vert correspond physiologiquement à la couleur jaune).

Chaque point du champ visuel est ainsi analysé par plusieurs types de CGR [48-50].

3. ÉPIDÉMIOLOGIE

Les glaucomes constituent la première cause de cécité irréversible dans le monde, et représentent 15 % de toutes les cécités. La prévalence du GPAO varie selon l'origine ethnique. Elle est estimée à 2,1% chez caucasiens, 4,2% pour la population noire et 1,4% pour la population asiatique. Le GPAO étant une maladie insidieuse, il y aurait environ 50% de GPAO non diagnostiqués [51, 52].

Chez les caucasiens, l'incidence du GPAO est estimée à 59 nouveaux cas pour 100 000 habitants à 55 ans et 201 nouveaux cas à 75 ans. Chez les noirs, l'incidence passe à 263 cas pour 100 000 à 55 ans et 541 cas à 75 ans [53].

En 2020, la prévalence du glaucome est estimée à 80 millions de patients, le GPAO représenterait 75 % des cas [53].

4. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

a) Physiopathologie

La neuropathie optique glaucomateuse est une **neurodégénérescence rétinienne** associée à une disparition progressive des CGR, essentiellement par apoptose [54]. Celle-ci pourrait être précipitée par un déséquilibre entre les facteurs intrinsèques et extrinsèques de protection de la cellule. Il peut s'agir d'un déséquilibre en neurotrophines, en glutamate. Le stress oxydatif rétinien joue également un rôle dans le déclenchement prématuré de cette apoptose [54]. La multiplicité des intervenants dans la physiopathologie de la maladie glaucomateuse, ainsi que la relation de causalité et de temporalité qui les lient les uns aux autres n'est pas encore élucidée à l'heure actuelle. Néanmoins, nous savons que les axones des CGR subissent un **stress mécanique** au niveau de la lame criblée. Ce stress serait à l'origine de la dégénérescence des cellules. Ce stress est favorisé par l'hypertonie oculaire et les propriétés biomécaniques de la zone laminaire. Cette contrainte mécanique s'applique sur les axones et le circuit vasculaire, ce qui engendre une **ischémie locale**. Ainsi, ce stress mécanique et vasculaire serait le facteur déclenchant d'une autodestruction axonale progressive, avant la mort de la cellule ganglionnaire. Ces altérations axonales seraient à l'origine d'un blocage du transport axonal des neurotrophines, qui déclencherait l'apoptose de la CGR. La mort de certaines CGR est à l'origine d'un excès de glutamate et d'ATP dans le voisinage, conduisant à la mort des cellules environnantes. La raréfaction progressive des CGR conduit à une diminution d'interaction entre les neurones, et engendre un remodelage cellulaire de type cicatriciel. Cet environnement serait hostile à la survie des cellules restantes [4-8].

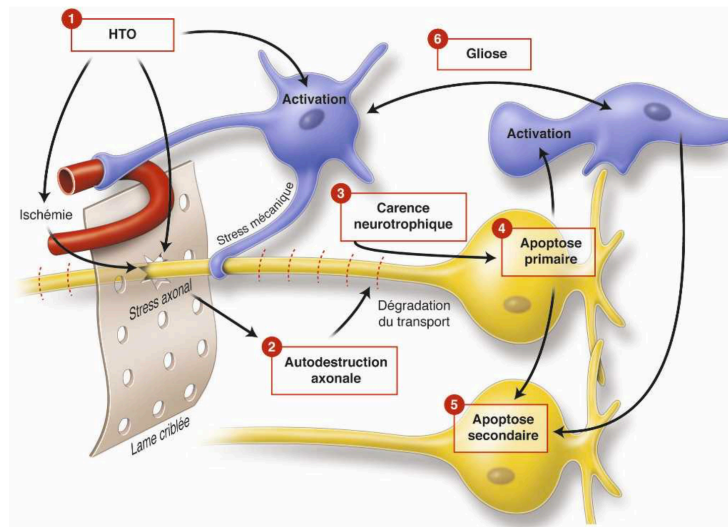


Figure 12 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dégénérescence glaucomateuse.

La physiopathologie de la neuropathie optique glaucomateuse étant complexe, différentes théories ont été étudiées. Parmi elles, deux sont classiquement développées : mécanique, liée à la pression intraoculaire (PIO) et vasculaire liée au flux sanguin dans la tête du nerf optique.

La **théorie biomécanique** décrit de nombreux changements au niveau de la lame criblée. L'excavation glaucomateuse résulte de l'étirement, de la compression, et du réarrangement des tissus conjonctifs, en particulier au niveau de la lame criblée. Cette compression au niveau de la lame criblée entraînerait une compression au niveau des axones et serait la cause de la neuropathie. Mais la relation entre la PIO et la perte des axones est extrêmement complexe. Le niveau de PIO est un élément essentiel pour la survie des CGR, car même les petits écarts de PIO entre les deux yeux d'un même patient induit une évolution différente de la maladie [55-60].

La **théorie vasculaire** suggère que le flux sanguin oculaire est globalement diminué, ainsi que la vasoréactivité vasculaire chez les patients souffrant de GPAO. Plusieurs études rapportent une réduction de la pression de perfusion oculaire moyenne [61], diastolique ou systolique [62-64]. Cette diminution serait plus prononcée la nuit. L'échographie doppler [66] a permis de démontrer une diminution de la vitesse au sein de l'artère ophtalmique, ainsi qu'une augmentation de l'index de résistance, en cas de GPAO, par rapport aux sujets sains. Les patients présentent également une réduction nocturne de la pression artérielle. Les patients avec une asymétrie d'atteinte au niveau du champ visuel ont également une asymétrie au

niveau des vitesses de l'artère ophtalmique. Le flux sanguin choroïdien mesuré par fluxmétrie laser doppler est diminué de 30 % par rapport aux sujets sains [65]. Il existe une diminution du flux sanguin dans la tête du nerf optique chez les patients suspects de glaucome, avant l'apparition du déficit du champ visuel [67, 68]. Cette observation laisse supposer que l'altération du flux sanguin serait une des causes de la maladie. Une corrélation existe entre les régions avec un faible flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique, la zone d'excavation de la papille et la topographie des déficits campimétriques [69]. Grâce à la vidéo-angiographie, il a été mis en évidence une diminution du flux sanguin rétinien plus marquée que la diminution du flux choroïdien dans le GPAO. Néanmoins, il n'a pas été mis en évidence de lien entre le flux sanguin parapapillaire et la sévérité de l'atteinte périmétrique [70].

b) Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de glaucome sont répertoriés, tels que l'hérédité, l'âge, la myopie, l'épaisseur cornéenne centrale ou encore le facteur nutritionnel.

Les **antécédents familiaux** de glaucome représentent un facteur de prédisposition important [71] de la neuropathie optique glaucomateuse. En effet, la prévalence de la maladie est multipliée par 3 en cas de GPAO chez les parents de premier degré [8]. Chez les enfants et les adultes jeunes, la transmission répond à une génétique mendélienne. Il peut s'agir d'une mutation du gène de la myociline entraînant une altération trabéculaire, ou bien une mutation du gène NTF4 responsable d'une susceptibilité plus importante des cellules ganglionnaires à l'apoptose. Dans le GPAO juvénile, la mutation la plus fréquemment retrouvée est la mutation MYOC hétérozygote, autosomique dominante. Elle est retrouvée dans un tiers des cas. Chez l'adulte, il existe une susceptibilité génétique, de mécanisme plus complexe, associée à une action de l'environnement [72]. En effet, les facteurs épigénétiques régulent l'expression des gènes, sans modifier la séquence ADN. Ils ont probablement un rôle dans la physiopathologie des maladies liées à l'âge. Les facteurs tels que le tabagisme, la pollution, le régime alimentaire peuvent altérer la régulation épigénétique.

L'**origine ethnique** constitue également un facteur important. Les patients mélanodermes ont une incidence plus importante de GPAO (trois à six fois plus importante que les caucasiens), ainsi qu'un taux de cécité dû au glaucome plus important [74].

Le risque de GPAO augmente avec l'**âge**. La prévalence du GPAO en France est estimée à 1,3 % entre 40 et 49 ans, à 5,1 % entre 70 et 79 ans, et à 7,8 % au-delà de 80 ans. Le risque de GPAO est multiplié par 12 à 70 ans, par rapport aux sujets de moins de 50 ans [75, 76].

Il y a peu de données concernant les **facteurs nutritionnels** et le mode de vie. Néanmoins, certaines études évoquent un rôle protecteur des acides gras polyinsaturés de type oméga 3 [77, 78].

Les facteurs oculaires sont l'**épaisseur cornéenne fine** et la myopie. Nous savons que les variations de l'épaisseur cornéenne centrale ont un impact dans la mesure de la PIO. Il semblerait que les patients avec une pachymétrie diminuée ont un plus grand risque de développer un glaucome, et ce indépendamment de la PIO. Une cornée plus fine pourrait être un marqueur biologique d'une susceptibilité biomécanique augmentée de la lame criblée et de la sclère péripapillaire, mais aucune preuve tangible n'a été démontrée à ce jour [79].

Le **myope** serait plus sensible aux dommages glaucomateux que le patient emmétrope, probablement à cause de la morphologie de la tête du nerf optique et son insertion oblique. Les patients myopes ont une lame criblée plus fine, ce qui engendre un gradient de pression translaminaire plus important avec une plus grande vulnérabilité des fibres nerveuses rétiniennes [80].

5. CLINIQUE DU GPAO

Le GPAO est suspecté devant un ou plusieurs signes cliniques. La première étape du diagnostic est l'interrogatoire, qui recherche des facteurs de risques, tels que les antécédents familiaux de GPAO ou l'hypotension artérielle chronique.

a) Pression intraoculaire

Une **pression intraoculaire** normale est comprise entre 9 et 21mmHg, bien qu'on admette qu'il n'y a pas de valeur en dessous de laquelle la PIO est sans danger ou au-dessus de laquelle la PIO est dangereuse. Cependant, une PIO élevée doit toujours être considérée comme un facteur de risque de développer un glaucome.

La PIO est le seul facteur accessible à un traitement. Il est primordial d'obtenir une mesure fiable pour optimiser la prise en charge. Plusieurs méthodes sont à notre disposition pour effectuer cette mesure, mais c'est le **tonomètre à aplanation de Goldman** qui reste la méthode de choix.

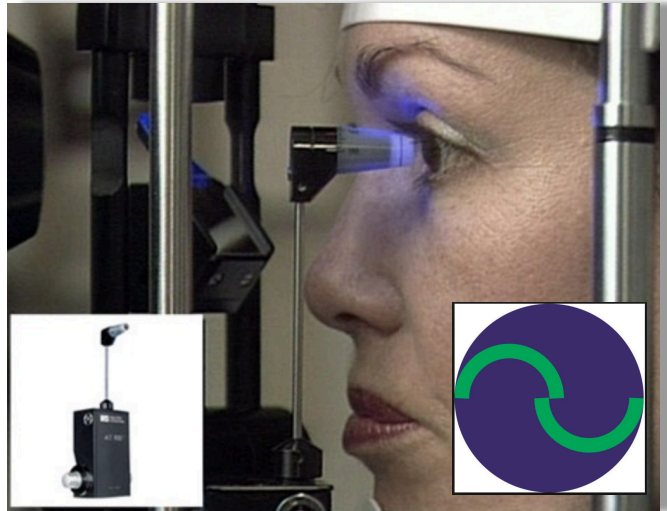


Figure 13 : Mesure de la PIO par tonomètre à aplanation de Goldman.

La mesure est réalisée de manière statique. La pression est calculée à partir d'une force qui aplanit une sphère aux parois élastiques et déplace un volume constant à l'intérieur d'une sphère, selon les lois d'Imbert Fick. La force, exprimée en gramme, est multipliée par 10 pour obtenir une mesure en mmHg. Pour ce faire, un cylindre en plastique est monté sur support, relié à un boîtier, portant un balancier et un tambour, sur lequel est gravé une échelle. Le tout est monté sur la lampe à fente. L'appareil est étalonné de sorte que $1g = 1mmHg$. Après instillation d'une goutte de fluorescéine, la cornée est aplanie par le cône, et l'observateur voit deux héli-mires côte à côte. La PIO correspond à la valeur lue sur l'échelle lorsque les deux héli-mires coïncident par leurs bords internes. La mesure de la PIO peut être surestimée ou sous-estimée par certains facteurs, cités dans le tableau 2.

Le tonomètre portable de **Perkins**, qui fonctionne sur le principe de l'aplanation, permet une mesure en position de décubitus.

Le tonomètre le plus utilisé est le **tonomètre à air pulsé non contact**. Il permet une mesure rapide, fiable, et une délégation paramédicale. Il est sujet aux mêmes sources d'erreur que le tonomètre à aplanation de Goldman. Il est un bon test de dépistage.

Surestimation	Sous-estimation
Contact excessif	Œil sec
Contact avec les cils	Absence de fluorescéine
Col de chemise serré	Illumination insuffisante
Accommodation aigue	Astigmatisme conforme
Astigmatisme inverse	Effort accommodatif
Hyperthyroïdie	Mesures répétées
Rétraction palpébrale/ Blépharospasme	Œdème de cornée

Tableau 2 : Source d'erreur de mesure de la PIO au tonomètre à aplanation de Goldman.

L'**épaisseur cornéenne centrale** est essentielle à l'interprétation des valeurs de PIO mesurées. Sa valeur moyenne est comprise entre 530 et 560 μm . Une augmentation de celle-ci va engendrer une surestimation de la PIO alors qu'une diminution va donner une valeur faussement basse [81].

La PIO varie selon un **rythme nycthéméral**, avec une élévation nocturne de la PIO. Chez le sujet sain, l'acrophase est située en deuxième partie de nuit. L'amplitude de variation est de 3 à 8 mmHg. Chez le sujet souffrant de GPAO, l'acrophase est située dans la seconde partie de la période diurne. C'est pourquoi, en pratique clinique courante, une courbe de PIO diurne doit être réalisée chez les patients présentant des facteurs de risques de GPAO, ou atteint de GPAO [82, 83].

b) Gonioscopie

Par définition, l'angle iridocornéen (AIC) dans le GPAO est ouvert. La gonioscopie indirecte est la méthode la plus couramment pratiquée [84]. D'avant en arrière, les structures anatomiques de l'angle visualisées en gonioscopie sont l'anneau de Schwalbe, le trabéculum, l'éperon scléral et la bande ciliaire. L'**anneau de Schwalbe** correspond à une condensation de collagène, c'est la terminaison de la membrane de Descemet. Il apparaît comme une fine ligne translucide [84]. Parfois, il peut être très proéminent, c'est ce l'on appelle l'embryotoxon postérieur, ou très pigmenté. Vient ensuite le **trabéculum**. Classiquement, on distingue une

partie antérieure blanche, non fonctionnelle, et une partie postérieure fonctionnelle pigmentée. **L'éperon scléral** est une fine bande gris clair, parfois mal visualisée à cause d'une insertion antérieure de l'iris ou de synéchies. Enfin, la **bande ciliaire** constitue la partie la plus postérieure de l'AIC. Elle peut être absente en cas d'insertion trop antérieure de l'iris. Il est important de connaître les variantes anatomiques de l'AIC afin de ne pas méconnaître un tableau clinique qui relèverait d'un traitement particulier (syndrome de dispersion pigmentaire, syndrome pseudo-exfoliatif). Une fois la gonioscopie réalisée, on peut déterminer le degré d'ouverture de l'angle, selon la **classification de Shaffer**.

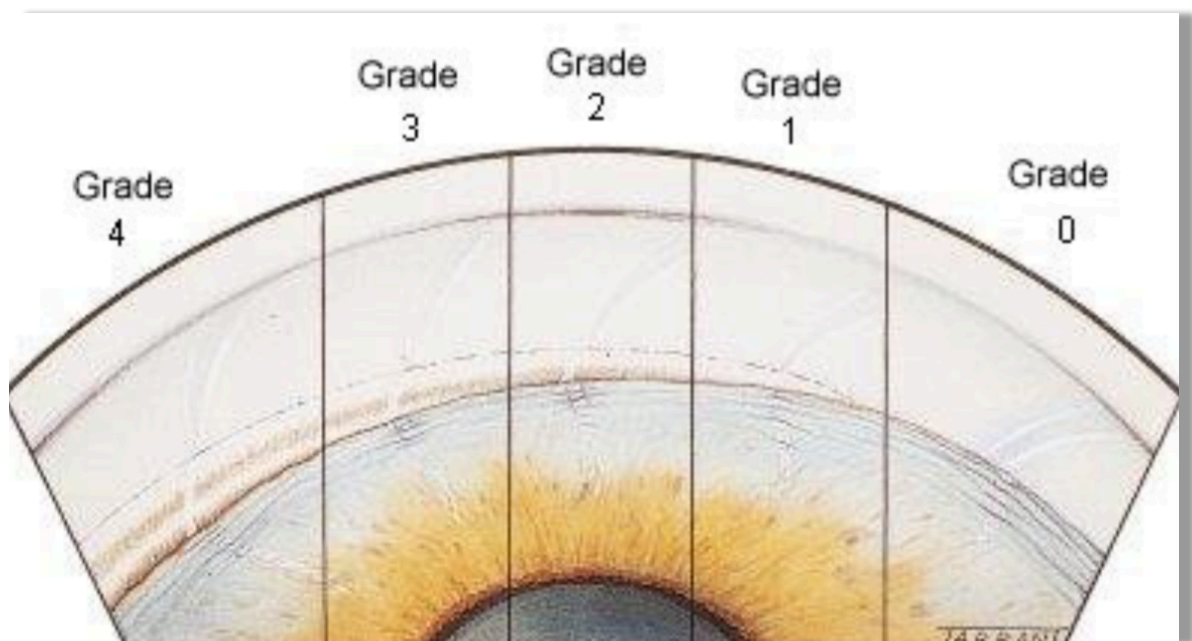


Figure 14 : Représentation du degré d'ouverture de l'AIC selon Shaffer [34].

Le grade 0 correspond à un angle fermé, où aucune structure n'est visible. Le grade 1, l'angle est fermé également (10°), mais il laisse entrevoir l'anneau de Schwalbe. Le grade 2 correspond à un angle ouvert (20°), la partie fonctionnelle du trabéculum est visible, mais une fermeture reste possible. Dans le grade 3, l'éperon scléral est visible, une fermeture est impossible. Enfin, dans le grade 4, toutes les structures sont visibles.

Une autre classification est disponible, la **classification de Spaeth**, fondée sur trois critères : Le degré d'ouverture, la courbure de l'iris en périphérie et le site d'insertion de l'iris. Cette classification est plus souvent utilisée en gonioscopie dynamique [85].

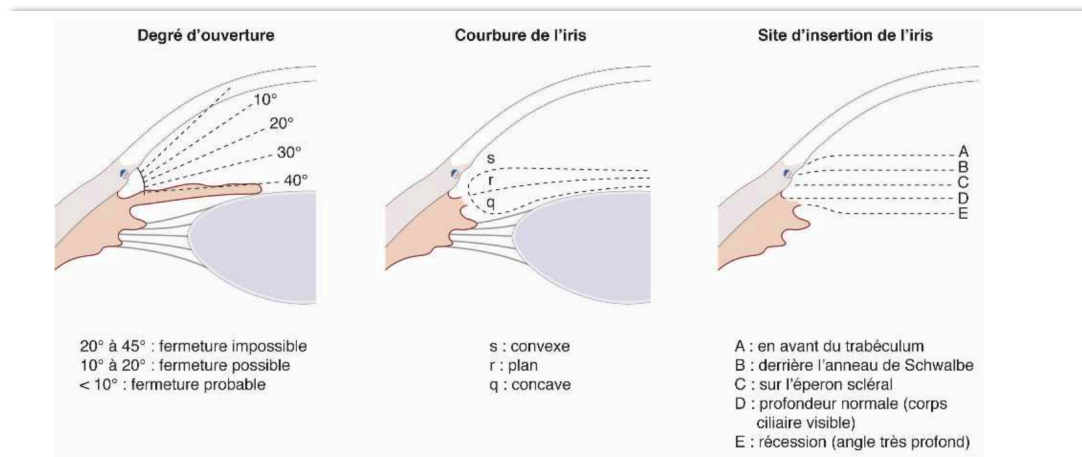


Figure 15 : Classification de Spaeth.

L'exploration de l'AIC peut se faire par imagerie. La **biomicroscopie ultrasonore** (UBM) ou la **tomographie à cohérence optique** (OCT) de segment antérieur permettent d'apprécier le degré d'ouverture de l'angle ainsi que ses variations anatomiques. L'analyse est basée sur le repérage de l'éperon scléral. De plus, on peut mesurer la profondeur de la chambre antérieure et apprécier l'épaississement du cristallin avec l'âge, corrélé à la flèche cristallinienne.

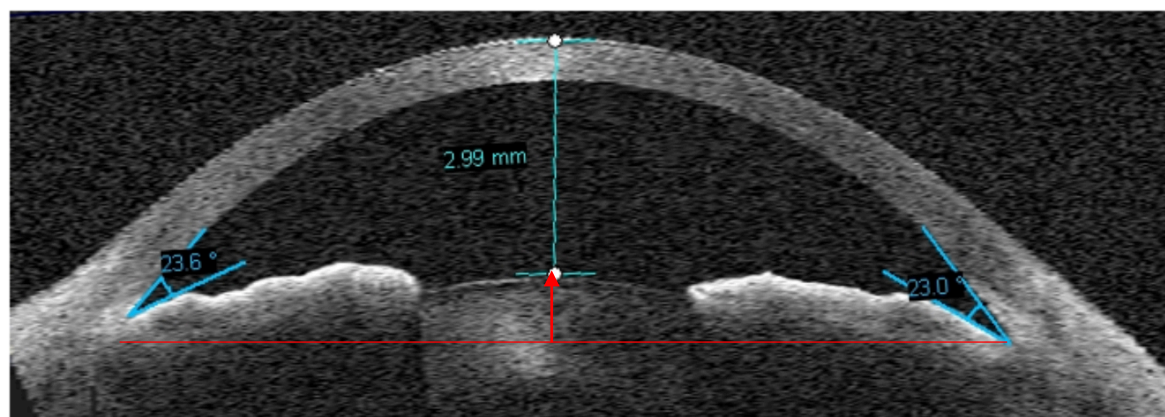


Figure 16 : OCT de segment antérieur. Mesure de l'AIC, flèche cristallinienne.

c) Analyse de la papille

Le patient glaucomateux présente une **excavation papillaire**. Celle-ci doit être différenciée de l'excavation physiologique qui n'évolue pas. L'excavation est associée à un amincissement de l'anneau neurorétinien (ANR), ainsi à une augmentation du rapport C/D. Dans la maladie glaucomateuse, il y a trois modalités d'évolution de l'excavation : apparition d'une **encoche localisée** au niveau de l'anneau neurorétinien ou notch, **progression verticale** de l'excavation en inférieur le plus souvent, ou **progression concentrique** concernant le plus souvent les glaucomes à pression élevée. Au stade terminal, l'excavation est totale avec disparition de l'ANR [86].



Figure 17 : Encoche inférieure de l'anneau neurorétinien.

Les modifications de la papille s'accompagnent d'une **pâleur**, qui devient de plus en plus prononcée au cours de l'évolution. Un autre signe typique est la présence d'un **vaisseau circum-linéaire exclu**. Il s'agit d'un vaisseau, initialement au bord de l'ANR, qui, à cause de la perte des fibres nerveuses rétiniennes, se retrouve dans l'excavation : il est exclu du bord interne de l'ANR [86].

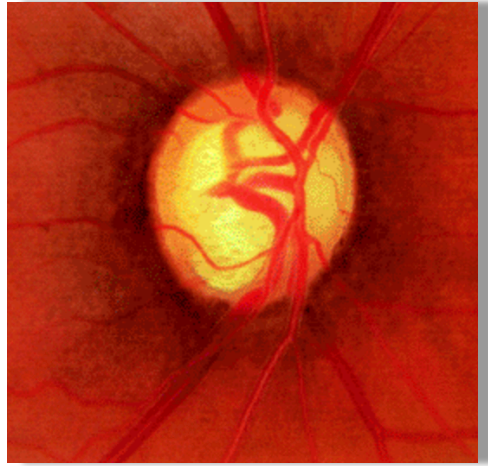


Figure 18 : Vaisseau circum-linéaire exclu.

Les **hémorragies papillaires** représentent un signe d'alerte majeur [87, 88]. En effet, il s'agit d'un indicateur de progression de la maladie. La localisation de l'hémorragie indique la localisation de la progression. C'est un élément prédictif de la conversion d'une hypertension simple en glaucome. Elles sont considérées comme un signe d'ischémie aiguë des fibres nerveuses rétiniennes. Elles sont superficielles et présentent un aspect en flammèches. Elles sont positionnées au bord de la papille, le souvent en temporal. Elles persistent quinze jours à quelques mois.

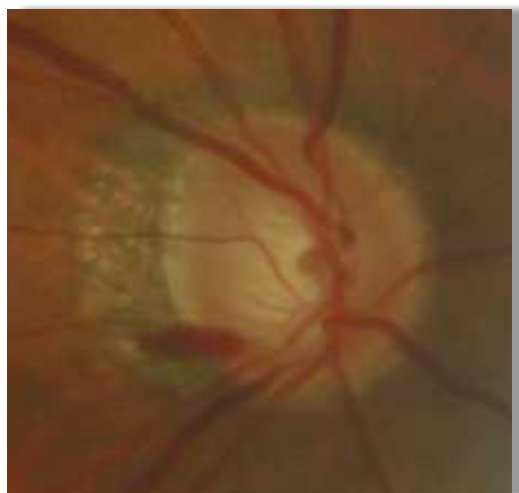


Figure 19 : Hémorragie en flammèche temporale.

Les **zones d'atrophie parapapillaire α et β** sont plus larges que chez les sujets sains. Bien que l'atrophie β soit plus souvent retrouvée, il ne s'agit pas d'un signe spécifique de glaucome [30].

On peut aussi visualiser une diminution locale ou diffuse du calibre des artérioles rétinienne. La perte des fibres nerveuses rétiniennes peut aussi être constatée sur les photographies du nerf optique, le plus souvent dans le secteur temporal. On la retrouve dans le prolongement d'une zone d'amincissement de l'ANR. Cette perte prend l'aspect d'une bande assombrie, partant de la papille, radiaire, arciforme et s'évasant vers la périphérie. En regard, les vaisseaux rétiniens ont un aspect plus net [87].

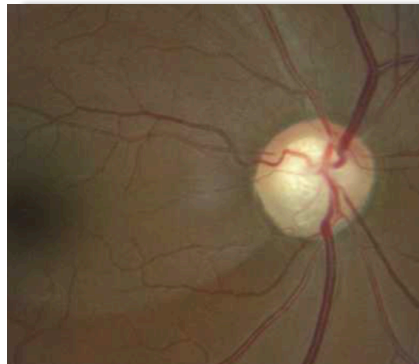


Figure 20 : Déficit des fibres nerveuses rétiniennes localisé en temporal inférieur.

L'examen de la papille se fait lors de l'examen du fond d'œil. Mais de plus en plus d'ophtalmologistes sont équipés d'un **rétinographe non mydriatique**. Les photographies de la papille sont un outil précieux pour l'analyse fine des structures du nerf optique, ainsi que pour l'évaluation de la progression.

d) Tomographie par cohérence optique (OCT)

L'**OCT** est considérée comme une échographie optique où les ultrasons sont remplacés par de la lumière. L'image est reconstituée selon l'absorption et la réflexion de la lumière par les tissus biologiques. Elle fonctionne selon le principe de l'interférométrie décrite par 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 (interféromètre de Michelson). Une partie du faisceau est dirigée 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 analysées et produiront une image. La première OCT disponible fut l'**OCT Time-Domain** (OCT-TD), en 1995. Le principe est de projeter sur la rétine, à l'aide d'une diode super-luminescente, un faisceau de lumière à large bande d'une longueur d'onde proche de l'infrarouge. Selon le principe de l'interférométrie, des interférences sont détectées et mesurées par un photodétecteur. Cet examen produit une coupe axiale, appelée scan-A, réalisée à un endroit précis de la rétine. Afin d'imager différents points de la rétine selon un axe longitudinal, l'OCT-TD est utilisée avec un scanner composé de différents miroirs. A chaque balayage du scanner, l'appareil capture 768 scans-A selon un axe longitudinal pour produire une coupe transversale de la rétine appelée scan-B. Cette technologie permet d'obtenir une résolution axiale de $10\mu\text{m}$. La vitesse de balayage était de 500 scans-A/s.

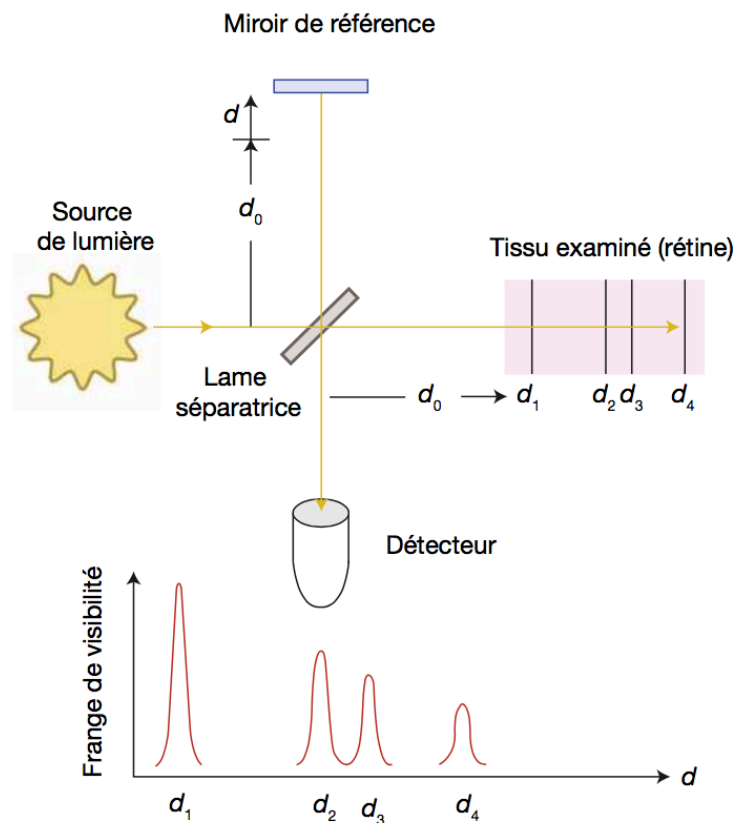


Figure 21 : Principe de l'OCT-TD [34].

L'OCT évolue en 2007, avec la mise à la disposition des cliniciens de l'**OCT Spectral-Domain** (OCT-SD). Le détecteur de l'OCT-SD est un spectromètre qui analyse les signaux d'interférence immédiatement, dans toute la profondeur de chaque scan-A, grâce à une transformation de Fourier. Les images ainsi obtenues, bi- ou tridimensionnelles, présentent une corrélation étroite avec les images histologiques de la rétine. A l'heure actuelle, les OCT-SD balayent les tissus avec une vitesse comprise entre 25 000 et 70 000 scans-A/s. Bien que la vitesse d'acquisition soit accrue, la détection spectrale du signal d'interférence permet une résolution supérieure de l'ordre de 3-5 μm .

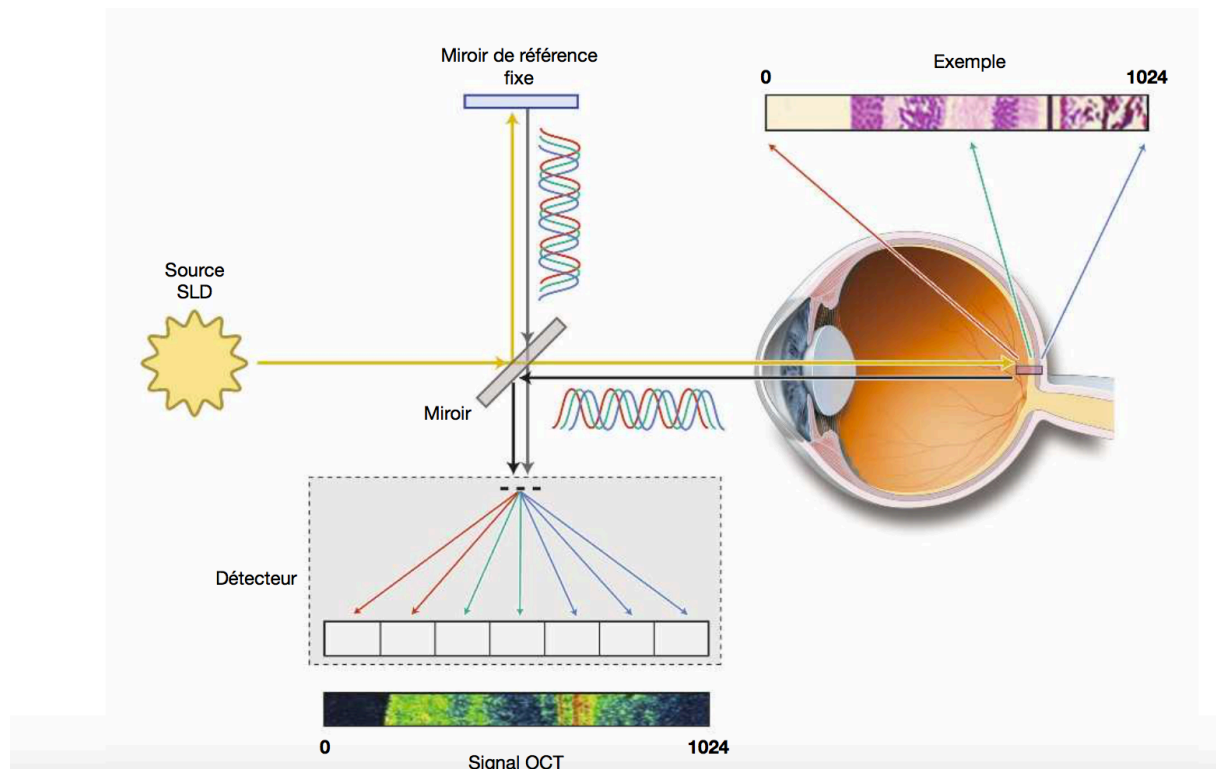


Figure 22 : Principe de l'OCT-SD [34].

L'OCT permet **d'analyser l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétinienne (FNR)** autour de la tête du nerf optique, sur 360 degrés. Le diamètre analysé est de 3,46mm. De nombreuses études ont démontré une bonne capacité diagnostique pour ce diamètre, ainsi qu'une bonne reproductibilité [88- 92]. Une base de données normative spécifique est

disponible sur chaque appareil. Il s'agit de valeurs normales d'épaisseur de la couche des FNR chez des sujets indemnes de toute pathologie, de sexe, d'âge et de race différents [93]. L'interprétation des résultats repose sur un code couleur, les résultats étant comparés aux données de la base normatives. Le blanc signifie que les valeurs sont plus épaisses que les limites de l'intervalle de confiance (5 % des sujets présentent les valeurs les plus épaisses). Il s'agit soit de sujets normaux soit de sujets atteints d'autres affections sources d'épaississement de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (œdème papillaire, attache et traction vitréo-papillaire). Le vert signifie une probabilité de valeur normale de 95 %, selon la base normative. Le jaune indique une probabilité de résultat normal inférieur à 5 %. C'est une valeur suspecte ou limite. Le rouge ($p < 0,01$) correspond à une probabilité de mesure normale inférieure à 1 % et est à considérer comme statistiquement anormale.

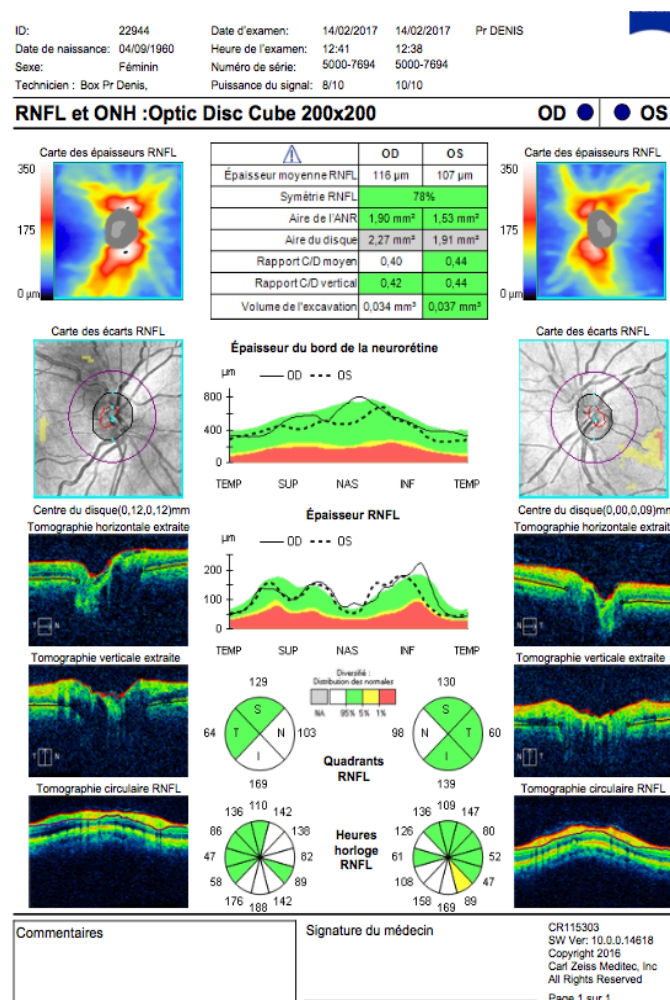


Figure 23 : OCT papillaire normal. Cirrus HD OC T.

Différents OCT sont disponibles sur le marché. Concernant le **Cirrus HD-OCT 5000**, le rapport est établi après une acquisition de type « *optic disc cube* ». Le relevé donne, au centre un résumé des paramètres les plus importants, avec notamment l'épaisseur moyenne de la couche des fibres nerveuses de chaque œil et le pourcentage de symétrie entre les deux yeux. Nous disposons latéralement d'une carte des épaisseurs de la couche des fibres nerveuses rétinienne sur toute la surface du cube, les couleurs chaudes représentant les zones de plus grande épaisseur. Un aspect en sablier est retrouvé chez un sujet normal. Juste dessous, le relevé comporte une carte de déviation de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétinienne, par rapport aux valeurs du sujet sain du même âge. Cette carte permet de mettre en évidence les points en dehors de l'intervalle de confiance de la base de données. L'intérêt de cette carte est de pouvoir détecter des anomalies en dehors du classique scan-B RNFL péripapillaire de 3,46 mm de diamètre. Dessous, il s'agit du déroulé RNFL, représentation graphique de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses dans le cercle péripapillaire, avec la distribution colorée des valeurs normales pour l'âge. Puis nous disposons des valeurs numériques de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses pour les quatre quadrants supérieur, inférieur, nasal et temporal, avec la distribution colorée des valeurs normales fournies par la base de données. Enfin, la dernière partie du relevé correspond à l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses pour chaque méridien horaire, accompagnée du code couleur correspondant aux sujets du même âge. Latéralement, nous disposons du déroulé du B-scan avec les limites internes et externes de la couche des fibres nerveuses.

Bien que la sensibilité et la spécificité des différents appareils disponibles soient élevées, celles-ci n'atteignent pas 100%. Il est important de prendre en considération toutes les données de l'examen clinique, et de les confronter aux résultats de l'OCT.

Plusieurs études ont mis en évidence l'atteinte de la couche des CGR, plus épaisse au niveau maculaire, dans la neuropathie optique glaucomateuse [94]. Grâce à une résolution axiale de l'ordre de 3 à 7 μm , l'OCT permet de segmenter les différentes couches de la rétine, de manière reproductible. L'analyse comprend, au niveau maculaire, la couche des fibres nerveuses rétinienne, la couche des CGR, et la plexiforme interne. C'est le **complexe cellulaire maculaire ganglionnaire** (GCC). Différents arguments anatomiques justifient

l'analyse du GCC : 50 % des CGR sont situées au niveau maculaire, la structure maculaire est constante avec peu de variabilité anatomique. Le GCC représente 30 % de l'épaisseur totale maculaire, l'exploration des modifications maculaires pourrait ainsi permettre un diagnostic plus précoce de la maladie. La fixation centrale du patient permet une acquisition plus facile.

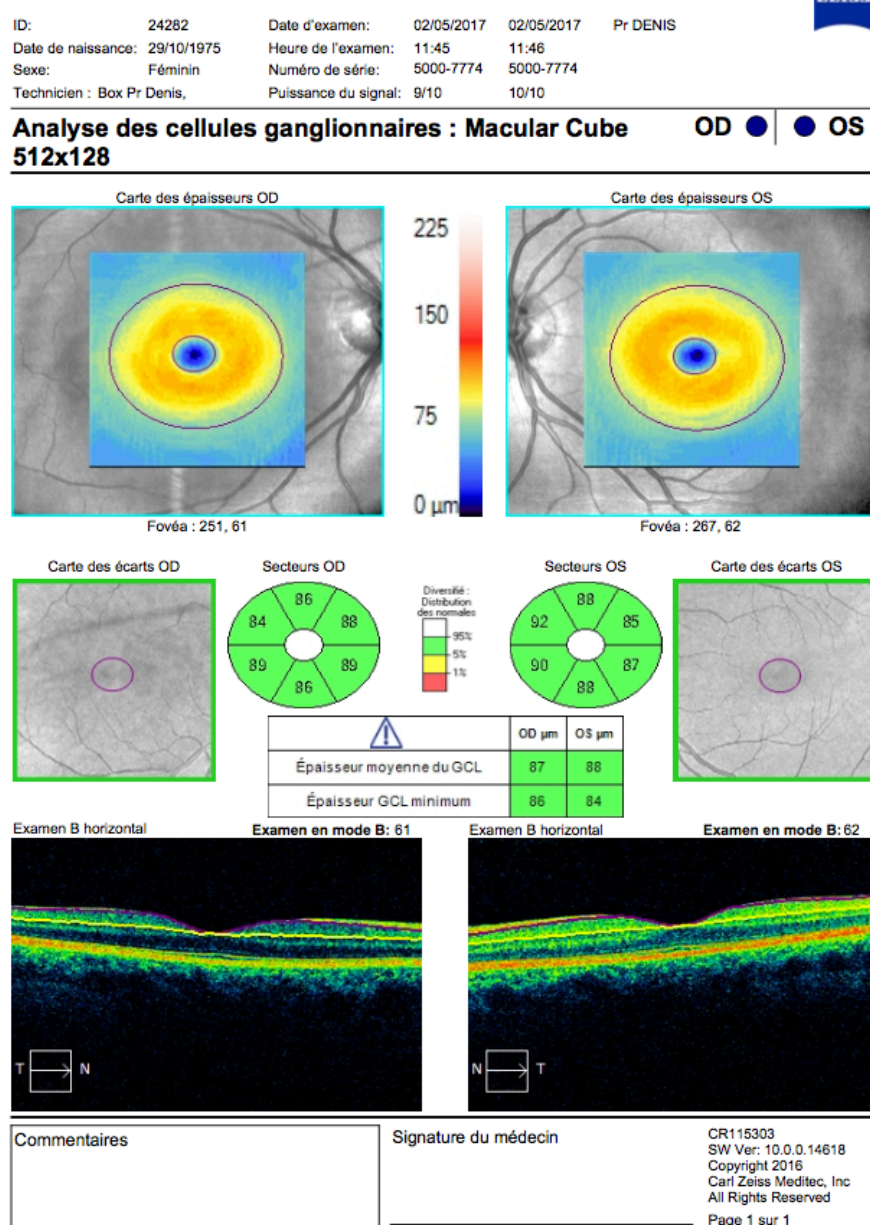


Figure 24 : GCC normal. Cirrus HD OCT.

Après avoir vérifié l'indice de fiabilité de la mesure, et après avoir éliminé une pathologie

maculaire pouvant altérer la couche des CGR, l'interprétation commence par la carte des épaisseurs, basée sur une représentation colorimétrique (les couleurs chaudes représentant les zones les plus épaisses). L'important est de vérifier la répartition régulière dans les différents secteurs. Ainsi, une zone déficitaire est rapidement mise en évidence. La carte suivante est la carte des déviations représentant la comparaison statistique des résultats les valeurs de référence des sujets de la même classe d'âge. Un code couleur souligne l'importance statistique de l'écart des valeurs (couleur jaune pour une anomalie à $p < 5 \%$ ou rouge si $p < 1 \%$). Nous disposons ensuite des valeurs numériques correspondant à l'épaisseur de chacun des secteurs ainsi que l'épaisseur moyenne. Enfin, à la partie inférieure du relevé, une coupe de type B-scan permet de vérifier la bonne segmentation du GCC, et de s'assurer que le profil fovéolaire est normal.

III. CHAMP VISUEL

Le glaucome se définit par l'altération du champ visuel. La périmétrie correspond à l'évaluation clinique du champ visuel. La quantification des déficits de sensibilité permet la détection des altérations initiales du champ visuel. La réalisation de relevés réguliers permet de discerner une perte stable d'une altération progressive.

Le déficit du glaucome est secondaire à la perte des fibres nerveuses rétiniennes. La disposition des fibres nerveuses lésées donne le déficit spécifique. Les noms habituels pour les déficits classiques du champ visuel proviennent de leurs aspects sur les tracés des relevés du champ visuel. Les déficits du champ visuel glaucomateux comprennent : la dépression généralisée, le scotome paracentral, le scotome arciforme ou de Bjerrum, la marche nasale, le déficit altitudinal, l'encoche temporale. Une lésion diffuse des faisceaux des axones du nerf optique produit une diminution généralisée de la sensibilité, qui est plus difficile à reconnaître que des déficits focaux.

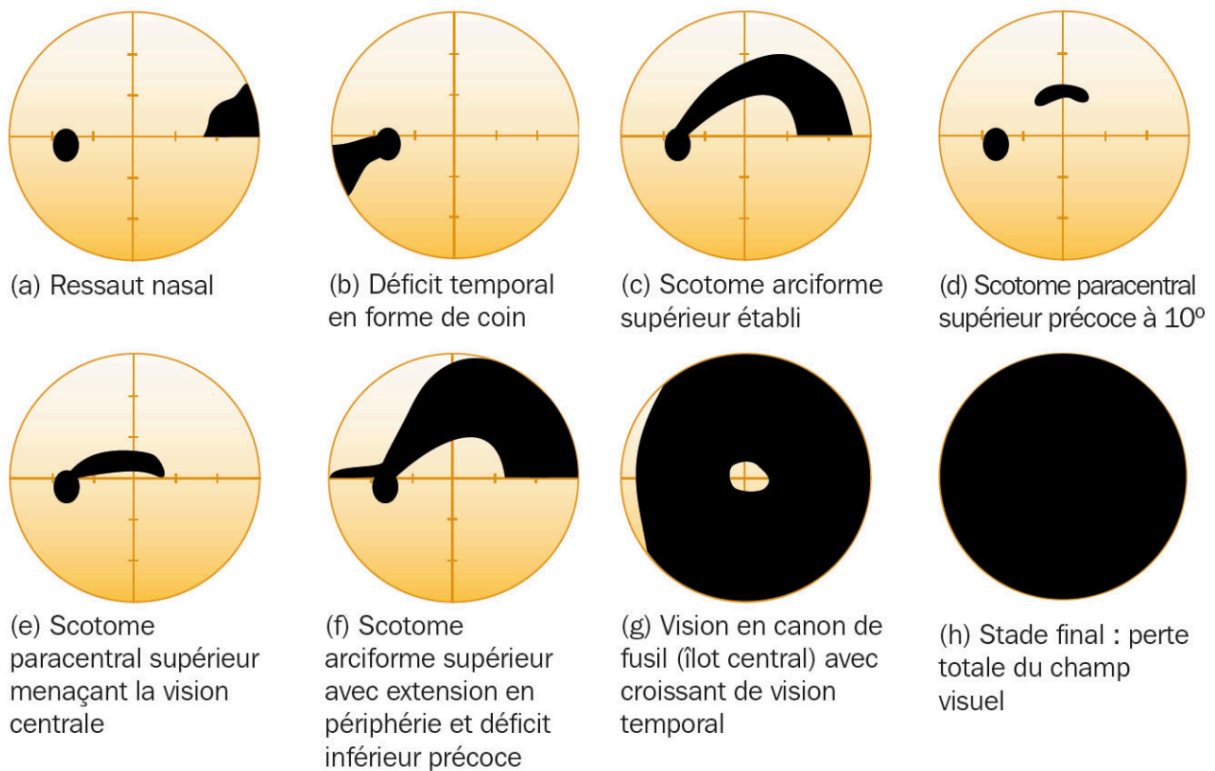


Figure 25 : Déficients caractéristiques du glaucome [95].

Nous disposons de plusieurs techniques d'analyse champ visuel : manuelle et automatisée.

La **périmétrie cinétique manuelle**, dite de **Goldman**, est une méthode antérieure à la périmétrie automatisée. Le principe est de présenter des spots lumineux, de taille et d'intensité variable, sur une coupole, de manière centripète. Si le spot est perçu par le sujet, celui-ci est rapporté sur un relevé. Les points de même sensibilité lumineuse sont reliés entre eux, ce qui permet de dessiner des isoptères. En périmétrie de Goldman, le champ visuel objectif s'étend à 100° en temporal, 60° en nasal, 60° en supérieur et 75° en inférieur. Cette technique n'est pas la méthode de choix dans le glaucome. En effet, il s'agit d'une méthode dont les résultats sont opérateur-dépendant. Les résultats peuvent donc varier avec le périmétriste. Ceci représente la principale limite. C'est pourquoi elle n'est réalisée que lorsque la périmétrie automatique n'est pas ou plus réalisable (enfant, glaucome agonique, perte du point de fixation).

La périmétrie automatisée standard, technique de référence dans l'évaluation de la fonction visuelle dans le glaucome, mesure la sensibilité lumineuse différentielle de points situés à différents endroits du champ visuel. La sensibilité lumineuse différentielle est la capacité de détecter un spot d'une luminosité donnée au sein d'un fond qui est lui-même illuminé. Les mesures des seuils de sensibilité sont en général réalisées sur un certain nombre de localisations en utilisant des stimuli blancs sur un fond d'illumination blanc. C'est ce qu'on appelle la périmétrie automatisée standard. La sensibilité lumineuse différentielle dépend de la durée de présentation du spot. On peut ainsi réaliser un test dit « de seuil » ou un test de « dépistage ». C'est la luminosité des spots utilisée qui définit le type de test. Réaliser un test de seuil consiste à utiliser des spots d'intensité décroissante jusqu'à déterminer le seuil de sensibilité rétinienne. En pratique, c'est le plus faible spot détecté pendant le test. Le test de dépistage consiste à déterminer la sensibilité lumineuse théorique des points testés et de présenter des spots d'intensité plus importante. La luminosité est mesurée en unités de luminance appelée apostilbs (asb), variant de 1 à plus de 10000 asb. Les résultats sont exprimés en décibels (dB) après transformation mathématique. Il existe différents algorithmes d'acquisition des seuils. La stratégie SITA est spécifique au glaucome et a été développée par Humphrey (Humphrey Field Analyzers [HFA]). Elle consiste à comparer les résultats en cours d'acquisition à une base de données de patients atteints de glaucome. Ce qui permet de finir l'examen avec des spots dont la luminance est cohérente avec le profil de glaucome. Cette stratégie permet un temps d'examen raccourci.

L'examen du champ visuel est réalisé après mise en place de la correction optique de près, par des verres cerclés. Une mauvaise correction peut perturber les résultats. Le patient doit bénéficier d'explications claires sur le déroulement de l'examen.

Les **tests de dépistage** sont rapides et ont pour but la détermination d'une anomalie du champ visuel. Ce test est rapide car il ne s'intéresse qu'aux points anormaux. L'appareil présente ensuite des spots dont l'intensité est de 6 dB plus lumineuse que le seuil supposé. Si le sujet les perçoit, le résultat est considéré normal. En revanche, si le sujet ne les voit pas, les points sont considérés comme anormaux. Les points normaux ne sont plus mesurés. Cette stratégie permet de mettre en évidence tout déficit de plus de 6 dB.

Les **tests de seuils** mesurent la sensibilité rétinienne de chaque point testé (normal ou non). Ils permettent une quantification de l'ensemble du champ visuel, central et périphérique. Ce type de test prend plus de temps. A l'issue du test, l'appareil fournit automatiquement plusieurs indices globaux, permettant la quantification du déficit : la déviation moyenne, la déviation individuelle, la fluctuation à court terme, la déviation individuelle corrigée, le visual field index, l'indice d'asymétrie d'hémichamp visuel.

La **déviation moyenne** correspond à la différence entre la sensibilité rétinienne normale pour l'âge et la sensibilité rétinienne du sujet testé. Elle est calculée sur l'ensemble des points testés dans le champ visuel. Une valeur anormale peut être liée à un déficit diffus par atteinte de la sensibilité rétinienne de chaque point testé. Ce déficit diffus se rencontre en cas de trouble des milieux (cataracte), mais aussi en cas de glaucome. Un déficit localisé important peut entraîner à lui seul une augmentation de la déviation moyenne.

La **déviation individuelle** évalue la non-uniformité du champ visuel point par point, pour le sujet lui-même. Elle permet le calcul des différences de sensibilité rétinienne entre les différents points et les compare avec la perte moyenne de sensibilité du champ visuel. Cet indice permet la quantification des scotomes. En présence d'un déficit purement diffus, il n'est pas modifié. Dans le glaucome, la déviation individuelle s'aggrave de façon linéaire. Mais dans les formes avancées, elle ne s'aggrave plus, et seul l'indice de déviation totale permet de suivre l'évolution. Plus l'indice a une valeur absolue élevée, plus le résultat est anormal. Le $p < 5 \%$, 1% , $0,5 \%$ exprime le degré statistique d'anormalité.

La **fluctuation à court terme** correspond à l'indice de variabilité de la réponse au cours du test. Elle est obtenue en testant plusieurs fois certains points. Les fautes d'inattention peuvent la modifier. Certains auteurs considèrent une atteinte isolée de la fluctuation à court terme comme un premier signe de glaucome.

La **déviation individuelle corrigée** correspond à la déviation individuelle en tenant compte de la fluctuation à court terme. Cet indice exprime des régions du champ visuel dont le déficit de sensibilité rétinienne est supérieur à une simple variation à court terme. L'augmentation de la déviation individuelle corrigée correspond ainsi à une atteinte liée à un scotome et non à un trouble lié aux fluctuations au cours du test. La déviation individuelle corrigée est le reflet le plus précis de la présence de scotomes.

Le **VFI (visual field index)** est un indice évaluant la capacité visuelle. Il pondère les points anormaux en fonction de leur proximité au point de fixation. Plus le déficit est proche du point de fixation, plus la destruction des fibres nerveuses rétiniennes est importante et plus il pèse sur l'indice de champ visuel. Il correspond à la fonction visuelle restante. Le VFI va de 0 à 100 %. Il est peu sensible aux troubles des milieux, contrairement au MD, et serait plus représentatif de la capacité visuelle réelle de l'œil. Il permet d'expliquer simplement au patient la situation de son champ visuel par un « pourcentage de vision ».

L'**indice d'asymétrie d'hémichamp visuel (glaucoma hemifield test, GHT)** est normalement très peu différent entre les valeurs supérieures et inférieures du même œil. Si cette différence est élevée, il peut s'agir d'un déficit altitudinal débutant. Dans le glaucome, l'atteinte d'un seul hémichamp est souvent présente à la phase initiale. Le GHT est bon indicateur de glaucome débutant.

Il est important d'identifier les **artefacts** avant d'interpréter le champ visuel. Les plus souvent observés en périmétrie automatisée sont l'anneau de réfraction, dû à une correction optique décentrée, une mauvaise correction réfractive peut induire une dépression généralisée. Un champ visuel en feuille de trèfle peut être observé si l'attention du patient est perturbée. Un taux élevé de faux positifs peut masquer ou minorer un scotome réel. Un taux de faux négatifs élevé doit alerter le clinicien sur le fait que le relevé actuel du champ visuel peut ne pas être aussi déficitaire qu'il le représente.

Périmétrie automatisée bleu-jaune

Il s'agit d'une technique non conventionnelle de périmétrie. Elle teste spécifiquement les cellules ganglionnaires rétiniennes de la voie koniocellulaire. Ce qui permet l'étude de la sensibilité au contraste coloré bleu-jaune pour chaque point du champ visuel par des stimuli lumineux colorés de courte longueur d'onde. Le principe de la périmétrie bleu-jaune repose sur la détection des réponses des CGR bistratifiées, relayant les cônes S de la voie koniocellulaire. Les CGR bistratifiées représentent 5 % des CGR. Théoriquement, une perte de ces cellules devrait être détectée précocement. La périmétrie bleu-jaune teste spécifiquement les déficits légers, inférieurs à 13 dB, dans les 20 degrés centraux. Les déficits plus importants sont testés par des stimuli de luminance plus élevée, ce qui active les systèmes L et M. C'est pourquoi la périmétrie bleu-jaune devient non pertinente en cas de glaucome modéré ou

avancé.

Les périmètres automatiques les plus utilisés sont le périmètre de Humphrey (Humphrey Field Analyzers [HFA]), et l'Octopus.

Périmètre de Humphrey

Le test de seuil le plus utilisé pour le glaucome est celui analysant les 24 degrés centraux. Ce programme teste le champ visuel central au niveau de points séparés de 6°. Il teste les points 3° au-dessus et 3° en dessous du méridien horizontal, ce qui facilite le diagnostic des déficits respectant cette ligne. Pour les patients ayant un glaucome avancé menaçant le point de fixation, un test analysant les 10 degrés centraux est plus approprié. Ce programme teste le champ visuel central au niveau de points séparés de 1 à 2 degrés.

La première étape de l'interprétation du champ visuel est le contrôle de la **qualité**. Trois paramètres permettant de l'évaluer. Les **pertes de fixation** doivent être inférieures à 20%. Un spot sur dix est projeté sur la tache aveugle : s'il est perçu, l'axe de l'œil est dévié ; C'est une perte de fixation. Les faux positifs et les faux négatifs ne doivent pas excéder 33%. Enfin, le tracé du bas de page, correspondant à un « eyetraking », relève par des traits verticaux les clignements de paupières et les mouvements parasites (figure 26).

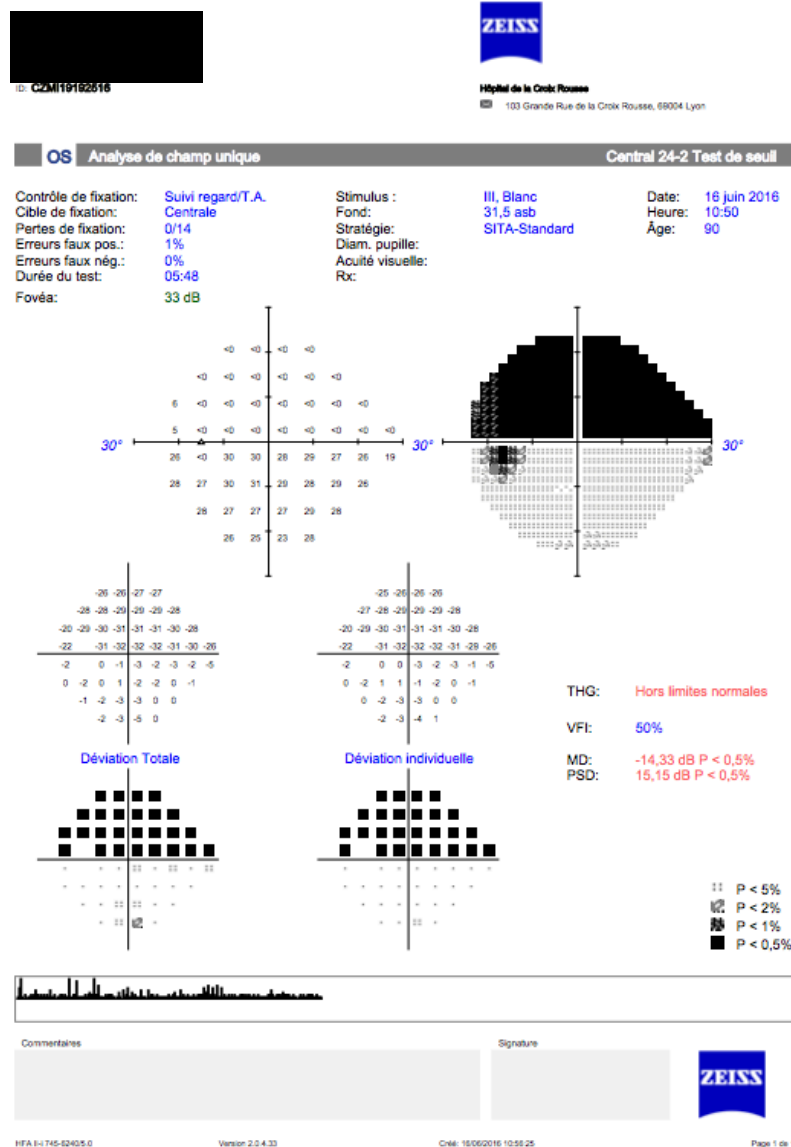


Figure 26 : Relevé de champ visuel de Humphrey.

Le relevé du champ visuel affiche différentes présentation des résultats.

La présentation en **décibels** affiche la sensibilité lumineuse différentielle de chaque point testé, en décibels. Plus le chiffre est élevé, plus la sensibilité du point est grande. Cette présentation est la plus importante, car seuls ces points ont réellement été testés. Le reste du relevé découle d'analyses statistiques ou mathématiques à partir de la présentation en décibels.

La présentation en **niveaux de gris** permet une lecture rapide du champ. Il faut garder à l'esprit que toutes les régions affichées n'ont pas été mesurées, les points testés étant distants de 6°. Un point noir correspond à un déficit absolu.

Le relevé de **déviatiion totale** (en décibels et en anomalies statistiques) et le relevé de **déviatiion individuelle** sont présentés en bas à gauche. Pour chacune de ces déviations, il y a une représentation en décibels, et une autre en niveau de gris. Un carré noir ne correspond pas forcément à une zone de déficit absolu. Un carré avec un $p < 0,5 \%$ a moins de 0,5 % de chance d'être un résultat normal.

Un programme **d'analyse de progression** intitulé GPA2 (*guided progression analysis 2*) est disponible. Deux champs visuels sont utilisés comme base d'analyse et les nouveaux résultats sont comparés à ceux-ci. Devant une aggravation, il permet d'évaluer, la probabilité statistique que tel ou tel point du champ se soit réellement aggravé.

Périmètre Octopus

Octopus propose un nombre important de programmes avec la possibilité de créer son propre programme. Le programme G1X (Octopus 1-2-3) ou G2 est le plus adapté aux patients souffrant de glaucome. Cinquante-neuf points centraux sur les 26° centraux sont étudiés avec mesure des seuils, avec une répartition plus importante au centre. Ces mêmes points sont testés une seconde fois, afin de calculer la fluctuation à court terme. Puis, 14 points sont testés en périphérie (surtout nasale) suivant une stratégie « trois zones » (normal, scotome relatif, scotome absolu). Le programme G2 permet de calculer les indices globaux. En cas de glaucome évolué, le test maculaire (M2) est préférentiellement réalisé.

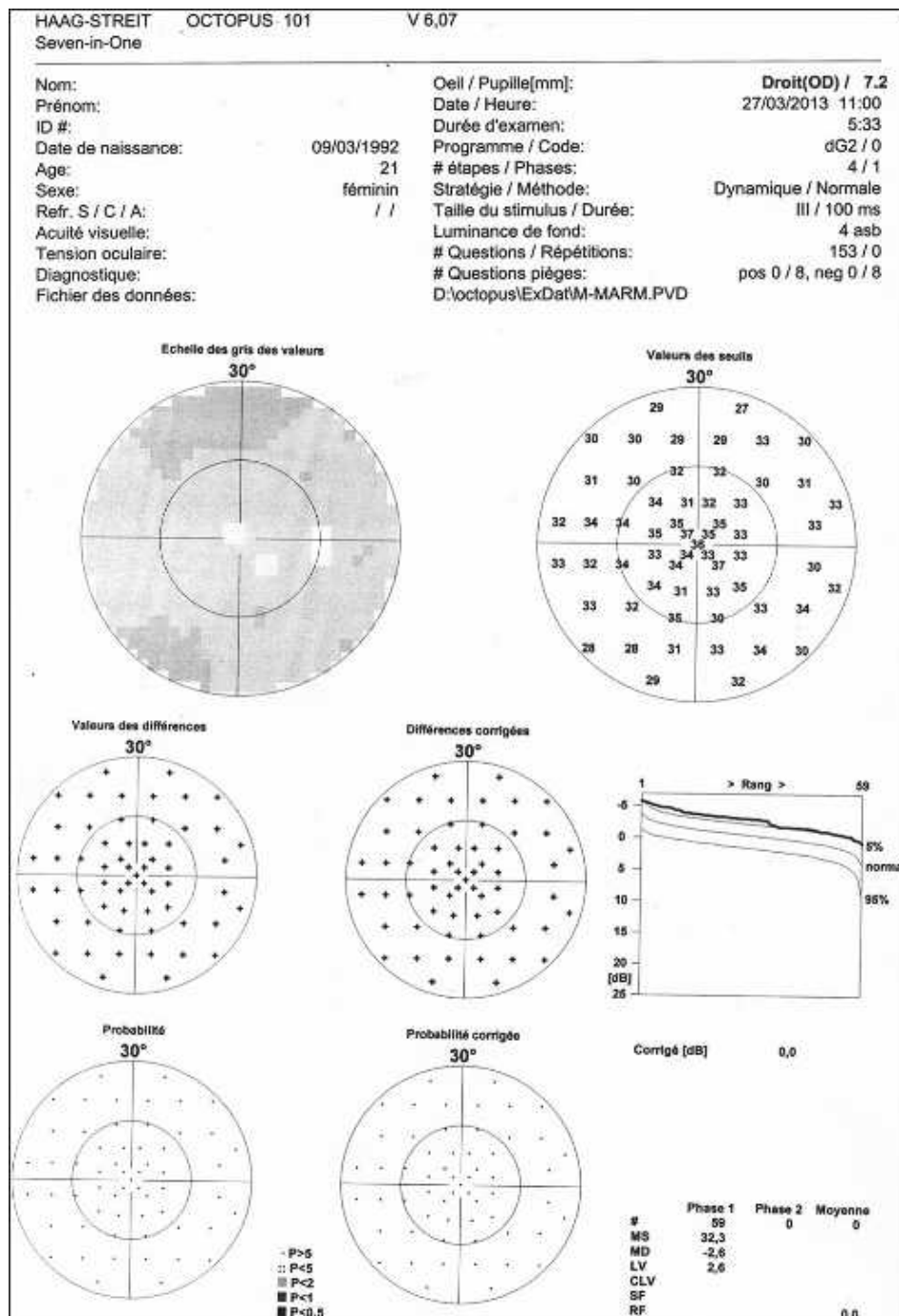


Figure 27 : Relevé de champ visuel Octopus.

L'Octopus propose, comme le Humphrey, une représentation en décibels et niveau de gris (figure 27). La courbe de Bebie est une représentation des 59 points testés du plus au moins performant, après correction liée à l'âge. Les valeurs normales sont superposées avec les limites de confiance de 95 % de normalité. Lorsqu'un résultat est normal, la courbe du patient

(en gras) reste dans les limites de normalité. En cas de déficit diffus isolé, la courbe du sujet est globalement située en dessous de la courbe normale, tous les points étant anormalement bas. En cas de déficit localisé isolé, la première partie des points est normale et seuls les derniers points sont nettement anormaux. En cas de déficit diffus et localisé, la première partie de la courbe est située en dessous de la norme mais parallèle à celle-ci, et la seconde présente une cassure. Il est donc ainsi relativement facile de suivre l'évolution globale des déficits diffus et localisé, sauf s'il existe plusieurs scotomes. Dans ce cas, l'interprétation devient difficile.

Six indices globaux sont disponibles.

La **sensibilité moyenne (MS mean sensitivity)** fait la moyenne des sensibilités lumineuses différentielles des points testés. Il n'a que peu d'intérêt car il n'est pas corrélé à l'âge et est donc moins précis que l'indice de déviation moyenne. La perte **moyenne (MD mean defect)** exprime le déficit moyen de sensibilité calculé sur l'ensemble du champ. Elle est corrélée à l'âge. Plus elle est élevée, plus le déficit est important. La **variance de la perte (LV loss variance)**, est perturbée en cas de déficit localisé. Plus cet indice est élevé, plus le déficit est important. La **fluctuation à court terme (SF short term fluctuation)** reprend les fluctuations entre les points mesurés deux fois. La **variance de la perte corrigée (CLV corrected loss variance)** correspond à l'indice de déviation individuelle corrigée par la fluctuation à court terme. Enfin, l'**indice de fiabilité (reliability index ou RF)** évalue la fiabilité à partir des valeurs de faux positifs et faux négatifs.

Quel que soit le périmètre utilisé, il est important d'être capable d'évaluer la **progression** du champ visuel. Les éléments indiquant une progression du champ visuel sont nombreux. Une dépression d'au moins 7 dB au niveau d'un point situé au niveau d'un scotome existant est un signe d'approfondissement du scotome. Une dépression d'au moins 9 dB au niveau d'un point adjacent à un scotome existant suggère l'élargissement de ce scotome. Une dépression d'au moins 11 dB au niveau d'un point précédemment normal, (ou d'au moins 5dB au niveau de 2 points) suggèrent le développement d'un nouveau scotome. Afin d'être validée, la progression de déficits existants ou la suspicion de nouveaux déficits nécessitent leur reproductibilité au niveau des champs visuels successifs.

IV. OCT ANGIOGRAPHIE

La tomographie en cohérence optique angiographie (OCT A) est une technique d'imagerie d'introduction récente, non invasive, non contact [96-97], capable de fournir des coupes volumétriques anatomiques, in vivo, avec une résolution microscopique (1 à 10 μm). Étant donné sa capacité à fournir une « biopsie optique », l'OCT A est un nouvel outil nous permettant d'élargir nos connaissances sur la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge de nombreuses maladies [98-102].

L'OCT A utilise les différences de signaux engendrées par le mouvement des érythrocytes au sein des vaisseaux sanguins pour générer une image du réseau vasculaire, sans injection de produit de contraste. Cette idée de mesurer le flux sanguin oculaire en utilisant la technologie OCT a débuté dès les années 90 avec la découverte de l'OCT. En 1997, Chen et collaborateurs [103] ont développé une technique optique combinant la vélocimétrie doppler et l'OCT TD, pour mettre en évidence l'imagerie du flux sanguin oculaire. La même année, Izatt et collaborateurs [104] ont mis au point un système d'imagerie Doppler à couleur bidirectionnelle en utilisant l'algorithme d'acquisition de signaux de cohérence et l'algorithme d'analyse temps-fréquence conjoint pour l'imagerie des vaisseaux dans les tissus biologiques tout en conservant les fonctions OCT conventionnelles. La première technique de mesure de débit oculaire s'appelle Doppler OCT, développée à partir de l'OCT TD. En 2002, Leitgeb et collaborateurs [105] ont développé la première extension fonctionnelle de l'OCT SD pour mesurer le flux sanguin. Cette technique développée pour visualiser et mesurer le flux sanguin n'était sensible qu'au flux sanguin provenant des vaisseaux dont l'orientation est parallèle à la source, ce qui limitait fortement son utilisation pour la rétine et la choroïde dont les vaisseaux sont principalement perpendiculaires.

Principe de l'OCT A

Le concept de base de l'OCT A consiste à utiliser les particules en mouvement dans les tissus biologiques, par exemple les globules rouges, en tant qu'agent de contraste intrinsèque. Deux signaux OCT sont utilisés : l'un est rétrodiffusé à partir du tissu biologique environnant et l'autre est rétrodiffusé à partir d'un vaisseau au sein duquel se produit un mouvement. Au fil du temps, le signal OCT provenant des composants tissulaires reste stable car il n'y a pas de

mouvement dans le tissu, tandis que le signal OCT provenant du vaisseau est modifié au fil du temps, lorsque les globules rouges se déplacent en s'écoulant à travers le vaisseau, comme le montre la figure 28. Pour générer l'image de la microvascularisation rétinienne, chaque scan-B est répété plusieurs fois au même endroit. En calculant les différences entre les signaux OCT

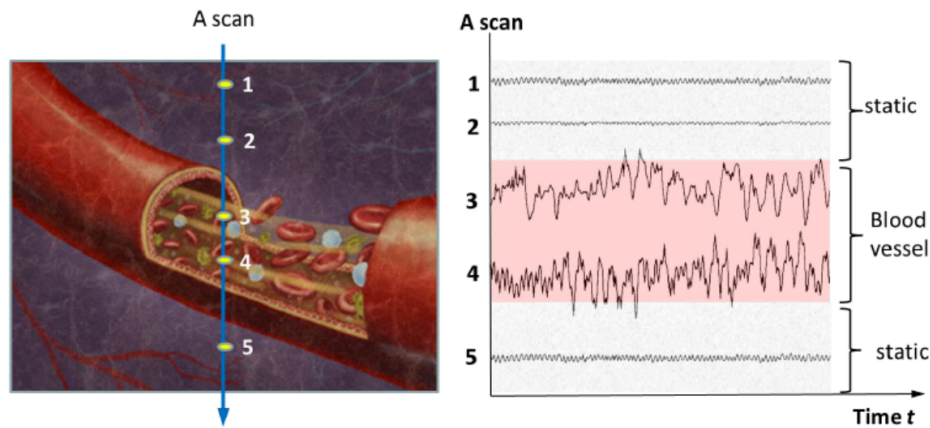


Figure 28 : Schématisation du principe de l'OCT A [105].

acquis au même endroit à différents moments, l'OCT A distingue les particules en mouvement du tissu statique et est donc capable de générer des signaux d'écoulement et permet la visualisation de réseaux vasculaires dans les tissus biologiques sans avoir besoin de traitement intraveineux. L'OCT-A est basé sur la « décorrélation » du signal, à partir de scans B répétés, pour mettre en évidence les voxels où le signal OCT change dans le temps et donc détecter le mouvement. Un contraste vient donc différencier les cellules circulantes mobiles des cellules du tissu immobile de voisinage. Les voxels « mobiles » vont apparaître en blanc et les voxels « immobiles » seront noirs. Après transformation de Fourier, le signal OCT 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. Le signal OCT est naturellement une fonction complexe, composée d'informations d'amplitude et de phase. Il découle de l'équation suivante :

$$C_{\text{OCT}}(x,z,t) = I(x,z,t)e^{-i\Phi(x,z,t)}$$

$I(x,z,t)$ indique la composante d'amplitude et $-i\Phi(x,z,t)$ représente la phase.

Il existe plusieurs méthodes d'OCT A pour extraire le signal de flux en fonction de différentes composantes du signal OCT. Selon les informations utilisées, les techniques OCT A peuvent

être classées en trois catégories : techniques OCT A basées sur le signal de phase, techniques OCT A basées sur le signal d'intensité et techniques OCT A basées sur le signal de phase et d'amplitude.

A partir de ces principes, différents algorithmes permettant de développer des appareils d'OCT–Angiographie.

C'est en 2012 que Jia et collaborateurs [107] ont proposé un algorithme basé sur la décorrélation de l'amplitude du signal : **Split spectrum amplitude decorrelation (SSADA)**. Cet algorithme génère le signal en mesurant le signal de décorrélation entre deux scans B consécutifs. Le spectre OCT complet est divisé en plusieurs bandes plus étroites. Puis, les données de chaque bande sont traitées séparément pour générer plusieurs images de flux pour le même emplacement B-scan. Enfin, le signal de décorrélation est calculé comme indiqué dans l'équation suivante :

$$Flow_{SSADA}(x, z) = 1 - \frac{1}{N-1} \frac{1}{M} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{m=1}^M \frac{I_{im}(x, z) I_{(i+1)m}(x, z)}{\left[\frac{1}{2} I_{im}(x, z)^2 + \frac{1}{2} I_{(i+1)m}(x, z)^2 \right]}$$

M est le nombre de spectres divisés, N indique le nombre de répétition des scans B au même endroit, et $I_{im}(x, z)$ indique la valeur d'intensité, au niveau du i-ème B-scans, de M- ième split spectre à une position latérale x et une profondeur z. La méthode du spectre partagé a montré une amélioration du rapport signal / bruit [108], sans augmenter le temps d'acquisition. L'algorithme SSADA a démontré sa capacité à détecter les vaisseaux rétinien, dans les régions des disques maculaires et optiques, et son utilité pour différencier les yeux malades des normaux pour la DMLA et le glaucome et d'autres pathologies rétinien [17, 21, 109-114]. L'appareil d'angiographie Angiovue (Optovue, Inc) fonctionne grâce à cet algorithme SSADA.

La **microangiographie optique (OMAG)** représente la technique OCT A basée sur l'amplitude et la phase. Elle fut proposée pour la première fois par l'équipe de Wang en 2007 [11], puis

elle a connu une amélioration en 2010 [116-117]. L'intérêt d'inclure les composantes de phase et d'amplitude dans le signal OCT est d'améliorer la sensibilité de la détection de flux. [118, 119]. L'équation permettant le calcul de la décorrélation est la suivante :

$$Flow_{OMAG}(x, z) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=0}^{N-1} |C_{i+1}(x, z) - C_i(x, z)|$$

N indique le nombre de répétitions de scans B au même emplacement transversal et $C_i(x, z)$ indique le signal complexe (ayant des valeurs d'amplitude et de phase) dans i -ième B-scans à l'emplacement latéral x et la profondeur z.

Angioplex

L'Angioplex de Zeiss fonctionne grâce à la technologie OMAG. Pendant le processus d'acquisition d'une image de 3 x 3 mm, il réalise 245 scans horizontaux. Afin de générer l'image des vaisseaux, chaque scan B est répété 4 fois au même endroit (figure 29). L'acquisition dure en moyenne 13 secondes. Afin de limiter les artéfacts dus aux mouvements oculaires, l'appareil est équipé d'un Eye tracker. L'Angioplex fournit des images avec une résolution optique axiale de 5µm, et une résolution optique transverse de 15µm. Depuis peu, l'Angioplex est équipé d'un logiciel de quantification de la densité vasculaire.

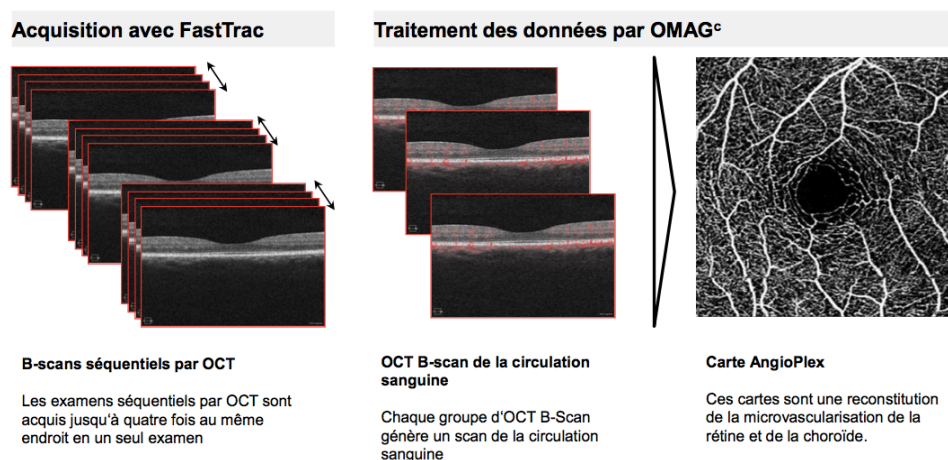


Figure 29 : Représentation du principe OMAG (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis).

L'acquisition ressemble à celle de l'OCT classique. La dilatation pupillaire facilitera l'acquisition. Après identification du patient, et le choix de l'examen, le patient, assis devant l'appareil doit s'appuyer contre la mentonnière et l'appui front, puis fixer l'étoile interne dans la fenêtre de prise de vue.

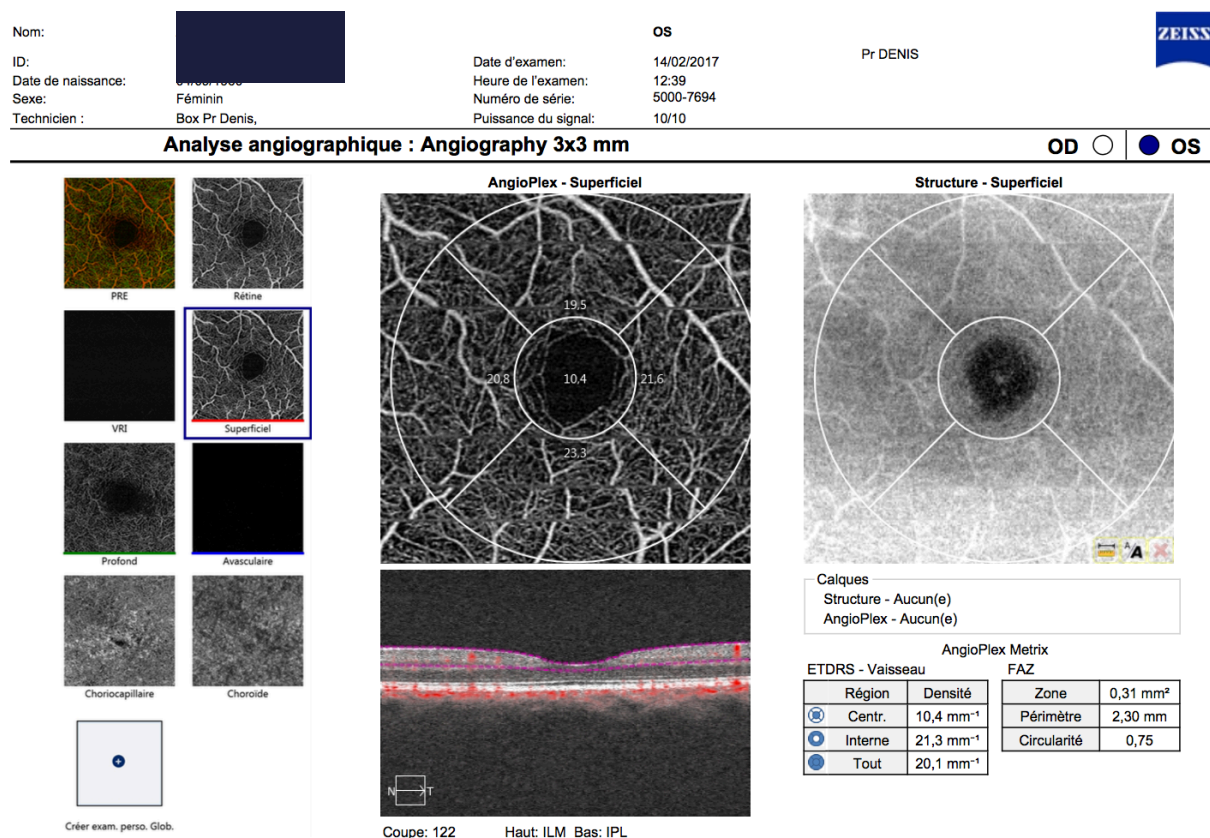


Figure 30 : Relevé de l'Angioplex. OCT Amaculaire 3 x3 mm.

Le relevé (Figure 30) donne accès à plusieurs images en deux dimensions qui correspondent à une segmentation dans l'épaisseur de la rétine dont les limites sont automatiquement prédéfinies [120, 121]. Ces différentes couches sont listées dans le tableau 3. Le clinicien peut modifier manuellement l'épaisseur des couches. Pour chaque image, l'appareil donne automatiquement le cliché de la vascularisation et le cliché en face.

L'outil permettant la quantification de la densité vasculaire est un disque dont le diamètre externe est de 3 mm, le diamètre interne de 1 mm. L'appareil calcul automatiquement la densité vasculaire et l'aire de la zone mesurée.

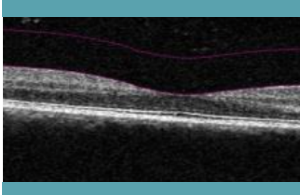
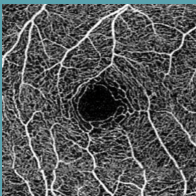
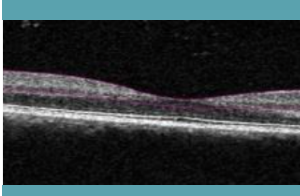
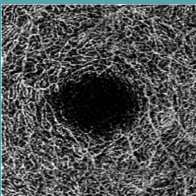
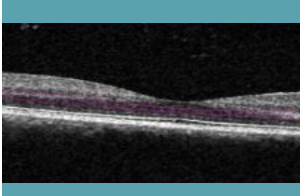
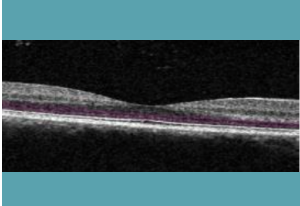
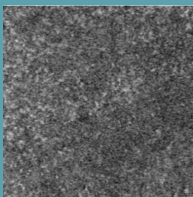
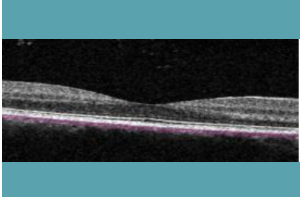
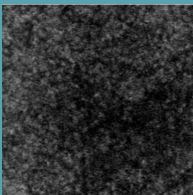
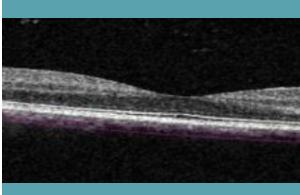
	Limites	« angiographie »	Coupe OCT
VRI= interface vitréo-rétinienne	Interne : $Z_{IVRI}=Z_{ILM}-300\mu m$ Externe : Z_{ILM}		
Réseau vasculaire superficiel	Interne : Z_{ILM} Externe : $Z_{IPL}=Z_{ILM}+70\%(T_{OPL-ILM})$		
Réseau vasculaire profond	Interne : Z_{IPL} Externe : $Z_{OPL}=Z_{RPEfit}-110\mu m$		
Couche avasculaire	Interne : Z_{OPL} Externe : $Z_{IS/OS}=Z_{RPEfit}-70\mu m$		
Chorio-capillaire	Interne : $Z_{CCIB}=Z_{RPE}+29\mu m$ Externe : $Z_{CCOB}=Z_{RPE}+49\mu m$		
Choroïde	Interne : $Z_{ChIB}=Z_{RPEfit}+64\mu m$ Externe : $Z_{ChOB}=Z_{RPEfit}+115\mu m$		

Tableau 3 : Coupes OCT A prédéfinies par l'Angioplex.

OCT Angiographie et Glaucome

Grâce à l'OCT A, plusieurs études [15-24] ont déjà démontré une réduction de la perfusion de tête du nerf optique, de la région péripapillaire et de la région maculaire, chez les patients souffrant de glaucome. L'OCT A semble apporter des résultats prometteurs dans la détection précoce et le suivi des lésions glaucomateuses. Bien que la relation entre une perfusion réduite et le glaucome ait été établie dans les études récentes de l'OCT A, nous ne savons pas si le déficit vasculaire résulte de la perte des cellules ganglionnaires et des fibres nerveuses rétiniennes ou si les troubles de perfusion précèdent la perte cellulaire.

Jia et collaborateurs et An et collaborateurs ont décrit les premiers l'imagerie de la microvascularisation de la tête du nerf optique dans le glaucome, via l'OCT A [107, 122]. Grâce à l'algorithme SSADA, Jia et collaborateurs ont démontré en 2015 une diminution de la perfusion du nerf optique dans les yeux de patients atteints de glaucome pré-périmétrique, par rapport à des yeux normaux [110]. L'équipe de Jia a introduit un nouvel indice, nommé indice de flux, qui correspond à l'intensité du signal sur toute la surface du nerf optique. Ils ont démontré une réduction de 25 % de l'indice de flux chez les patients souffrant de glaucome. Cet indice était corrélé de manière significative au déficit du champ visuel (MD). En revanche, la corrélation le reliant à l'épaisseur des fibres RNFL n'était pas significative [110]. Dans une étude plus puissante, Wang et collaborateurs ont évalué l'indice de flux et la densité du disque optique chez les patients glaucomateux, et ont démontré une diminution du flux et de la densité. Ils ont aussi démontré une corrélation entre ces paramètres et la gravité de la maladie, l'épaisseur RNFL, l'épaisseur GCC, le champ visuel [123].

Une autre étude menée par Levêque et co, a évalué la densité vasculaire de l'ensemble de la tête du nerf optique et de la partie temporale du disque et a démontré une baisse significative de ces deux paramètres comparativement aux sujets sains. Ils ont retrouvé des corrélations significatives entre ces deux paramètres et l'épaisseur RNFL et CGL, le champ visuel [15]. Contrairement aux études précédemment citées qui s'intéressaient à toute l'épaisseur rétinienne, Chen et co se sont intéressés à la couche prélaminaire et ont démontré un déficit de perfusion chez les sujets glaucomateux. Ils ont en outre défini un nouvel indice : le flux

normalisé, défini comme le flux normalisé par la zone occupée par le vaisseau. Ces deux paramètres étaient diminués chez les patients glaucomateux.

Bojikian et co ont comparé la perfusion de la tête du nerf optique entre les yeux de patients souffrant de glaucome à pression normale et les yeux de patients atteints de GPAO. Ils n'ont pas retrouvé de différence entre les deux groupes pour la densité vasculaire et le flux [19]. Liu et co ont été les premiers à démontrer une réduction significative de la densité vasculaire péripapillaire dans les yeux de patients souffrant de glaucome par rapport aux yeux normaux, avec une forte corrélation avec l'atteinte du champ visuel et le stade du glaucome, mais pas avec une épaisseur moyenne de RNFL [17]. Yarmohammadi et co ont mesuré la densité vasculaire de toute l'image et de la région péripapillaire, au niveau de la couche RNFL, chez des patients atteints de GPAO, chez des patients suspects de GPAO et chez des sujets normaux. Celle-ci était significativement différente pour les 3 groupes [126, 127]. Scripsema et co ont évalué la densité capillaire péripapillaire (à l'exclusion des grands vaisseaux) de la couche RNFL chez des patients atteints de GPAO et de glaucome à pression normale, et ont mis en évidence une densité vasculaire significativement réduite chez ces patients par rapport aux patients sains [128]. Avec une cohorte relativement importante de 112 yeux de patients GPAO et 74 yeux normaux, Kumar et co ont démontré une densité péripapillaire réduite [129].

Akagi et co ont analysé spécifiquement les yeux de patients atteints de déficits du champ visuel confinés à un seul hémichamp. Ils ont signalé des densités péripapillaires diminuées, pour la couche RNFL et pour toute l'épaisseur. De plus, ils ont signalé une réduction de l'épaisseur de RNFL des régions péripapillaires correspondant à l'altération du champ visuel. La réduction de l'épaisseur de RNFL intéressait aussi les régions qui ne correspondaient pas aux déficits du champ visuel. En revanche, ils ne trouvaient pas de réduction de la densité vasculaire dans ces régions [130]. À partir de cette conclusion préliminaire, ils ont suggéré que l'altération microvasculaire péripapillaire pourrait se produire après l'amincissement du RNFL et que la densité vasculaire serait peut-être plus étroitement corrélée à la fonction visuelle que l'épaisseur du RNFL. Corroborant cette dernière conclusion, une autre étude de l'équipe de Yarmohammadi a récemment signalé que le MD du champ visuel avait une plus forte corrélation avec la densité des vaisseaux péripapillaires ou de l'image entière qu'avec l'épaisseur de RNFL.

Cette observation suggère également que la perfusion serait plus étroitement corrélée à la fonction visuelle que l'épaisseur de RNFL. Ils ont émis l'hypothèse que les cellules ganglionnaires rétinienne malades et leurs axones pourraient avoir une perfusion réduite avant que l'apoptose ne se produise réellement, ce qui expliquerait une corrélation plus forte avec les mesures du champ visuel. Si ces résultats sont confirmés dans des études plus larges, les cliniciens et les chercheurs pourraient utiliser l'OCT A pour détecter les cellules ganglionnaires rétinienne malades et pourraient ainsi instaurer des traitements agressifs visant à abaisser la PIO. En effet, un abaissement de la PIO par la chirurgie a déjà montré une amélioration des altérations du champ visuel [132-136], ce qui laisse présumer une récupération de cellules ganglionnaires malades avant l'apoptose. Ainsi, l'OCT A pourrait être un outil capable d'identifier les cellules ganglionnaires rétinienne récupérables.

Takusagawa et co ont évalué la perfusion maculaire dans le glaucome en utilisant des clichés d'OCT A de 6 mm x 6 mm [137]. Ils ont noté une perfusion significativement réduite dans le plexus vasculaire superficiel chez les patients glaucomateux par rapport aux yeux normaux. La littérature actuelle montre déjà la précision avec laquelle l'OCT A est capable de décrire les changements vasculaires dus au glaucome. Des études de plus grande envergure sont nécessaires à l'établissement de la place de l'OCT A dans le diagnostic et le suivi du glaucome.

INTRODUCTION

La neuropathie glaucomateuse représente un problème de santé publique véritable avec plus de 45 millions de personnes atteintes à travers le monde [1]. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle, complexe, caractérisée par une excavation de la tête du nerf optique associée à des altérations du champ visuel plus ou moins caractéristiques [138-141]. Bien que représentant la seconde cause de cécité légale dans le monde, la physiopathologie de cette pathologie reste imparfaitement élucidée [2]. Néanmoins, le rôle de la pression intraoculaire et l'altération du flux sanguin oculaire semblent les deux facteurs majeurs impliqués [142-144]. Nous savons que les yeux atteints de glaucome présentent une pression de perfusion diminuée [68, 145-148]. Il a été mis en évidence que les yeux atteints de glaucome avaient une réduction du flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique, de la rétine et la choroïde, par rapport aux yeux normaux [145-146]. De plus, les yeux ayant un glaucome en progression auraient une perfusion diminuée par rapport aux yeux ayant un glaucome stabilisé [68, 147, 148]. L'étude de la vascularisation péripapillaire était jusqu'ici un véritable défi, étant donné le peu de moyen d'exploration à notre disposition. Depuis l'avènement de l'OCT Angiographie en 2014, les études évaluant la perfusion de la tête du nerf optique se multiplient et tentent de désépaissir le mystère de la physiopathologie glaucomateuse [17, 20, 15]. L'OCT angiographie est une méthode d'imagerie d'introduction récente, non invasive, permettant une évaluation quantitative reproductible de la densité vasculaire [116]. Des études récentes, basées sur la technologie de l'OCT angiographie, ont déjà démontré une réduction de la vascularisation dans tête du nerf optique et dans la région péripapillaire [17-21]. Ces différents travaux s'intéressent, pour la plupart, à des glaucomes avancés. Il y a en revanche peu de données concernant les déficits plus localisés du champ visuel [116]. De plus, peu d'études s'intéressent à la vascularisation de la région maculaire dans le glaucome. Nous savons que les altérations structurelles sont présentes bien avant que l'atteinte fonctionnelle ne soit détectable sur le champ visuel. Dans les yeux présentant une atteinte campimétrique confinée à un seul hémichamp supérieur ou inférieur, la couche des fibres nerveuses rétinienne et la couche des cellules ganglionnaires maculaires présentent

toutes deux une épaisseur réduite, et ce même dans l'hémichamp intact sur le plan périmétrique [23, 24, 26, 151]. Nous n'avons que peu d'informations concernant le comportement vasculaire dans ce cas de figure [26].

L'objectif de notre travail est d'évaluer la densité vasculaire péripapillaire et maculaire dans les hémirétines souffrant d'un déficit du champ visuel, comparativement aux hémirétines avec un champ visuel peu modifié ou intact, chez des patients souffrant d'un glaucome chronique à angle ouvert, et de les comparer à des sujets sains.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cohorte étudiée

Cette étude cas témoins comparative, monocentrique, prospective a été réalisée entre janvier et juillet 2017 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.

Nous avons inclus les patients présentant un GPAO, avec une atteinte isolée d'un seul hémichamp. Le diagnostic de GPAO était retenu pour les patients présentant un angle ouvert en gonioscopie. Les patients devaient présenter une épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes diminuée sur le déroulé RNFL à l'OCT-SD. L'appareil OCT utilisé dans cette étude est le Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis). Enfin, des altérations du champ visuel devaient être présentes sur un seul hémichamp.

Les témoins étaient représentés par des sujets sains ayant nécessairement une pression intraoculaire inférieure à 21 mmHg, un examen ophtalmologique normal, et un déroulé RNFL normal.

Les critères d'exclusion communs aux deux groupes étaient la présence d'un trouble des milieux empêchant l'acquisition de l'OCT angiographie, la présence d'une pathologie oculaire autre que le glaucome ou la cataracte, un antécédent de chirurgie endo-oculaire autre que qu'une chirurgie filtrante ou une chirurgie de la cataracte.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet à l'inclusion comprenant une mesure de l'acuité visuelle de près et de loin, une mesure de la pression

intraoculaire, un examen biomicroscopique du segment antérieur, un fond d'œil, une mesure de l'épaisseur cornéenne centrale, une gonioscopie, une OCT, une OCT angiographie réalisée avec l'Angioplex (Cirrus 5000 HD-OCT Angioplex, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis).

Périmétrie automatisée standard

L'analyse du champ visuel a été réalisée au moyen du périmètre de Humphrey (Humphrey Field Analyzer 750 II-I, Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA). Le test réalisé était un test de seuil des 24 degrés centraux. Le test de seuil mesure la sensibilité rétinienne de chaque point testé. Seuls les patients possédant des champs visuels fiables, datant de moins de 3 mois, ont été inclus. Les indices de fiabilité retenus étaient les suivants : moins de 20 % de perte de fixation, moins de 33 % de faux positifs ou de faux négatifs. Les anomalies du champ visuel devaient être confinées à un seul hémichamp. Un hémichamp était considéré comme intact si, au niveau de la déviation individuelle, il ne possédait aucun point testé avec une probabilité inférieure à 2 %, et moins de 3 points adjacents avec une probabilité inférieure à 5 %. Pour être considéré comme atteint, l'hémichamp devait contenir au minimum 3 points adjacents avec une probabilité inférieure à 5 % et au moins 1 point avec une probabilité inférieure à 1 %, au niveau de la déviation individuelle. Les différentes anomalies observées étaient des scotomes focaux, des marches nasales, des scotomes arciformes, des déficits altitudinaux.

Tomographie en Cohérence Optique Spectral Domain

Les patients ont bénéficié d'une OCT papillaire et du complexe ganglionnaire maculaire. L'appareil utilisé était le Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats Unis) qui utilise une diode super luminescente à une longueur d'onde de 840nm. Il atteint une vitesse de balayage de 68 000 scans-A/s, chacun constitué de 1024 points, à une profondeur de 2mm. La résolution axiale est de 5µm, la résolution transversale de 15µm. L'OCT papillaire était pratiquée par l'acquisition d'un cube de 6 x 6 x 2 mm³ qui correspond au programme *Optic disc cube 200 x200*. Ce cube correspond à 200 scans-B, constitués chacun de 200 scans-A, soit l'équivalent de 41 millions de points. La procédure d'acquisition nécessitait 1,54 secondes. L'analyse des fibres nerveuses rétiniennes était réalisée dans un cercle de 3,46mm de diamètre autour de la tête du nerf optique, sélectionné automatiquement au sein du cube. L'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes considérée pour les hémirétines supérieures et inférieures étaient celles fournies automatiquement par le relevé (S pour supérieur et I pour

inférieur), tel que le montre les figures 31 et 32. Le complexe ganglionnaire maculaire était analysé à partir d'un cube maculaire de 6 x 6 x 2, constitué de 128 scans-B de 512 scans-A (mode *Macular Cube 128 x 512*). La limite externe des fibres nerveuses rétinienne est détectée automatiquement, afin d'isoler la couche des cellules ganglionnaires rétinienne et la couche plexiforme interne. Ces deux dernières couches constituent le complexe ganglionnaire maculaire. L'analyse était effectuée sur une zone elliptique de 14,13 mm² autour de la fovéa (5mm de diamètre horizontal sur 4mm de diamètre vertical) estimée plus proche de la disposition anatomique observée des différentes couches des cellules ganglionnaires, associée à une épargne fovéolaire d'un cercle central de 1mm sans mesure. L'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire considérée pour l'hémirétine supérieure correspond à la moyenne des épaisseurs des quadrants temporal supérieur, supérieur et nasal supérieur. Pour l'hémirétine inférieure, il s'agit de la moyenne des épaisseurs des quadrants temporal inférieur, inférieur et nasal inférieur (figure 31 et 32).

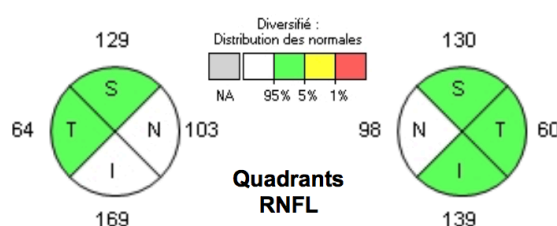


Figure 31 : Sélection des valeurs de l'épaisseur RNFL des quadrants supérieurs et inférieurs.

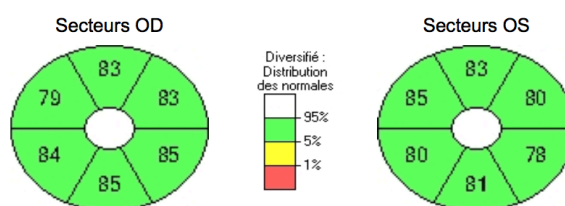


Figure 32 : Sélection des valeurs de l'épaisseur GCC des quadrants supérieurs et inférieurs.

Tomographie par Cohérence Optique - Angiographie

Tous les patients ont bénéficié d'une OCT angiographie papillaire et maculaire de 3 x 3mm. L'appareil utilisé était le Cirrus 5000 HD-OCT Angioplex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Etats

Unis). Il possède un système de FastTrack® permettant le suivi des mouvements oculaires. L'Angioplex utilise la technologie OMAG (Optical MicroAngiography), qui est une technique d'analyse du flux utilisant la phase et l'amplitude du signal OCT [27-28]. Deux cent quarante cinq scans horizontaux constituent l'image, et pour chaque ligne, 4 scans-B sont réalisés. Le signal du flux vasculaire est calculé pour chaque voxel selon la formule suivante :

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

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^{ième} scan-A et au point y d'échantillonnage dans la direction axiale. R est le nombre de scan-B répétés.

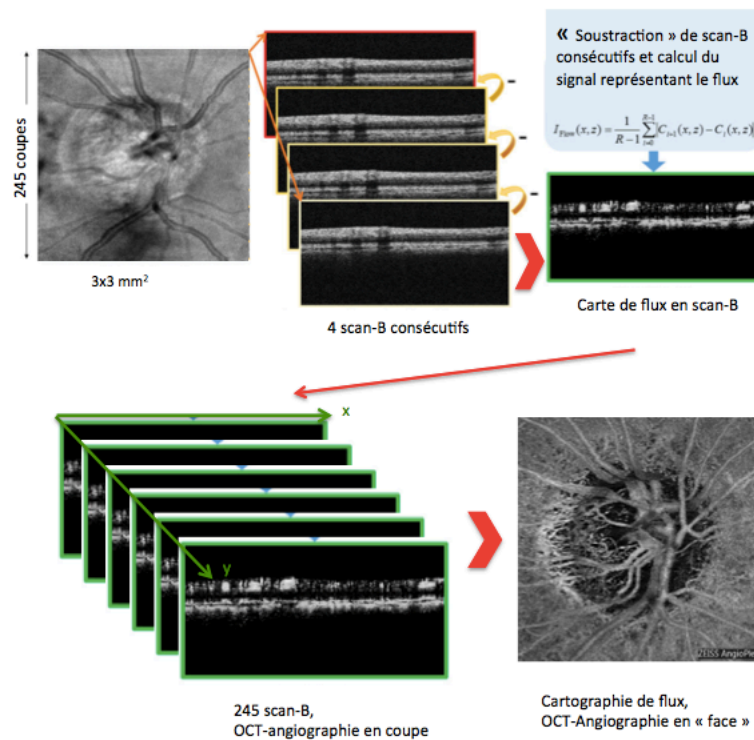


Figure 33 : Principe de l'Angioplex (Zeiss).

Le principe de l'OCT angiographie consiste à faire des différences d'images qui amplifient les parties mobiles et annulent les parties immobiles pendant l'acquisition (figure 33). Les seuls éléments considérés comme mobiles entre deux scans très rapprochés sont les érythrocytes circulant dans les vaisseaux. C'est ainsi que l'on obtient l'image de la vascularisation. Quantitativement, l'Angioplex dispose d'un logiciel calculant automatiquement la densité vasculaire, au niveau du plexus capillaire superficiel, situé dans la couche des fibres nerveuses rétiniennes. Celle-ci est un pourcentage traduisant la surface occupée par les vaisseaux. Le calcul de la densité est effectué dans un cercle de 3mm de diamètre externe, 1mm de

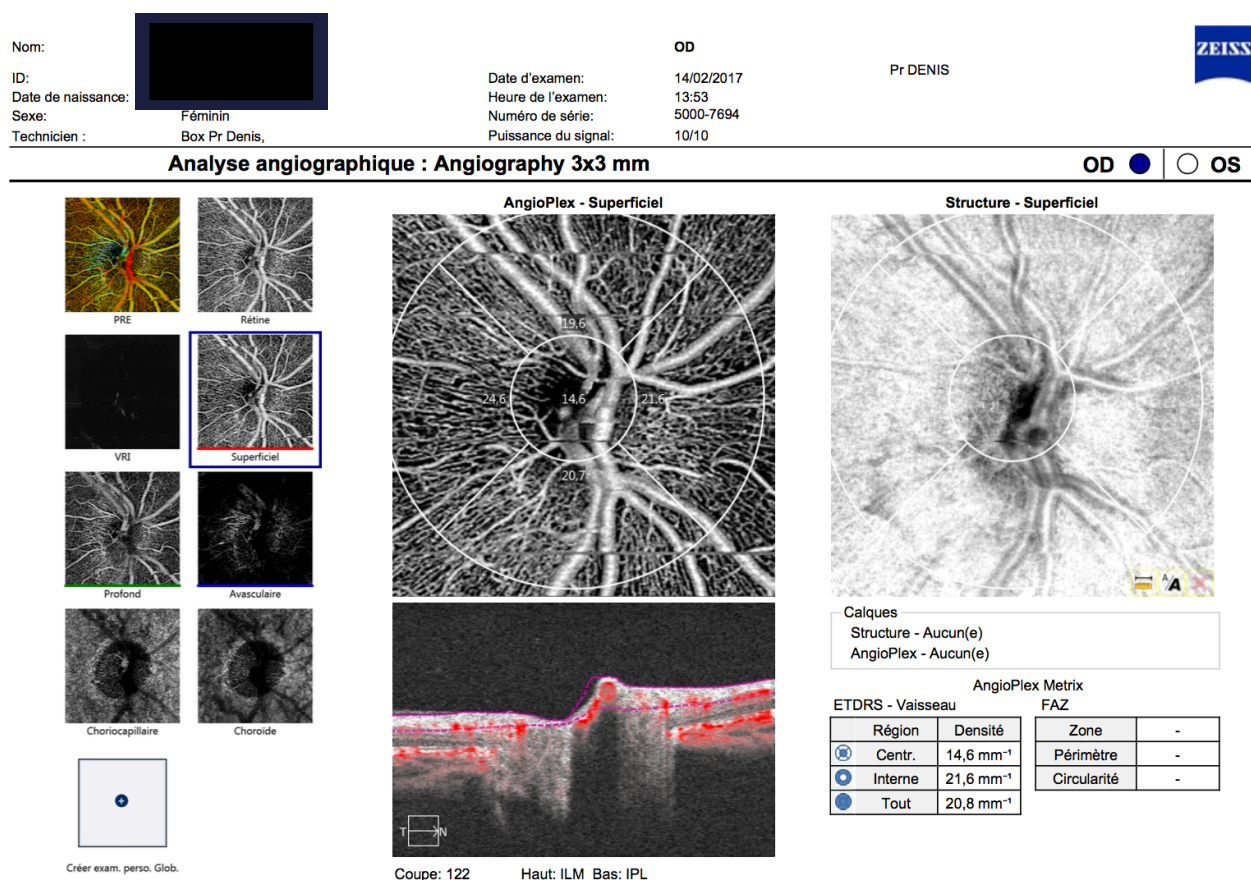


Figure 34 : Relevé OCT A du nerf optique.

diamètre interne, centré manuellement sur la macula ou le nerf optique. Il dispose d'une segmentation automatique de 4 quadrants. Les densités vasculaires supérieure et inférieure, pour les régions maculaire et papillaire ont été calculé automatiquement par l'appareil (figure 34 et 35).

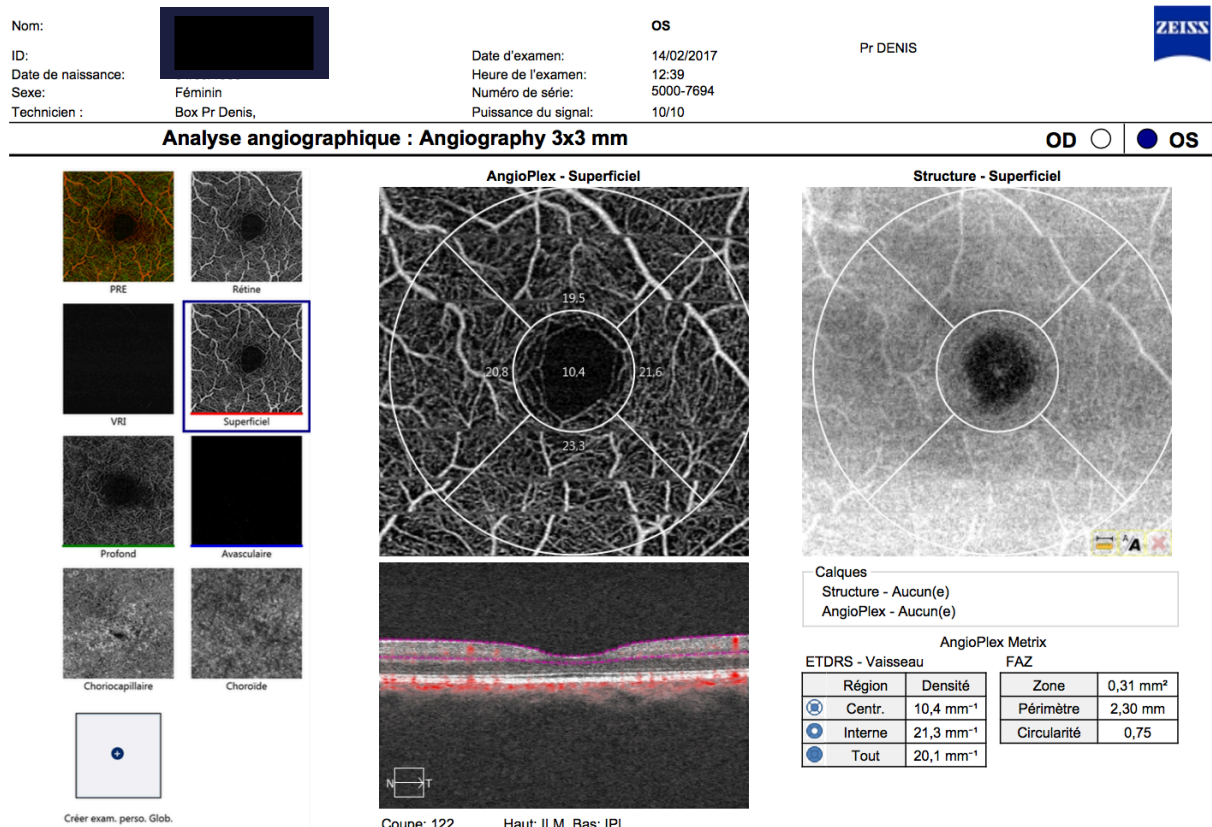


Figure 35 : Relevé OCT A de la macula.

Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R-Studio (www.r-project.org). Les données numériques ont été exprimées en moyenne et en écart type. Nous avons comparé des moyennes en utilisant le t-test de Student. Il présente deux conditions d'application : les populations doivent suivre une loi normale et la variance des échantillons doit être homogène. Il est utilisé lorsque l'on cherche à comparer deux échantillons. Il peut aussi être utilisé pour comparer un échantillon unique à une moyenne théorique. Plus précisément, il permet de mesurer la significativité statistique des différences entre deux moyennes (hypothèse nulle : $M1-M2 = 0$ et hypothèse alternative : $M1-M2 \neq 0$). Pour les échantillons indépendants, normalement distribués, nous avons appliqués un t-test pour 2 échantillons indépendants. Pour comparer les hémirétines du même œil, nous avons appliqué un t-test apparié. Nous avons appliqué le test de Fisher afin de vérifier si les échantillons sont issus de la même population. Il permet l'analyse de la variance. Plus concrètement, l'hypothèse nulle conduit à

dire que les échantillons sont issus d'une même population, tandis que l'hypothèse alternative implique qu'il existe au moins une distribution dont la moyenne s'écarte de l'autre moyenne. Enfin, pour rechercher les associations entre les atteintes structurelles et vasculaires, nous avons effectué des analyses de régression linéaire et calculé coefficient de corrélation de Pearson. Une valeur du p inférieure à 0,05 a été retenue comme significative.

RÉSULTATS

Caractéristiques générales des patients

Nous avons inclus 59 yeux de 46 patients atteints de GPAO, dont 11 hommes (24%) et 35 femmes (76%), et 28 yeux normaux de 20 patients, dont 5 hommes (25%) et 15 femmes (75%). L'âge moyen des patients glaucomateux était de 64 [Déviation standard, DS 12,6] ans. La médiane était de 67 ans, tandis que les sujets sains avaient un âge moyen de 51 [DS 11,3] ans, avec une médiane de 34 ans. Les sujets sains avaient une PIO moyenne (15,1mmHg) statistiquement plus élevée ($p<0,05$) que les patients glaucomateux (12,8mmHg). Les patients souffrant de glaucome avaient une épaisseur RNFL et GCC plus basse que les sujets sains, de manière statistiquement significative ($p<0,0001$, $p<0,001$). Le tableau 1 résume les caractéristiques générales des patients et les résultats OCT.

Champs visuels des patients souffrant de GPAO

Concernant les champs visuels des patients glaucomateux, la moyenne des MD était de -2,04 dB [DS 4,13] et la moyenne des PSD de 2,6 dB [DS 0,16]. Selon la classification de Hodapp-Parrish-Anderson, 56 patients avaient un stade léger, 2 patients un stade modéré et 1 patient avait un stade sévère. L'atteinte concernait le champ visuel supérieur dans 61% des cas (36 yeux), le champ visuel inférieur dans 39% des cas (23 yeux). Par conséquent, les comparaisons ont été effectuées sur 17 hémirétines supérieures saines et 11 hémirétines inférieures saines, sélectionnées au hasard. Parmi les déficits observés, il y avait 4 (6,7%) déficits arciformes ou altitudinal, 5 (8,4%) marches nasales et 50 (84,9%) scotomes focaux.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients.

	Yeux atteints de GPAO	Yeux normaux	P value
Âge , moyenne, (DS), [IC 95%]	64 (12,6) [60,8-67,2]	51 (11,3) [43,9-58,1]	<0,0001
Sexe Nb Homme/Femme	11/35	5/15	0,17
PIO , moyenne, (DS), [IC 95%]	12,8 (2,8), [12,1-13,5]	15,1 (1,4) [13,2-17]	<0,05
Diabète , nb, %	1 (2,1)	0 (0)	0,219
HTA , nb, %	6 (13)	2 (10)	0,398
Chirurgie cataracte , nb, %	4 (8,6)	2 (10)	0,234
Epaisseur RNFL , moyenne, (DS), [IC 95%]	79,8 (16,7) [75,6-84]	105,9 (7,1) [96,2-115,6]	<0,0001
Epaisseur GCC , moyenne, (DS), [IC 95%]	72,2 (11,4) [69,3-75,1]	85,3 (2,1) [84,6-86]	<0,001
MD (dB)	-2,4 (0,46) [(-2,3) -(-2,5)]		
PSD (dB)	3,1 (1) [2,9-3,3]		

OCT et OCT angiographie

Les figures 36 et 37 montrent la microvascularisation péripapillaire d'un patient sain, et d'un patient souffrant de GPAO, avec leurs résultats OCT respectifs. Nous pouvons observer que sur l'œil sain, la papille n'est pas excavée, la microvascularisation est homogène autour du nerf optique. Concernant l'œil malade, nous pouvons observer une diminution de la densité vasculaire visible à l'œil nu, au niveau de la partie inférieure de la rétine péripapillaire. Cette

diminution concorde avec le déficit RNFL et l'atteinte du champ visuel, qui présente un déficit altitudinal supérieur.

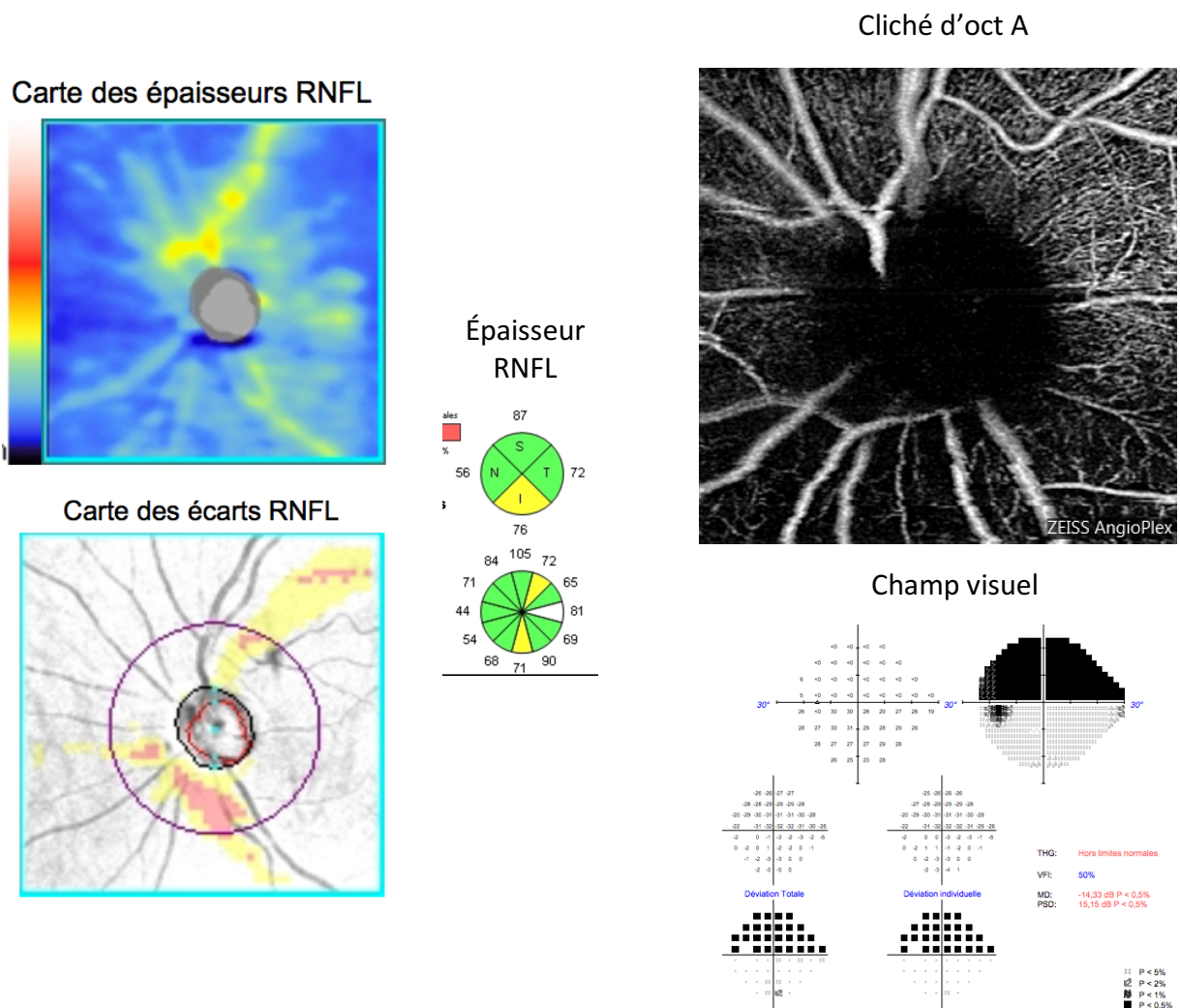


Figure 36 : Œil d'un patient souffrant de GPAO, avec atteinte isolée d'un hémichamp.

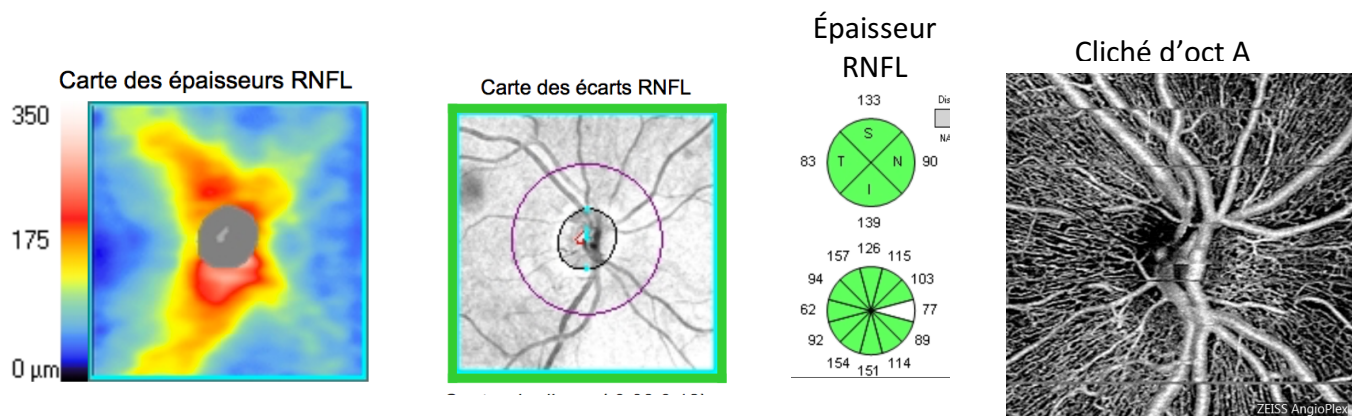


Figure 37 : Œil normal.

Tableau 5 : Épaisseur RNFL et GCC, densité vasculaire péripapillaire et périmaculaire chez les sujets atteints de GPAO et les sujets sains.

	Hémirétines des sujets sains	Hémirétines atteintes (GPAO)	Hémirétines non atteintes (GPAO)	Comparaison yeux sains et hémirétines atteintes (p value)	Comparaison yeux sains et hémirétines non atteintes (p value)	Comparaison hémirétines atteintes et non atteintes (p value)
Épaisseur RNFL (µm), moyenne, (DS), [IC 95%]	100,1 (11,3) [96,-104,2]	75,4(9,1) [73,1-77,7]	94,9 (12,7) [91,7-98,1]	<0,001	0,19	<0,05
Épaisseur GCC (µm), moyenne, (DS), [IC 95%]	91,9 (9,8) [88,3-95,5]	69,9 (22,6) [64,2-75,6]	73,6 (12,7) [70,4-76,8]	<0,001	<0,001	= 0,001
Densité vasculaire péripapillaire (%), moyenne, (DS), [IC 95%]	21,3 (1,4) [20,7-22,7]	16,6 (3,9) [15,6 -17,6]	18,4 (12,7) [15,2-21,7]	<0,001	<0,001	<0,005
Densité vasculaire périmaculaire, (%), moyenne, (DS), [IC 95%]	23,5 (3,1) [22,4-24,6]	15,7 (2,7) [15,1-16,4]	18,4 (9,4) [16,1-20,7]	<0,001	<0,001	<0,005

Le tableau 5 résume les résultats des OCT et des OCT angiographies comparant les hémirétines saines aux hémirétines des sujets malades. Les yeux atteints de GPAO avaient une diminution de l'épaisseur RNFL au niveau de la rétine présentant un déficit campimétrique (75,4µm DS : 9,1) comparativement aux sujets sains (100,1µm DS : 11,3). Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$). En revanche, les hémirétines intactes sur le plan

périmétrique ne présentait pas de baisse significative ($p = 0,19$) de leur épaisseur RNFL. Sur le plan vasculaire, on observait une diminution significative ($p < 0,001$) de la densité vasculaire péripapillaire au niveau des hémirétines atteintes d'un déficit du champ visuel (16,6 DS 3,9), et des hémirétines ne présentant pas d'atteinte périmétrique (18,4 DS 12,7) comparativement aux hémirétines des sujets sains (21,3 DS 1,4). Les patients atteints de glaucome avaient une diminution significative ($p \leq 0,001$) de l'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire, au niveau des hémirétines saines (73,6 DS 12,7) et atteintes (69,9 DS 22,6) sur le champ visuel, comparativement aux hémirétines des yeux sains (91,9 DS 9,8). La densité vasculaire péri maculaire était diminuée de manière significative pour les deux groupes d'hémirétines comparativement aux hémirétines des sujets sains ($p < 0,001$). Pour sujets atteints de GPAO, les hémirétines atteintes sur le champ visuel avaient une diminution de leur épaisseur RNFL et GCC, de leur densité vasculaire péri papillaire et maculaire, comparativement aux hémirétines non atteintes sur le champ visuel. Toutes ces différences étaient statistiquement significatives ($p \leq 0,001$). Concernant la densité péri papillaire, cette différence atteignait 1,8%, alors qu'elle s'élevait à 2,7% pour la densité péri fovéolaire.

Corrélations

Nous avons recherché les différentes corrélations pouvant associer les paramètres vasculaires et structuraux et l'atteinte du champ visuel (dévi ation moyenne). Le tableau 6 et les figures 38 et 39 illustrent les résultats de ces associations.

Tableau 6 : Corrélations hémirétines atteintes.

Hémirétines atteintes sur le CV						
	Dvpp (p)	Dvpp (r)	Dvpm (p)	Dvpm (r)	MD (p)	MD (r)
RNFL	0,001	0,4	0,01	0,42	0,001	0,44
GCC	0,01	0,33	0,0001	0,52	0,0001	0,49
MD	0,01	0,39	0,055	0,25		

Dvpp : densité vasculaire péri papillaire, Dvpm : densité vasculaire péri maculaire, r : coefficient de corrélation.

Concernant les hémirétines souffrant d'un déficit périmétrique, plusieurs corrélations ont été mises en évidence. La plus importante relie l'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire et la densité vasculaire périmaculaire ($p < 0,0001$, $r = 0,52$). Toutes les autres associations testées retrouvaient une association positive, sauf celle reliant la déviation moyenne du champ visuel à la densité vasculaire périmaculaire. Les corrélations entre l'atteinte du champ visuel et l'atteinte structurelle sont plus fortes que celles reliant l'atteinte du champ visuel à l'atteinte vasculaire. Pour les hémirétines intactes sur le plan périmétrique, toutes les associations testées avec la densité vasculaire péripapillaire retrouvaient une corrélation positive, la plus importante concernant le complexe ganglionnaire maculaire ($p < 0,0001$, $r = 0,61$). Seule la corrélation entre la densité vasculaire périmaculaire et l'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire était retrouvée positive ($p < 0,0001$, $r = 0,52$). Il existait une corrélation positive entre l'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne péripapillaires et la densité vasculaire péripapillaire des hémirétines atteintes ($p < 0,001$, $r = 0,57$) et des hémirétines intactes ($p < 0,001$, $r = 0,57$).

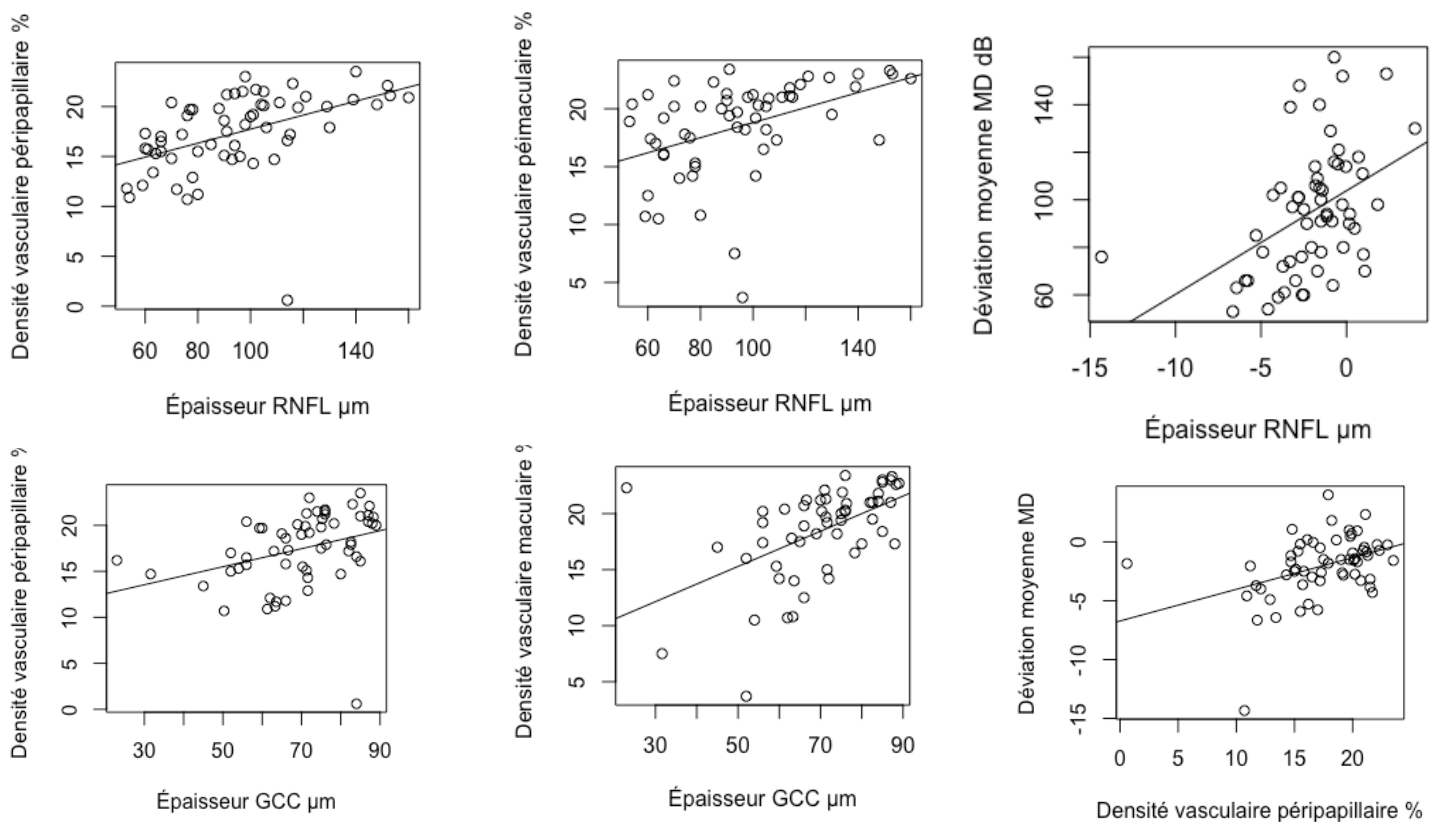


Figure 38 : Concordance positives chez les sujets atteints de GPAQ.

Tableau 7 : Corrélations hémirétines intactes.

Hémirétines intactes sur le CV						
	Dvpp (p)	Dvpp (r)	Dvpm (p)	Dvpm (r)	MD (p)	MD (r)
RNFL	0,001	0,57	0,001	0,57	0,0001	0,47
GCC	0,0001	0,61	0,06	0,3	0,001	0,45
MD	0,01	0,33	0,59	0,07		

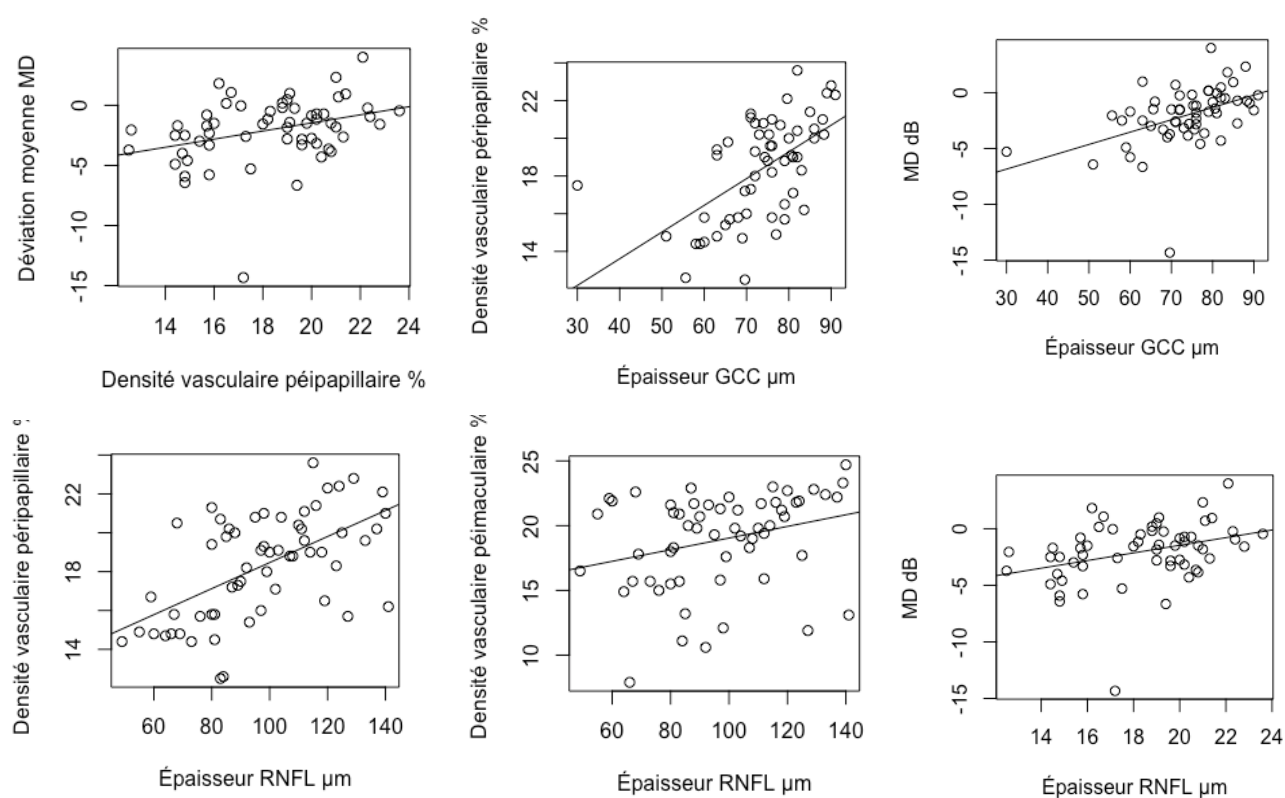


Figure 39 : Concordance positives chez les sujets sains.

DISCUSSION

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la vascularisation péripapillaire et périfovéolaire des hémirétines de patients souffrant de GPAO, avec une atteinte périmétrique confinée à un seul hémichamp. Grâce à l'OCT angiographie, nous avons mis en évidence une diminution de cette vascularisation. Elle concernait l'ensemble du tissu périfovéolaire et péripapillaire, avec une diminution significativement plus importante pour le territoire atteint sur le champ visuel. De plus, nous avons noté une diminution de l'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire au niveau des hémirétines atteintes sur le champ visuel, et au niveau des hémirétines intactes ou peu modifiées, comparativement aux sujets sains. En revanche, seules les hémirétines souffrant d'un déficit périmétrique voyaient leur épaisseur de fibres nerveuses rétinienne diminuer sur l'OCT. En effet, comparativement au sujet sains, la différence n'était pas significative ($p=0,19$). Ces résultats suggèrent que les modifications vasculaires précèdent peut-être la survenue des altérations structurelles et fonctionnelles.

Une PIO haute peut s'accompagner de modifications vasculaires. Dans notre étude, le groupe des témoins avait une PIO moyenne plus élevée que le groupe GPAO, ce qui conforte nos résultats. De plus, dans les 2 groupes, la PIO restait dans des valeurs « normales ».

Sur le plan vasculaire, nos résultats rejoignent ceux de la littérature. En 2000, une étude de la vascularisation rétinienne avec des déficits altitudinaux secondaires à des glaucomes à pression normale, a été réalisée par l'équipe de Arend [153]. Grâce à l'angiographie à la fluorescéine, les auteurs ont mis en évidence une augmentation du temps de passage artérioveineux, plus importante du côté atteint. Plus récemment, une diminution du flux vasculaire au niveau de l'hémirétine souffrant d'un déficit périmétrique a été mise en évidence par l'équipe de Sehi [154], grâce au Doppler SD-OCT. Les auteurs retrouvaient une diminution du flux au niveau de toute la rétine, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur RNFL et GCC. Cette diminution était plus marquée au niveau de l'hémirétine souffrant d'un déficit campimétrique.

En 2016, Akagi et co [130] ont analysé spécifiquement les yeux de patients atteints de déficits du champ visuel confinés à un seul hémichamp. Ils ont signalé des densités péripapillaires

diminuées, pour la couche RNFL et pour toute l'épaisseur rétinienne. De plus, ils ont signalé une réduction de l'épaisseur de RNFL des régions péripapillaires correspondant à l'altération du champ visuel. La réduction de l'épaisseur de RNFL intéressait aussi les régions qui ne correspondaient pas aux déficits du champ visuel. En revanche, ils ne retrouvaient pas de réduction de la densité vasculaire dans ces régions, contrairement à notre équipe [130]. À partir de cette conclusion préliminaire, ils ont suggéré que l'altération microvasculaire péripapillaire pourrait se produire après l'amincissement du RNFL et que la densité vasculaire serait peut-être plus étroitement corrélée à la fonction visuelle que l'épaisseur du RNFL.

En 2017, deux études ont évalué la vascularisation péripapillaire et périfovéolaire de patients glaucomateux souffrant d'un déficit confiné à un seul hémichamp. Yarmohammadi et collaborateurs [155] ont réalisé une étude sur 58 patients atteints de GPAO, avec une atteinte du champ visuel confinée à un seul hémichamp. Grâce à l'AngioVue (Optovue, Inc), ils ont évalué le flux sanguin péripapillaire et périmaculaire des hémirétines atteintes et intactes, comparativement à des hémirétines de patients indemnes. Les hémirétines des sujets sains avaient en moyenne une épaisseur RNFL s'élevant à 94,5µm et une épaisseur GCC de 92,3µm. Chez les sujets GPAO, les hémirétines atteintes avaient une épaisseur RNFL s'élevant à 72,1µm alors que les hémirétines intactes atteignaient 83,6µm. Pour le GCC, l'épaisseur moyenne était de 74,7µm pour les hémirétines atteintes, et 87,3µm pour les hémirétines intactes. Les auteurs ont mis en évidence une réduction significative de la densité vasculaire péripapillaire et périmaculaire chez les patients souffrant de GPAO, avec une différence plus marquée pour les hémirétines atteintes. Lorsqu'ils comparaient les hémirétines atteintes aux hémirétines intactes chez les patients glaucomateux, la réduction de la densité péripapillaire atteignait 4,3%. Pour la densité périmaculaire, cette différence atteignait 2,8%. Les hémirétines atteintes et intactes ont montré une réduction significative de la densité vasculaire péripapillaire et périmaculaire, de l'épaisseur RNFL et GCC, comparativement aux sujets sains. Dans notre travail, la différence concernant l'épaisseur RNFL des hémirétines intactes n'était pas significative. Les patients de notre cohorte avaient une atteinte débutante (moyenne MD = -2,4 dB) par rapport aux patients de leur étude (moyenne MD = -3,68 dB). En effet, l'atteinte asymétrique du champ visuel est fréquente dans les stades précoces de la maladie. Cela laisse penser que l'atteinte vasculaire pourrait précéder l'atteinte de la structure.

Un autre travail publié en 2017 par l'équipe de Chieh-Li et collaborateurs [156], a étudié la

vascularisation de 21 yeux souffrant de glaucome avec une atteinte confinée à un seul hémichamp, comparativement à des sujets sains. Dans cette étude l'étude de la vascularisation a été réalisée grâce à l'Angioplex (Cirrus HD-OCT 5000 ; Carl Zeiss Meditec, Inc). Les patients GPAO avaient un MD moyen de -5,04 dB. Concernant l'hémichamp atteint, l'épaisseur RNFL s'élevait à 68,5µm, et à 92µm pour l'hémirétine intacte. Il n'y avait de différence significative pour l'épaisseur RNFL entre les hémirétines intactes, et les hémirétines des sujets sains (RNFL moyen = 95,4µm). Sur le plan vasculaire, la différence de densité vasculaire périfovéolaire était de 5% entre les hémirétines des sujets sains et les hémirétines intactes, et de 7% entre les hémirétines des sujets sains et les hémirétines atteintes. Ces résultats rejoignent les nôtres et plaident en faveur d'une atteinte vasculaire première. Les cellules ganglionnaires concernées par le déficit vasculaire pourraient être souffrantes, mais pas encore apoptotiques au moment où il existe un déficit vasculaire mais pas d'atteinte structurelle. Ces données sont encourageantes, et pourraient amener le clinicien à introduire ou à renforcer une thérapeutique anti-hypertensive, avant la perte des cellules ganglionnaires irréversible.

Notre étude avait plusieurs limites.

Les deux groupes avaient un âge moyen statistiquement différent ($p < 0,0001$), les témoins étant plus jeunes. Nous savons que le nombre de fibres nerveuses rétiniennes diminue avec l'âge, ce qui peut entraîner une diminution de la vascularisation. Cependant, nos résultats ne retrouvaient pas de diminution du RNFL dans les hémirétines intactes de patients glaucomateux.

Nous n'avons pas pu déterminer si les altérations du champ visuel étaient la conséquence d'une atteinte microvasculaire, ou si l'altération vasculaire était la conséquence directe des lésions responsables du déficit périmétrique. Des études longitudinales prospectives sont nécessaires pour révéler le mécanisme physiopathologique du glaucome.

Bien que tous les sujets contrôles aient subi un examen ophtalmologique complet, ils n'ont pas bénéficié d'un examen du champ visuel.

Enfin, nous n'avons pas pris en considération le traitement antiglaucomateux de nos patients, or, nous savons que les traitement hypotonisant peuvent avoir un impact sur le flux sanguin.

CONCLUSIONS

L'OCT A est une nouvelle modalité d'imagerie qui permet la visualisation de la vascularisation des diverses couches rétinienne. Les résultats de cette étude suggèrent que l'OCT A est capable de détecter une réduction diffuse de la vascularisation des yeux atteints glaucome avec des dommages fonctionnels localisés. Nous avons démontré que dans les yeux souffrant de glaucome et présentant un déficit périmétrique localisé à un hémichamp, la densité des vaisseaux et les mesures structurelles ont été réduites dans les hémirétines atteintes, dans les régions péripapillaires et périmaculaires, par rapport aux hémirétines intactes ou peu modifiées sur le champ visuel et les hémirétines des sujets sains. L'OCT A est une technologie prometteuse capable de détecter les déficits microvasculaires dans les régions sans perte de VF détectable, et elle pourrait encore améliorer notre compréhension du rôle de la vascularisation rétinienne dans le glaucome. Des études longitudinales sont nécessaires pour déterminer la relation topographique et temporelle complexe entre les changements progressifs de la vascularisation rétinienne et les mesures structurelles et fonctionnelles.



Nom, prénom du candidat : DOUMA Ikrame

CONCLUSIONS

Bien que représentant la seconde cause de cécité légale dans le monde, la physiopathologie de la neuropathie glaucomateuse reste imparfaitement élucidée. Néanmoins, le rôle de la pression intraoculaire et l'altération du flux sanguin oculaire semblent les deux facteurs majeurs impliqués. Les yeux atteints de glaucome présentent souvent une pression de perfusion diminuée. Jusqu'à présent, l'étude de la vascularisation péripapillaire était mal explorée, mais les techniques actuelles se basant sur l'OCT angiographie permet une étude facilitée de ce facteur majeur. Il s'agit d'une méthode d'imagerie récente, non invasive et in vivo, permettant une évaluation quantitative reproductible et en temps réel de la densité vasculaire.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux patients glaucomateux présentant une atteinte périmétrique confinée à un seul hémichamp. Chez ces patients, la couche des fibres nerveuses rétinienne et la couche des cellules ganglionnaires maculaires présentent toutes deux une épaisseur réduite, et ce, même dans l'hémichamp le moins atteint sur le plan périmétrique. Les altérations structurales sont alors présentes bien avant que l'atteinte fonctionnelle ne soit détectable sur le champ visuel.

L'objectif de notre travail était de comparer la densité vasculaire péripapillaire et maculaire des hémirétines souffrant d'un déficit du champ visuel, aux hémirétines présentant un champ visuel intact ou peu modifié, chez des patients de glaucome chronique à angle ouvert. Ces hémirétines étaient ensuite comparées à des sujets sains.

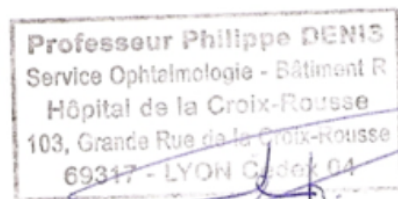
Notre étude a mis en évidence une diminution significative de la vascularisation péripapillaire et maculaire chez les patients glaucomateux. Cette réduction est retrouvée à la fois pour les hémirétines atteintes et les hémirétines présentant un champ visuel normal ou peu modifié. Nous retrouvons également une diminution de la densité vasculaire des hémirétines intactes, comparativement aux sujets sains, même sans modification significative de l'épaisseur des fibres visuelles. Ces résultats suggèrent que l'atteinte vasculaire pourrait précéder l'atteinte fonctionnelle (détectable par l'analyse du champ visuel) et même possiblement l'atteinte structurale anatomique (détectable en OCT).

La composante vasculaire est-elle la cause ou la conséquence du glaucome ? Nos résultats laissent penser que l'atteinte vasculaire précède les dommages structuraux et fonctionnels du glaucome.

Enfin, ces résultats prometteurs laissent supposer que l'OCT angiographie pourrait permettre un diagnostic plus précoce de la maladie, et permettre l'introduction d'une thérapeutique avant l'installation des déficits campimétriques.

**Le Président de la thèse,
Pr Philippe DENIS**

Lyon, le 4 septembre 2017



Vu :

**Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon
EST**

Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 07 SEP. 2017



BIBLIOGRAPHIE

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 ;90(3):262-267.
2. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363:1711-1720.
3. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. The optic nerve head as a biomechanical structure : a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005 ; 24 : 39-73.
4. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Ret Eye Res*. 2012 ; 31 : 152-81.
5. Bai Y, Shi Z, Zhuo Y, et al. In glaucoma the upregulated truncated TrkC.T1 receptor isoform in glia causes increased TNF-alpha production leading to retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 ; 51 : 6639-51.
6. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, et al. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997 ; 115 : 1031-35.
7. Lebrun-Julien F, Duplan L, Pernet V, et al. Excitotoxic death of retinal neurons in vivo occurs via a non-cell-autonomous mechanism. *J Neurosci*. 2009 ; 29 : 5536-45.
8. Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H. Tumor necrosis factor- α concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 ; 51 : 903-6.
9. Gregory MS, Hackett CG, Abernathy EF, et al. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma-associated retinal ganglion cell death. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17659.
10. Osborne NN. Mitochondria : their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2010 ; 90 : 750-7.
11. Green CM, Kearns LS, Wu J, et al. How significant is a family history of glaucoma ? Experience from the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007 ; 35 : 793-9.
12. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998 ; 116 : 1640-5.
13. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. The optic nerve head as a biomechanical structure : a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005 ; 24 : 39-73.
14. Fekete GT, Pasquale LR. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology*. 2008 ; 115 : 246-52.
15. Lévêque, P. M., Zéboulon, P., Brasnu, E., Baudouin, C., & Labbé, A. (2016). Optic disc vascularization in glaucoma: value of spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Journal of ophthalmology*, 2016.
16. Lee, E. J., Lee, K. M., Lee, S. H., & Kim, T. W. (2016). OCT Angiography of the Peripapillary Retina in Primary Open-Angle Glaucoma Peripapillary Retinal OCTA in POAG. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(14), 6265-6270.
17. Liu, L., Jia, Y., Takusagawa, H. L., Pechauer, A. D., Edmunds, B., Lombardi, L., ... & Huang, D. (2015). Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA ophthalmology*, 133(9), 1045-1052.

18. Yarmohammadi, A., Zangwill, L. M., Diniz-Filho, A., Suh, M. H., Yousefi, S., Saunders, L. J., ... & Weinreb, R. N. (2016). Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*, 123(12), 2498-2508.
19. Bojikian, K. D., Chen, C. L., Wen, J. C., Zhang, Q., Xin, C., Gupta, D., ... & Chen, P. P. (2016). Optic disc perfusion in primary open angle and normal tension glaucoma eyes using optical coherence tomography-based microangiography. *PloS one*, 11(5), e0154691.
20. Jia, Y., Morrison, J. C., Tokayer, J., Tan, O., Lombardi, L., Baumann, B., ... & Huang, D. (2012). Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomedical optics express*, 3(12), 3127-3137.
21. Jia, Y., Wei, E., Wang, X., Zhang, X., Morrison, J. C., Parikh, M., ... & Kraus, M. F. (2014). Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*, 121(7), 1322-1332.
22. Kook MS, Sung K, Kim S, et al. Study of retinal nerve fibre layer thickness in eyes with high tension glaucoma and hemifield defect. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1167-1170.
23. Takagi ST, Kita Y, Yagi F, Tomita G. Macular retinal ganglion cell complex damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. *J Glaucoma*. 2012 ;21:318-325.
24. Na JH, Kook MS, Lee Y, et al. Detection of macular and circumpapillary structural loss in normal hemifield areas of glaucomatous eyes with localized visual field defects using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:595-602.
25. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999 ; 43 : 293-320.
26. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Size of the optic nerve scleral canal and comparison with intravital determination of optic disc dimensions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988 ; 226 : 213-5.
27. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 ; 29 : 1151-8.
28. Garhofer G, Zawinka C, Resch H, et al. Diffuse luminance flicker increases blood flow in major retinal arteries and veins. *Vision Res*. 2004 ; 44 : 833-8.
29. Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The normal optic nerve head. *Optom Vis Sci*. 2000 ; 77 : 293-301.
30. Jonas JB, Nguyen XN, Gusek GC, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 ; 30 : 908-18.
31. Jonas JB, Naumann GOH. The optic nerve : its embryology, histology, and morphology. In : Varma R, Spaeth GL, Parker KW (eds). *The optic nerve in glaucoma*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993 : 3-26.
32. Rensch F, Jonas JB. Direct microperimetry of alpha zone and beta zone parapapillary atrophy. *Br J Ophthalmol*. 2008 ; 92 : 1617-9.
33. Kanski, J. J., & Bowling, B. (2011). *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. Elsevier Health Sciences.
34. 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.
35. *Glaucome*. Elsevier Health Sciences, 2010.

36. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2007 ; 52 : 32-49.
37. Jonas JB, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990 ; 31 : 736-44.
38. Hamard H, Chevaleraud J, Rondot P. *Neuropathies optiques.* Paris, Masson, 1986.
39. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1983 ; 95 : 673-91.
40. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it – myth and reality. *Prog Retin Eye Res.* 2001 ; 20 : 563-93.
41. Mansour AM. Racial variation of optic disc size. *Ophthalmic Res.* 1991 ; 23 : 67-72.
42. Onda E, Ciof GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 1995 ; 120 : 92-102.
43. Hogan M, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the human eye.* Philadelphia, WB Saunders, 1971.
44. Bill A. Blood circulation and uid dynamics in the eyes. *Physiol Rev.* 1975 ; 55 : 383-417.
45. Raviola G, Butler JM. Unidirectional transport mechanism of horseradish peroxidase in the vessels of the iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984 ; 25 : 827-36.
46. Inomata H, Bill A, Smelser GK. Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). An electron microscopic study. *Am J Ophthalmol.* 1972 ; 73 : 760-89.
47. Alm A, Nilsson SF. Uveoscleral out ow – a review. *Exp Eye Res.* 2009 ; 88 : 760-8.
48. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol.* 1990 ; 292 : 497-523.
49. Van Essen DC, Newsome WT, Maunsell JH. The visual field representation in striate cortex of the macaque monkey : asymmetries, anisotropies, and individual variability. *Vision Res.* 1984 ; 24 : 429-48.
50. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron.* 2012 ; 76 : 266-80.
51. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004 ; 82 : 844-51.
52. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ.* 1995 ; 73 : 115-21.
53. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 ; 38 : 83-91.
54. Kanamori A, Nakamura M, Nakanishi Y, et al. Long-term glial reactivity in rat retinas ipsilateral and contralateral to experimental glaucoma. *Exp Eye Res.* 2005 ; 81 : 48-56.
55. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol.* 1981 ; 99 : 635-49.
56. 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.* 1980 ; 19 : 137-52.
57. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 1981 ; 99 : 137-43.
58. Quigley HA, Anderson DR. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977 ; 16 : 640-4.

59. Quigley HA, Dorman-Pease ME, Brown AE. Quantitative study of collagen and elastin of the optic nerve head and sclera in human and experimental monkey glaucoma. *Curr Eye Res.* 1991 ; 10 : 877-88.
60. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1983 ; 95 : 673-91.
61. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma : the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 2000 ; 107 : 1287-93.
62. Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, et al. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma : the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2007 ; 125 : 805-12.
63. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1995 ; 113 : 918-24.
64. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2013 ; 155 : 843-51.
65. Piltz-Seymour JR. Laser Doppler flowmetry of the optic nerve head in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999 ; 43 (Suppl. 1) : S191-8.
66. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stump G 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.* 1997 ; 123 : 320-7.
67. Plange N, Kaup M, Arend O, Remky A. Asymmetric visual field loss and retrobulbar haemodynamics in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006 ; 244 : 978-83.
68. Schumann J, Orgul S, Gugleta K, et al. Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. *Am J Ophthalmol.* 2000 ; 129 : 728-33.
69. Piltz-Seymour JR. Laser Doppler flowmetry of the optic nerve head in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999 ; 43 (Suppl. 1) : S191-8.
70. Deokule S, Vizzeri G, Boehm A, et al. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2010 ; 19 : 293-8.
71. Graefe V. Beiträge zur pathologie und therapie des glaukoms. *Arch Ophthalmol.* 1869 ; 15 : 108-252.
72. Hollands H, Johnson D, Hollands S, et al. Findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma ? *JAMA.* 2013 ; 309 : 2035-42.
73. Fingert JH. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye Lond Engl.* 2011 ; 25 : 587-95.
74. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, et al. Primary open-angle glaucoma in blacks : a review. *Surv Ophthalmol.* 2003 ; 48 : 295-313.
75. Heijl A, Bengtsson B, Oskarsdottir SE. Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma : results from the Early Manifest Glaucoma Trial Screening. *Ophthalmology.* 2013 ; 120 : 1541-5.
76. 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.* 2003 ; 44 : 3783-9.
77. Nguyen CTO, Vingrys AJ, Bui BV. Dietary ω -3 deficiency and IOP insult are additive risk factors for ganglion cell dysfunction. *J Glaucoma.* 2013 ; 22 : 269-77.

78. Ren H, Magulike N, Ghebremeskel K, Crawford M. Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 ; 74 : 157-63.
79. Dimasi DP, Burdon KP, Hewitt AW, et al. Genetic investigation into the endophenotypic status of central corneal thickness and optic disc parameters in relation to open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012 ; 154 : 833-42.
80. Chang RT, Singh K. Myopia and glaucoma : diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 ; 24 : 96-101.
81. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology*. 1995 ; 102 : 1810-2.
82. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 ; 39 : 2707-12.
83. Liu JH, Kripke DF, Twa MD, et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 ; 40 : 2912-17.
84. Alward W. Color atlas of gonioscopy. Londres, Mosby, 1994. www.gonioscopy.org.
85. Shaffer RN. Stereoscopic manual of gonioscopy. St. Louis, Mosby, 1992.
86. Jonas J. Évaluation clinique du DO normal et glaucomateux. In : Schnyder C, Mer-moud A (eds). *Glaucome*. Paris, Elsevier, 2005 : 69-81.
87. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1980 ; 98 : 1564-71.
88. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Chu T, et al. Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection : a preliminary study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 ; 46 : 4147-52.
89. Chen HY, Huang ML. Discrimination between normal and glaucomatous eyes using Stratus optical coherence tomography in Taiwan Chinese subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 ; 243 : 894-902.
90. Huang ML, Chen HY. Development and comparison of automated classifiers for glaucoma diagnosis using Stratus optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 ; 46 : 4121-9.
91. Kanamori A, Nagai-Kusuhara A, Escano MF, et al. Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography to discriminate ocular hypertension and glaucoma at an early stage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 ; 244 : 58-68.
92. Lalezary M, Medeiros FA, Weinreb RN, et al. Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*. 2006 ; 142 : 576-82.
93. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007 ; 114 : 1046-52.
94. Moura AL, Raza AS, Lazow MA, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thickness measurements in regions of severe visual field sensitivity loss in patients with glaucoma. *Eye (Lond)*. 2012 ; 26 : 1188-93.
95. Broadway, D. C. (2014). Examen du champ visuel et détection du glaucome : guide pratique. *RSOC*, 11(13), 13-14.
96. D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and et al., "Optical coherence tomography," *Science* 254(5035), 1178–1181 (1991).

97. P. H. Tomlins and R. K. Wang, "Theory, developments and applications of optical coherence tomography," *J. Phys. D Appl. Phys.* 38(15), 2519–2535 (2005).
98. C. R. Baumal, "Clinical applications of optical coherence tomography," *Curr. Opin. Ophthalmol.* 10(3), 182–188 (1999).
99. R. A. Costa, M. Skafl, L. A. Melo, Jr., D. Calucci, J. A. Cardillo, J. C. Castro, D. Huang, and M. Wojtkowski, "Retinal assessment using optical coherence tomography," *Prog. Retin. Eye Res.* 25(3), 325–353 (2006).
100. L. M. Sakata, J. Deleon-Ortega, V. Sakata, and C. A. Girkin, "Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review," *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 37(1), 90–99 (2009).
101. C. K. Leung, "Diagnosing glaucoma progression with optical coherence tomography," *Curr. Opin. Ophthalmol.* 25(2), 104–111 (2014).
102. J. S. Schuman, M. R. Hee, C. A. Puliafito, C. Wong, T. Pedut-Kloizman, C. P. Lin, E. Hertzmark, J. A. Izatt, E. A. Swanson, and J. G. Fujimoto, "Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography," *Arch. Ophthalmol.* 113(5), 586–596 (1995).
103. Z. Chen, T. E. Milner, S. Srinivas, X. Wang, A. Malekafzali, M. J. van Gemert, and J. S. Nelson, "Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical Doppler tomography," *Opt. Lett.* 22(14), 1119–1121 (1997).
104. J. A. Izatt, M. D. Kulkarni, S. Yazdanfar, J. K. Barton, and A. J. Welch, "In vivo bidirectional color Doppler flow imaging of picoliter blood volumes using optical coherence tomography," *Opt. Lett.* 22(18), 1439–1441 (1997).
105. R. Leitgeb, L. Schmetterer, W. Drexler, A. Fercher, R. Zawadzki, and T. Bajraszewski, "Real-time assessment of retinal blood flow with ultrafast acquisition by color Doppler Fourier domain optical coherence tomography," *Opt. Express* 11(23), 3116–3121 (2003).
106. Chen, C. L., & Wang, R. K. (2017). Optical coherence tomography based angiography. *Biomedical optics express*, 8(2), 1056-1082.
107. Y. Jia, O. Tan, J. Tokayer, B. Potsaid, Y. Wang, J. J. Liu, M. F. Kraus, H. Subhash, J. G. Fujimoto, J. Hornegger, and D. Huang, "Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography," *Opt. Express* 20(4), 4710–4725 (2012).
108. S. S. Gao, G. Liu, D. Huang, and Y. Jia, "Optimization of the split-spectrum amplitude-decorrelation angiography algorithm on a spectral optical coherence tomography system," *Opt. Lett.* 40(10), 2305–2308 (2015).
109. Y. Jia, S. T. Bailey, D. J. Wilson, O. Tan, M. L. Klein, C. J. Flaxel, B. Potsaid, J. J. Liu, C. D. Lu, M. F. Kraus, J. G. Fujimoto, and D. Huang, "Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration," *Ophthalmology* 121(7), 1435–1444 (2014).
110. Y. Jia, S. T. Bailey, T. S. Hwang, S. M. McClintic, S. S. Gao, M. E. Pennesi, C. J. Flaxel, A. K. Lauer, D. J. Wilson, J. Hornegger, J. G. Fujimoto, and D. Huang, "Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112(18), E2395–E2402 (2015).
111. R. F. Spaide, "Volume-Rendered Optical Coherence Tomography of Diabetic Retinopathy Pilot Study," *Am. J. Ophthalmol.* 160(6), 1200–1210 (2015).
112. K.V.ChalamandK.Sambhav,"OpticalCoherenceTomographyAngiographyinRetinalDiseases,"*J. Ophthalmic Vis. Res.* 11(1), 84–92 (2016).

113. R.F.Spaide,J.M.Klancnik,Jr.,M.J.Cooney,L.A.Yannuzzi,C.Balaratnasingam,K.K.Dansingani,andM. Suzuki, "Volume-Rendering Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Telangiectasia Type 2," *Ophthalmology* 122(11), 2261–2269 (2015).
114. T. S. Hwang, Y. Jia, S. S. Gao, S. T. Bailey, A. K. Lauer, C. J. Flaxel, D. J. Wilson, and D. Huang, "Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy," *Retina* 35(11), 2371–2376 (2015).
115. R. K. Wang, S. L. Jacques, Z. Ma, S. Hurst, S. R. Hanson, and A. Gruber, "Three dimensional optical angiography," *Opt. Express* 15(7), 4083–4097 (2007).
116. R. K. Wang, "Optical microangiography: a label free 3D imaging technology to visualize and quantify blood circulations within tissue beds in vivo," *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* 16(3), 545–554 (2010).
117. R. K. Wang, L. An, S. Saunders, and D. J. Wilson, "Optical microangiography provides depth-resolved images of directional ocular blood perfusion in posterior eye segment," *J. Biomed. Opt.* 15(2), 020502 (2010)
118. M. R. Thorell, Q. Zhang, Y. Huang, L. An, M. K. Durbin, M. Laron, U. Sharma, P. F. Stetson, G. Gregori, R. K. Wang, and P. J. Rosenfeld, "Swept-source OCT angiography of macular telangiectasia type 2," *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina* 45(5), 369–380 (2014).
119. Y. Huang, Q. Zhang, M. R. Thorell, L. An, M. K. Durbin, M. Laron, U. Sharma, G. Gregori, P. J. Rosenfeld, and R. K. Wang, "Swept-source OCT angiography of the retinal vasculature using intensity differentiation-based optical microangiography algorithms," *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina* 45(5), 382–389 (2014).
120. Kim, D.Y., Fingler, J., Werner, J.S., Schwartz, D.M., Fraser, S.E., Zawadzki, R.J., 2011. In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography. *Biomed. Opt. Express* 2 (6), 1504e1513.
121. Kim, D.Y., Fingler, J., Zawadzki, R.J., Park, S.S., Morse, L.S., Schwartz, D.M., Fraser, S.E., Werner, J.S., 2012. Noninvasive imaging of the foveal avascular zone with high- speed, phase-variance optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53 (1), 85e92.
122. An, L., Johnstone, M., Wang, R.K., 2012. Optical microangiography provides correlation between microstructure and microvasculature of optic nerve head in human subjects. *J. Biomed. Opt.* 17 (11), 116018.
123. Wang, X., Jiang, C., Ko, T., Kong, X., Yu, X., Min, W., Shi, G., Sun, X., 2015. 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.* 253 (9), 1557e1564.
124. Chen, C., B, K., Gupta, D., Wen, J., Zhang, Q., Xin, C., Kono, R., Mudumbai, R.C., Johnstone, M.A., Chen, P.P., Wang, R.K., 2016. Optic disc perfusion in normal eyes and eyes with glaucoma using optical coherence tomography-based microangiography.
125. Chen, C., B, K., Xin, C., Wen, J., Gupta, D., Zhang, Q., Mudumbai, R.C., Johnstone, M.A., Chen, P.P., Wang, R.K., 20. Repeatability and reproducibility of optic disc perfusion measurements using optical coherence tomography-based angiography.
126. Yarmohammadi, A., Zangwill, L.M., Diniz-Filho, A., Suh, M.H., Manalastas, P.I., Fatehee, N., Yousefi, S., Belghith, A., Saunders, L.J., Medeiros, F.A., Huang, D., Weinreb, R.N., 2016. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 57 (9), OCT451e459.

127. Yarmohammadi, A., Zangwill, L.M., Diniz-Filho, A., Suh, M.H., Yousefi, S., Saunders, L.J., Belghith, A., Manalastas, P.I., Medeiros, F.A., Weinreb, R.N., 2016. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology* 123 (12), 2498e2508.
128. Sripsema, N.K., Garcia, P.M., Baviera, R.D., Chui, T.Y., Krawitz, B.D., Mo, S., Agemy, S.A., Xu, L., Lin, Y.B., Panarelli, J.F., Sidoti, P.A., Tsai, J.C., Rosen, R.B., 2016. Optical coherence tomography angiography analysis of perfused peripapillary capillaries in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 57 (9), OCT611eOCT620.
129. Kumar, R.S., Anegondi, N., Chandapura, R.S., Sudhakaran, S., Kadambi, S.V., Rao, H.L., Aung, T., Sinha Roy, A., 2016. Discriminant function of optical coherence tomography angiography to determine disease severity in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 57 (14), 6079e6088.
130. Akagi, T., Iida, Y., Nakanishi, H., Terada, N., Morooka, S., Yamada, H., ... & Yoshimura, N. (2016). Microvascular density in glaucomatous eyes with hemifield visual field defects: an optical coherence tomography angiography study. *American journal of ophthalmology*, 168, 237-249.
131. Pederson, J. E., & Herschler, J. (1982). Reversal of glaucomatous cupping in adults. *Archives of Ophthalmology*, 100(3), 426-431.
132. Tsai, C. S., Shin, D. H., Wan, J. Y., & Zeiter, J. H. (1991). Visual field global indices in patients with reversal of glaucomatous cupping after intraocular pressure reduction. *Ophthalmology*, 98(9), 1412-1419.
133. Gandolfi, S. A. (1995). Improvement of visual field indices after surgical reduction of intraocular pressure. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 26(2), 121-126.
134. Wittström, E., Schatz, P., Lövestam-Adrian, M., Ponjavic, V., Bergström, A., & Andréasson, S. (2010). Improved retinal function after trabeculectomy in glaucoma patients. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 248(4), 485-495.
135. Caprioli, J., de Leon, J.M., Azarbod, P., Chen, A., Morales, E., Nouri-Mahdavi, K., Coleman, A., Yu, F., Afifi, A., 2016. Trabeculectomy can improve long-term visual function in glaucoma. *Ophthalmology* 123 (1), 117e128.
136. Waisbourd, M., Ahmed, O.M., Molineaux, J., Gonzalez, A., Spaeth, G.L., Katz, L.J., 2016. Reversible structural and functional changes after intraocular pressure reduction in patients with glaucoma. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 254 (6), 1159e1166.
137. Takusagawa, H. L., Liu, L., Ma, K. N., Jia, Y., Gao, S. S., Zhang, M., ... & Huang, D. (2017). Projection-resolved optical coherence tomography angiography of macular retinal circulation in glaucoma. *Ophthalmology*.
138. LeskeMC, ConnellAM, WuSY, HymanLG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma: the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(7):918-924.
139. VenkataramanST, FlanaganJG, HudsonC. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma—a review. *Microcirculation.* 2010;17(7):568-581.
140. QuigleyHA, AddicksEM, GreenWR. Optic nerve damage in human glaucoma, III: quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1982;100 (1):135-146.
141. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(5):453-464.
142. SommerA, TielschJM, KatzJ, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans: the Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109(8):1090-1095.

143. FlammerJ,OrgülS.Opticnerveblood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17(2):267-289.
144. FlammerJ,OrgülS,CostaVP,etal.Theimpactof ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(4):359-393.
145. HwangJC,KonduruR,ZhangX,etal. Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):3020-3026.
146. FlammerJ,MozaffariehM.Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol.* 2008;43(3):317-321.
147. GherghelD,OrgülS,GugletaK,GekkievaM, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(5):597-605.
148. Stewart WC, Kolker AE, Sharpe ED, et al. Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(3):274-279.
149. Yu J, Jiang C, Wang X, et al. Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:3212-3217.
150. . Suh MH, Zangwill LM, Manalastas PI, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in glaucomatous eyes with focal lamina cribrosa defects. *Ophthalmology.* 2016;123:2309-2317.
151. Kook MS, Sung K, Kim S, et al. Study of retinal nerve fibre layer thickness in eyes with high tension glaucoma and hemifield defect. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1167-1170.
152. WangRK,AnL,FrancisP,WilsonDJ. Depth-resolved imaging of capillary networks in retina and choroid using ultrahigh sensitive optical microangiography. *Opt Lett.* 2010;35(9):1467-1469.
153. Arend O, Remky A, Cantor LB, Harris A. Altitudinal visual field asymmetry is coupled with altered retinal circulation in patients with normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1008-1012.
154. Sehi M, Goharian I, Konduru R, et al. Retinal blood flow in glaucomatous eyes with single-hemifield damage. *Ophthalmology.* 2014;121 (3):750-758.
155. Yarmohammadi, A., Zangwill, L. M., Diniz-Filho, A., Saunders, L. J., Suh, M. H., Wu, Z., ... & Weinreb, R. N. (2017). Peripapillary and Macular Vessel Density in Patients with Glaucoma and Single-Hemifield Visual Field Defect. *Ophthalmology*, 124(5), 709-719.
156. Chen, C. L., Bojikian, K. D., Wen, J. C., Zhang, Q., Xin, C., Mudumbai, R. C., ... & Wang, R. K. (2017). Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Vascular Microcirculation in Eyes With Glaucoma and Single-Hemifield Visual Field Loss. *Jama ophthalmology*, 135(5), 461-468.

Ikrame DOUMA : OCT-angiographie et glaucome : atteinte isolée d'un hémichamp visuel.

RESUME

Introduction : L'altération du flux sanguin oculaire est un facteur de risque du glaucome chronique à angle ouvert. L'OCT-Angiographie (OCT-A), méthode d'imagerie d'introduction récente, est capable d'imager en détail la microvascularisation rétinienne et papillaire in vivo.

Objectif : L'objectif de notre travail est d'évaluer la densité vasculaire péripapillaire et maculaire, des hémirétines de patients souffrant d'un glaucome chronique à angle ouvert (GPAO) avec un déficit du champ visuel confiné à un seul hémichamp, et de les comparer à des sujets sains.

Matériel et méthodes : Le calcul de la densité vasculaire était réalisé grâce à l'OCT A fonctionnant avec l'algorithme OMAG, chez des patients inclus suivant les caractéristiques de leur champ visuel, atteints sur un seul hémichamp.

Résultats : Cinquante-neuf yeux ont été inclus. Dans le groupe GPAO, la moyenne des MD était de -2,04 dB [DS 4,13]. Les yeux atteints de GPAO avaient une diminution de l'épaisseur RNFL et GCC au niveau de la rétine présentant un déficit campimétrique comparativement aux sujets sains ($p < 0,01$). En revanche, les hémirétines intactes sur le plan périmétrique ne présentaient pas de baisse significative ($p = 0,19$) de leur épaisseur RNFL. Il y avait une diminution significative ($p < 0,001$) de la densité vasculaire péripapillaire et péri maculaire au niveau des hémirétines atteintes d'un déficit du champ visuel, et des hémirétines ne présentant pas d'atteinte périmétrique comparativement aux hémirétines des sujets sains. Pour les sujets atteints de GPAO, les hémirétines atteintes sur le champ visuel avaient une diminution de leur épaisseur RNFL et GCC, de leur densité vasculaire péripapillaire et maculaire, comparativement aux hémirétines non atteintes sur le champ visuel. Concernant la densité péri papillaire, cette différence atteignait 1,8%, alors qu'elle s'élevait à 2,7% pour la densité périfovéolaire.

Conclusion : L'OCT A semble capable de détecter les lésions glaucomateuses vasculaires avant l'installation des déficits structuraux. Sa place reste à définir par des études et des cohortes plus importantes.

MOTS CLÉS : glaucome, OCT-Angiographie, champ visuel, microvascularisation rétinienne

JURY : Président : Monsieur le Pr Philippe DENIS

Membres : Monsieur le Pr Laurent KODJIKIAN
Madame le Pr Corinne DOT
Madame le Dr Rebecca SALLIT

DATE DE SOUTENANCE : Mardi 17 octobre 2017

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 16 rue de la solidarité, 69008 Lyon

EMAIL : doumaikrame@hotmail.fr