

Université de Montréal

**L'oxymétrie du nerf optique, un biomarqueur potentiel
pour le glaucome**

par Kevin Messier

École d'optométrie

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en Science de la vision

Septembre 2019

© Kevin Messier, 2019

Résumé

Le glaucome est une neuropathie optique progressive caractérisée par une perte des fibres nerveuses ganglionnaires. Cette atteinte provoque une diminution graduelle du champ visuel pouvant mener à la cécité. Cependant, le glaucome est présent chez plusieurs patients qui ne présente pas une pression intraoculaire élevée et plusieurs patients ayant une pression intraoculaire anormalement élevée ne développent pas le glaucome. Pour mieux comprendre la pathophysiologie de la maladie, plusieurs chercheurs se sont intéressés aux composantes hémodynamiques de l'œil. L'oxymétrie oculaire est représentée par plusieurs technologies commercialement disponibles qui proposent de mesurer de façon non invasive la saturation en oxygène des structures vasculaires de l'œil. Plusieurs études ont évaluées l'association entre l'état d'oxygénation des différentes structures rétinienne et le glaucome.

L'objectif de cette étude était de vérifier la répétabilité des mesures d'oxymétrie à la tête du nerf optique obtenues avec l'appareil Zilia ainsi que d'étudier l'acquisition afin de déterminer les caractéristiques nécessaires pour obtenir des résultats optimaux. De plus, cette étude a comparé la saturation en oxygène (SaO_2) mesurée sur la tête du nerf optique de sujets normaux et de personnes atteintes de glaucome. Une corrélation a aussi été faite entre les valeurs d'oxymétrie et les différentes variable affectées dans le glaucome

Ceci est une étude prospective à mesures répétées et à cas-témoins. Les participants ont été recrutés à l'Institut de l'œil des Laurentides. Les participants complétaient un examen oculo-visuel complet en plus d'une mesure de la pression artérielle et de la saturation en oxygène pulsée (SpO_2). Les valeurs de l'oxymétrie oculaire étaient obtenues avec l'appareil Zilia sur la portion temporale du nerf optique et le logiciel intégré permettait d'obtenir la valeur moyenne de l'acquisition.

Aucune différence statistiquement significative n'a été obtenue entre la moyenne des trois mesures de la SaO_2 au niveau du nerf optique. Pour la durée de l'acquisition, l'analyse des données a démontré une différence statistiquement significative entre les différentes durées sélectionnées, démontrant une différence entre les acquisitions d'une durée de 5 secondes comparativement aux autres durée d'acquisition. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la moyenne de la première mesure obtenue avant et après l'utilisation de la technique d'optimisation.

Les résultats indiquent aussi une différence significative entre les valeurs moyennes de SaO₂ mesurées à la tête du nerf optique des sujets glaucomateux comparativement aux sujets normaux. On note également une corrélation significative entre les valeurs de SaO₂ et le RNFL global obtenu avec l'OCT.

Cette étude constitue l'une des premières effectuées avec l'appareil Zilia. Les valeurs moyennes de la SaO₂ obtenues à un point précis du nerf optique acquis par l'appareil Zilia sont répétables et une acquisition de 10 secondes pourrait permettre d'obtenir une valeur adéquate. La SaO₂ mesurée par l'appareil Zilia sur la tête du nerf optique est diminuée chez les patients atteints de glaucome comparativement aux sujets sains. Il semble aussi avoir une relation entre la valeur de la SaO₂ et l'épaisseur du RNFL. Plus d'études sont nécessaires afin d'établir le rôle de cet appareil dans le diagnostic et la gestion des patients atteints de glaucome.

Mots-clés : Oxymétrie oculaire, glaucome, oxyhémoglobine, saturation en oxygène, imagerie oculaire,

Abstract

Glaucoma is a progressive optic neuropathy characterized by loss of the retinal nerve fibers layer. This disease causes a decrease in the visual field that can lead to blindness. The main risk factor for glaucoma is the increase of intraocular pressure. However, not all glaucoma patients have an elevated intraocular pressure and many patients continue to progress despite good intraocular pressure control with current therapies. Several authors have focused on the hemodynamic components of the eye. They obtained significant differences in these factors between normal and glaucoma patients. Ocular oximetry is technology that can non-invasively measure oxygen saturation of eye tissues. Several studies have verified the association between ocular oximetry and glaucoma. The Zilia device uses diffuse spectroscopic reflectance to measure oxygen saturation at a specific point.

The objective of this study was to verify the repeatability of the oximetry measurements on the head of the optic nerve obtained with the Zilia device and to study the acquisition in order to determine the characteristics necessary to obtain it optimally. Also, we measured the oxygen saturation (SaO_2) on the optic nerve of normal subjects and compared it with patients with glaucoma. Additionally, the SaO_2 was correlated with different variables affected by glaucoma.

This is a prospective repeated-measures and case-cohort study. Participants were recruited at the Laurentian Eye Institute (IOL). They completed a complete eye exam under pupil dilation including a blood pressure measurement with an automated device and the pulse oximetry was obtained by a pulse oximeter (SpO_2). The ocular oximetry measures was acquired by the Zilia imaging system on the temporal side of the optic nerve.

No statistically significant differences were observed between the average of three SaO_2 measurements at the optic nerve. For the duration of the acquisition, the data analysis showed a statistically significant difference between the 5 seconds acquisition compared to the other acquisition duration. There was no statistically significant difference between the average of the first measurement obtained before and after the use of the data optimization technique. The result showed a significant difference in the SaO_2 values between glaucomatous participants and normal. We also see a correlation statistically significantly between the SaO_2 values and the global RNFL.

This study is one of the first one done with the Zilia device. The average value of SaO₂ obtained at a specific point of the optic nerve acquired by the Zilia device are repeatable and a 10-second acquisition could provide a precise value. Also, the SaO₂ measured with the Zilia imaging system on the optic nerve is significantly lower in glaucoma patients compared to normal patients. More studies are needed to really establish the role of that device in the diagnostic and fully up of patients with glaucoma.

Keywords : Ocular oximetry, glaucoma, oxygen saturation, oxyhemoglobin

Table des matières

Résumé.....	2
Abstract.....	4
Table des matières.....	6
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures.....	11
Liste des abréviations.....	12
Remerciements.....	14
Chapitre 1 - Introduction.....	15
1.1 Anatomie et physiologie.....	15
1.1.1 Dynamique de l’humeur aqueuse.....	15
1.1.1.1 Production de l’humeur aqueuse.....	15
1.1.1.2 L’évacuation de l’humeur aqueuse.....	16
1.1.2 Angle iridocornéen et relation avec iris.....	18
Chapitre 2 - Glaucome.....	24
2.1 Définition et épidémiologie.....	24
2.2 Pathophysiologie.....	25
2.2.1 Mécanismes de glaucome à angle ouvert.....	26
2.2.2 Mécanismes de glaucome à angle fermé.....	27
2.3 Diagnostique.....	28
2.3.1 Changements anatomiques.....	28
2.3.2 Changements fonctionnels.....	29
2.4 Traitements.....	31
Chapitre 3 - Hémodynamique de l’œil.....	33
3.1 Pression de perfusion oculaire (OPP).....	33
3.2 Débit sanguin.....	33
3.3 Calibre des vaisseaux.....	34
3.4 La tomographie par cohérence optique angiographie (OCT-A).....	35
3.5 Conclusion.....	37
Chapitre 4 – Oxymétrie oculaire.....	38

4.1 Définition.....	38
4.2 Appareils disponibles	38
4.2.1 Mesures invasives.....	38
4.2.2 Mesures non invasives.....	39
4.3 Nouvel appareil : Zilia.....	40
4.4 Utilisation clinique.....	44
4.4.1 Glaucome	44
4.4.2 Autres pathologies	47
Chapitre 5 – Études antérieures.....	48
Conclusion.....	50
Article scientifique #1 : L'appareil Zilia: une nouvelle technologie pour mesurer l'oxymétrie oculaire.....	52
Résumé.....	53
Abstract	54
Introduction	55
Matériels et méthodes	58
Analyse statistique	61
Résultats	61
La répétabilité de la saturation en oxygène sur trois mesures indépendantes	61
La variation de l'écart-type de la saturation en oxygène sur trois mesures indépendantes	62
La variation de l'écart-type de la saturation en oxygène sur six mesures indépendantes	63
La différence de saturation en oxygène sur différentes durées d'acquisition	64
La comparaison de la saturation en oxygène avant et après la technique d'optimisation des données	66
Discussion	67
La répétabilité de la saturation en oxygène sur trois mesures indépendantes	67
La différence de saturation en oxygène sur différentes durées d'acquisition	69
La comparaison de la saturation en oxygène avant et après la technique d'optimisation des données	70

Conclusion.....	71
Article scientifique #2 : Comparaison de la saturation en oxygène au nerf optique chez des patients glaucomateux et normaux mesurée avec l'appareil Zilia.....	72
Résumé	73
Abstract	74
Introduction	75
Matériels et méthodes	79
Analyse statistique	81
Résultats	82
Discussion	87
Conclusion.....	90
Bibliographie	91
Annexe 1 : Tableaux de résultats bruts.....	i
Annexe 2 : Information fournie par la compagnie sur l'appareil Zilia.....	vi
Intellectual Property.....	vii
About the Company	vii
Device Summary.....	vii

Liste des tableaux

Tableau I :	Caractéristiques des participants	61
Tableau II :	ANOVA à mesures répétées pour la répétabilité des mesures	62
Tableau III :	Test Friedman (non paramétrique) pour la répétabilité des mesures.....	62
Tableau IV :	ANOVA à mesures répétées pour l'écart-type des mesures sur 3 mesures	63
Tableau V :	Test Friedman (non paramétrique) pour l'écart-type sur 3 mesures	63
Tableau VI :	ANOVA à mesures répétées pour l'écart-type des mesures sur 6 mesures	63
Tableau VII :	Test Friedman (non paramétrique) pour l'écart-type sur 6 mesures	64
Tableau VIII :	Test Friedman (non paramétrique) pour la moyenne de saturation en oxygène sur différentes durées d'acquisition.....	64
Tableau IX :	Analyse post hoc (test de Conover) pour la moyenne de saturation en oxygène selon la durée de l'acquisition.....	65
Tableau X :	Test Friedman (non paramétrique) pour l'écart-type de la moyenne de saturation en oxygène sur différentes durées d'acquisition.....	66
Tableau XI :	Comparaison de la moyenne de saturation en oxygène avant et après la technique d'optimisation (Test t de student et la somme des rangs de Wilcoxon)	67
Tableau XII :	Comparaison de l'écart-type avant et après la technique d'optimisation (Test t de student et la somme des rangs de Wilcoxon).....	67
Tableau XIII :	Valeurs obtenues sur les patients de l'étude	83
Tableau XIV :	T-test pour échantillon indépendant	84
Tableau XV :	Analyse de corrélation (Pearson et Kendall) entre les deux groupes	86
Tableau XVI :	Moyenne d'oxygénation (%) pour les trois mesures consécutives	i
Tableau XVII :	Taux d'oxygénation moyen (%) selon la durée d'acquisition.....	ii
Tableau XVIII :	Écart-type (%) de chacune des acquisitions faites	iii
Tableau XIX :	Écart-type (%) pour chaque moyenne selon la durée d'acquisition.....	iv

Tableau XX : Comparaison des moyennes de SaO2 (%) avant et après la technique
d'optimisation v

Liste des figures

Figure 1 : Déplacement de l'humeur aqueuse dans un œil normal	15
Figure 2 : Évacuation de l'humeur aqueuse	17
Figure 3 : Présentation de l'angle iridocornéen avec l'aide de l'OCT	18
Figure 4 : Les structures de l'angle iridocornéen.....	19
Figure 5 : Les fibres nerveuses ganglionnaires convergeant de chaque point de la rétine vers le NO.....	20
Figure 6 : Le rapport excavation/disque et l'anneau neuro-rétinien.....	21
Figure 7 : Anatomie du nerf optique.....	23
Figure 8 : Le bloc pupillaire.....	28
Figure 9 : Types de défauts de champ visuel associés au glaucome	31
Figure 10 : Algorithme de traitement du glaucome.....	32
Figure 11 : OCT-A du nerf optique (A: sujet normal, B: sujet glaucomateux)	37
Figure 12 : L'appareil Zilia.....	40
Figure 13 : Présentation de la technologie de l'appareil Zilia	41
Figure 14 : Graphique représentant les valeurs d OHb (%) suite à une séance de mesures en continu obtenu par l'appareil Zilia	43
Figure 15 : Exemple de présentation des valeurs d'OHb (%) suite à une séance de mesures en continu obtenu par l'appareil Zilia	43
Figure 16 : Image obtenue par l'appareil Zilia chez un patient.....	44
Figure 17 : Présentation de la technologie de l'appareil Zilia.....	57
Figure 18 : L'appareil Zilia.....	57
Figure 19 : Visualisation de l'écran lors de l'acquisition.	59
Figure 20: La représentation des données obtenues sous la forme graphique	60
Figure 21: La représentation des données obtenues lors d'une acquisition.....	60
Figure 22 : Présentation de l'appareil Zilia	77
Figure 23 : Visualisation de l'écran lors de l'acquisition	78
Figure 24 : Représentation de la technologie de l'appareil Zilia.....	78
Figure 25 : La représentation des données obtenues sous la forme graphique	81
Figure 26 : La représentation des données obtenues lors d'une acquisition	81

Liste des abréviations

ANR :	Anneau neuro-rétinien
BFO :	Biomicroscopie du fond d'œil
CERES :	Comité d'éthique de recherche en santé
CV :	Champ visuel
DBS :	Décibels
FDA :	Food and Drug Administration
GON :	Neuropathie optique glaucomateuse
HFA :	Humphrey field analyzer
HRT :	Heidelberg Retinal Tomography
IAC:	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
IOP :	Intraocular pressure
MD :	Mean defect
mmHg :	Millimètre de mercure
NO :	Nerf optique
NTG :	Glaucome normotensif
OCT:	Tomographie par cohérence optique
OCT-A:	Tomographie par cohérence optique angiographie
OPP:	Pression de perfusion oculaire
PACG :	Glaucome primaire à angles fermés
PGA :	Prostaglandines
PIO:	Pression intraoculaire
POAG :	Glaucome primaire à angles ouverts
RNFL :	Couche des fibres nerveuses de la rétine
SaO ₂ :	Saturation en oxygène
SAP :	Périmétrie standard automatisée
SITA :	Swedish Interactive Threshold Algorithm
SpO ₂ :	Saturation pulsée en oxygène
STD :	Écart-type/erreur type/erreur standard
TOP :	Tendency oriented perimeter
VF :	Visual field

“Don’t be afraid to be ambitious about your goals.

Hard work never stops.

Neither should your dreams.”

Dwayne Johnson

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, Dr Pierre Forcier, pour son temps, son aide et son support à travers les différentes étapes de ce mémoire. Malgré les temps plus difficiles, il a su être capable de me rassurer et m'encourager à persévérer pour finalement accomplir le tout. Merci de m'avoir laissé travailler à mon rythme malgré ma procrastination. Merci d'avoir lu et relu le document, d'y avoir mis tes commentaires et expériences, je ne pense pas que j'aurais été capable de faire ce projet avec quelqu'un d'autre.

Je tiens à remercier aussi les gens de la compagnie Zilia, pour m'avoir fourni l'appareil nécessaire à mon étude, mais aussi pour m'avoir fourni l'aide essentielle pour la prise de mesure ainsi que leur présence pour s'assurer du bon fonctionnement de l'appareil en tout temps. Merci à Patrick, Nicolas et Maxime pour leur soutien. Vous faites une belle équipe, ne lâchez pas, vous aller y arriver!

Je remercie aussi Lara, une étudiante en optométrie qui a consacré son été pour faire les manipulations sur les patients, même si le recrutement n'a pas été aussi facile que nous l'aurions voulu, elle était présente pour s'assurer que si nous avons besoin d'elle, elle serait disponible. Je remercie aussi Micheline Gloin qui a fait la conception des affiches pour la présentation des résultats dans différents congrès de recherche.

Finalement, j'aimerais remercier ma femme Vanessa. Celle qui a toujours cru en moi, dans ce projet qui s'est avéré plus difficile que nous avons anticipé au départ. Merci beaucoup d'avoir pensé que je réussirais même si moi-même je n'y croyais plus. Merci pour les réponses à mes questions, ton opinion, ton aide. Tu es en grande partie responsable de l'accomplissement de ce mémoire, je vais t'être pour toujours reconnaissant pour cela.

Chapitre 1 - Introduction

1.1 Anatomie et physiologie

1.1.1 Dynamique de l'humeur aqueuse

1.1.1.1 Production de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est un fluide intraoculaire vital pour la santé de l'œil. La localisation précise de la production de l'humeur aqueuse est la portion antérieure de la pars plicata, le long des extrémités des procès ciliaires. L'humeur aqueuse est dérivée du plasma sanguin et elle est obtenue par filtration. Elle est produite dans la chambre postérieure, circule autour du cristallin et finalement à travers la pupille jusqu'à la chambre antérieure (figure 1). À l'intérieur de la chambre antérieure, le gradient de température (plus froid vers la cornée et plus chaud vers l'iris) crée un courant de convection. Ces courants sont définis par le mouvement d'un fluide selon la température. L'humeur aqueuse qui remplit complètement la chambre antérieure s'élève près de l'iris et du cristallin (plus chaud) et elle descend à mesure qu'elle s'approche de la cornée (plus froid). Ce mouvement peut être visualisé par les cliniciens occasionnellement s'il y a la présence de cellules inflammatoires dans la chambre antérieure.

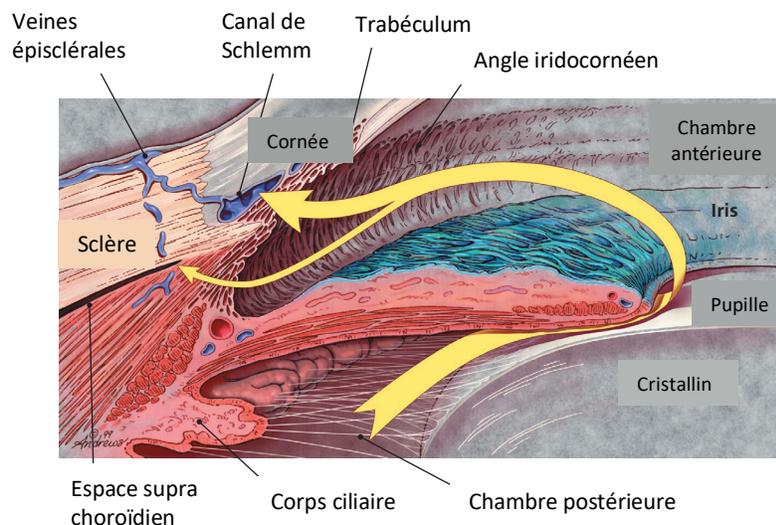


Figure 1 : Déplacement de l'humeur aqueuse dans un œil normal¹ (adapté de Gupta D, Chen PP. *Glaucoma*. Vol. 93; 2016. www.aafp.org/afp)

Les fonctions de l'humeur aqueuse sont le maintien de la pression intraoculaire (PIO), apporter les nutriments ainsi que d'évacuer les déchets métaboliques de la cornée, du cristallin et du trabéculum. Elle offre aussi un milieu transparent et sans couleur pour le système optique de l'œil.

Le taux de production de l'humeur aqueuse varie selon les études. Il serait environ trois microlitres/min le matin, 2,4 microlitres/min l'après-midi et diminuerait à 1,5 microlitre/min la nuit.² Les mécanismes qui contrôlent la variation diurne de la production de l'humeur aqueuse ne sont pas complètement élucidés. Plusieurs éléments ou conditions sont impliqués dans la production de l'humeur aqueuse tels que le diabète, la dystrophie myotonique, l'inflammation, le décollement choroïdien et le décollement de la rétine. Les patients normaux, les patients avec un glaucome normotensif et les patients avec hypertension oculaire ont démontré un taux de production de l'humeur aqueuse semblable.^{3,4} Les patients avec un syndrome de dispersion pigmentaire ont un taux légèrement plus élevé. Cette hausse dans la production d'humeur aqueuse pourrait cependant être le résultat d'une chambre antérieure ayant un volume plus grand.⁵ Les patients atteints de glaucome primaire à angles ouverts ont un taux de production plus grand durant la nuit comparativement aux sujets normaux.⁶

1.1.1.2 L'évacuation de l'humeur aqueuse

La majeure partie de l'humeur aqueuse est évacuée de l'œil par un système composé du trabéculum, du canal de Schlemm, des canaux collecteurs et des veines épisclérales et conjonctivales. Cette voie d'évacuation est souvent appelée la voie conventionnelle ou la voie trabéculaire. Dans la voie non conventionnelle ou uvéosclérale, l'humeur aqueuse quitte la chambre antérieure en passant par la racine de l'iris, entre les fibres du muscle ciliaire et par la suite, à travers des tissus suprachoroïdo-scléraux (figure 2).

Le mouvement de l'humeur aqueuse vers les veines épisclérales se fait par un gradient de pression. Un autre facteur qui contribue à la PIO est la pression dans les veines épisclérales. Nous savons que pour chaque millimètre de mercure d'augmentation dans les veines épisclérales, nous retrouvons la même augmentation au niveau de la PIO. La pression normale dans les veines épisclérales varie entre 8 et 11 mmHg selon la technique d'évaluation.

En général, la voie trabéculaire évacue entre 70-95% de l'humeur aqueuse. Les mécanismes impliqués dans la résistance de l'évacuation de l'humeur aqueuse sont complexes et ils ne sont pas complètement compris. Le lieu exact et la nature de la résistance sont incertains. Une étude a démontré qu'une incision sur 360 degrés à l'intérieur du trabéculum éliminait seulement 75% de la résistance.^{7,8} La résistance résiduelle semble se produire au niveau des canaux intra-scléaux.

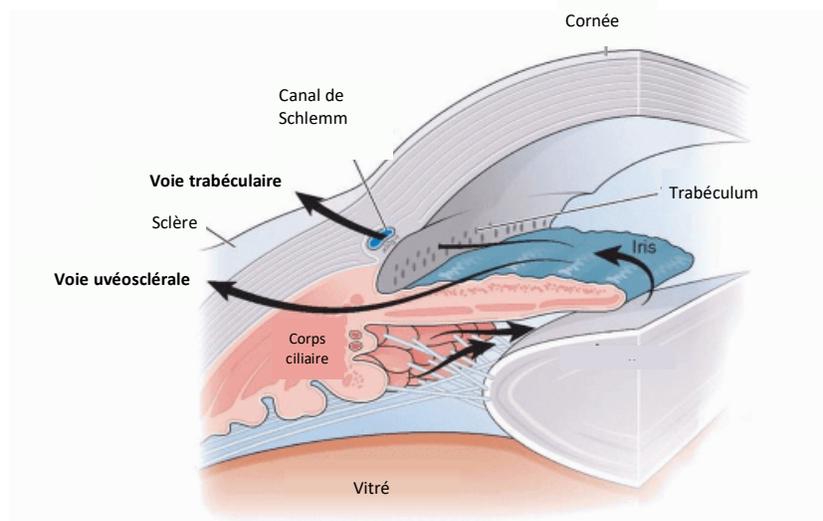


Figure 2 : Évacuation de l'humeur aqueuse (adapté de <https://entokey.com/anatomy-of-the-aqueous-outflow-pathways/>)

Plus d'études sont nécessaires pour comprendre les mécanismes de la résistance associés à la voie uvéosclérale. En général, le taux d'évacuation est relativement constant sauf lors de l'utilisation de médicament topique pour le modifier. L'évacuation est réduite par l'utilisation des agents miotiques et augmentée par les analogues des prostaglandines, bien que les deux agents puissent être utilisés ensemble pour le contrôle de la PIO. Chez les humains, l'efficacité de la voie uvéosclérale semble diminuée avec l'âge.⁹ Une explication potentielle consiste à l'épaississement des fibres élastiques dans les muscles ciliaires.

Il y a beaucoup d'évidence que la diminution de la PIO constitue une façon efficace pour réduire la progression du glaucome. Les études fondamentales ont démontré que la PIO est le résultat d'une interaction complexe d'éléments dans la dynamique de l'humeur aqueuse.

1.1.2 Angle iridocornéen et relation avec iris

La gonioscopie est la technique utilisée en clinique pour examiner les structures de l'angle iridocornéen. Dans la gestion des patients glaucomateux, cette technique est requise afin d'établir le type de glaucome ainsi que de planifier la bonne thérapie pour le patient.

En débutant par la racine de l'iris et en se dirigeant vers la cornée, les structures suivantes peuvent être identifiées par la gonioscopie chez un adulte ayant un angle normal : le corps ciliaire, l'éperon scléral, le trabéculum, et la ligne de Schwalbe (figure 4). La forme de l'iris peut aussi être définie. L'iris peut être convexe, plat ou concave. En ayant un iris convexe, les structures de l'angle iridocornéen sont plus difficilement accessibles par l'humeur aqueuse (figure 3).

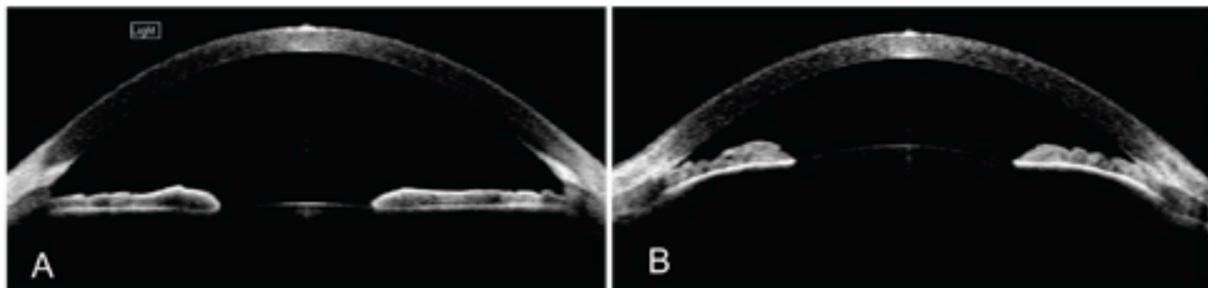


Figure 3 : Présentation de l'angle iridocornéen avec l'aide de l'OCT : A représente un angle ouvert avec un iris plat, B représente un angle iridocornéen étroit avec un iris de forme convexe. (source : <https://www.reviewofophthalmology.com/article/making-the-most-of-anterior-segment-oct>)

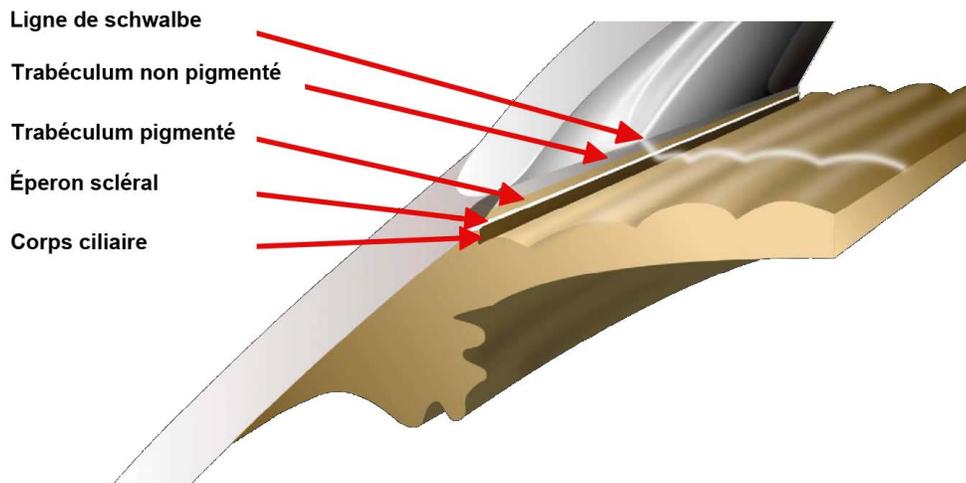


Figure 4 : Les structures de l'angle iridocornéen

1.1.3 Nerf optique

1.1.3.1 Anatomie

La tête du nerf optique (NO) est composée des fibres nerveuses provenant de la couche des cellules ganglionnaires de la rétine. Ces fibres convergent de tous les points du fond de l'œil vers la tête du nerf optique (figure 5). À sa surface, les axones dévient afin de sortir du globe par un canal fenestré de la sclère appelé la lame criblée. Le diamètre du NO est caractéristique pour chaque individu, passant de 1,18 mm à 2,86 mm selon les études.¹⁰ Le diamètre du NO significativement plus grand juste derrière la sclère où les neurones acquièrent une gaine de myéline. La tête du NO est aussi le lieu d'entrée et de sortie des vaisseaux sanguins rétinien. À travers toutes les structures du NO, une architecture de vaisseaux capillaires est aussi présente.

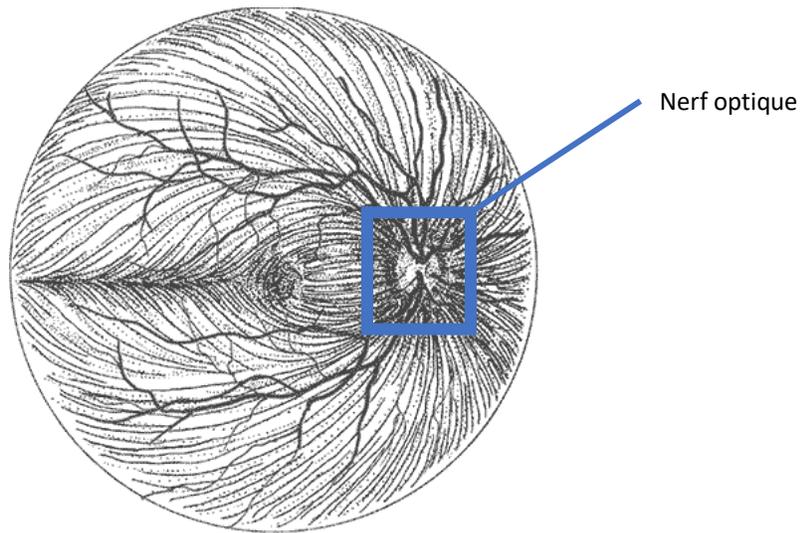


Figure 5 : Les fibres nerveuses ganglionnaires convergeant de chaque point de la rétine vers le NO (adapté de <http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/tutorials/poag/index.htm>)

L'apparence ophtalmoscopique de la tête du NO est un ovale vertical bien que beaucoup de variations anatomiques physiologiques soient possibles. La portion centrale du disque contient une dépression appelée l'excavation. Cette portion de la tête du NO représente un endroit avec une absence partielle ou complète d'axones et se reconnaît par un changement de couleur comparativement à l'anneau neuro-rétinien. Il est aussi possible d'apercevoir la lame criblée à l'intérieur de l'excavation. L'anneau neuro-rétinien (ANR) représente le tissu entre l'excavation et les rebords du disque (figure 6). Cette région représente les axones des cellules ganglionnaires et elle est normalement de couleur orange rosée à cause des capillaires sous-jacents qui y sont associés. Même si la localisation et la couleur de l'excavation sont habituellement stables, il est possible d'observer des changements, avec l'aide de la caméra de fond d'œil et de la tomographie par cohérence optique (OCT), lors de processus pathologiques. Traditionnellement, la notation du NO se fait en décrivant le rapport excavation/disque dans le méridien horizontal et vertical. Cependant, ce sont les changements au niveau de l'anneau neuro-rétinien qui sont responsables des changements au niveau de l'excavation. Le rapport

d'excavation/disque est une mesure indirecte de l'anneau neuro-rétinien. Ce rapport peut porter à confusion à cause des variations physiologiques dans l'apparence de la tête du NO.^{11,12}

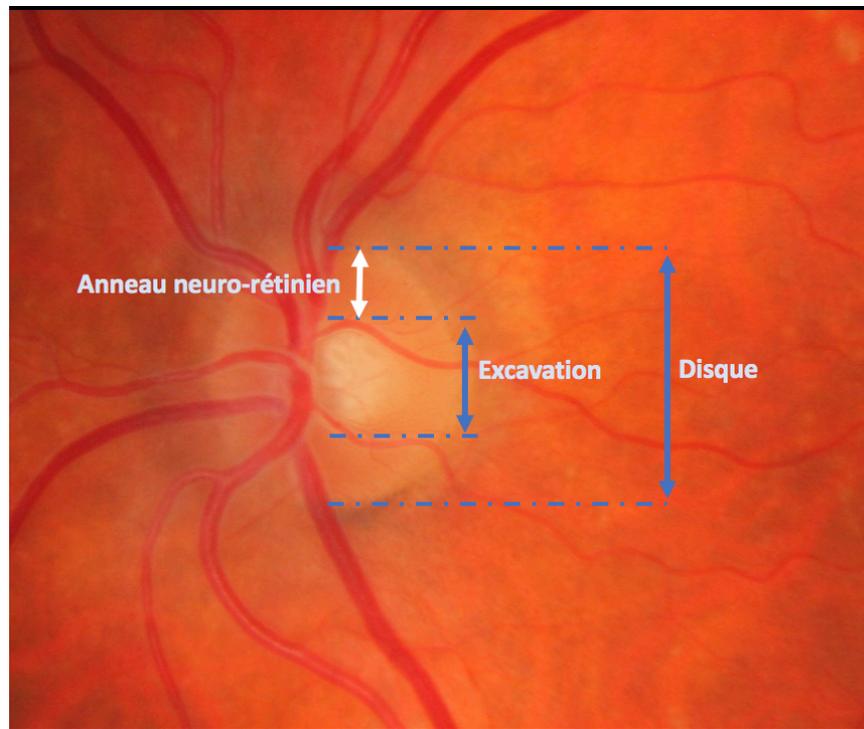


Figure 6 : Le rapport excavation/disque et l'anneau neuro-rétinien

1.1.3.2 La vascularisation du NO

Les artères ciliaires postérieures courtes sont la principale source d'approvisionnement en sang du NO, à l'exception de la couche des fibres nerveuses qui est approvisionnée par la circulation rétinienne.

La vascularisation du nerf optique se divise en quatre sections (figure 7) :

La couche des fibres nerveuses superficielles : Cette région est principalement vascularisée par des artéioles provenant de l'artère centrale de la rétine qui s'anastomose avec les vaisseaux de la région prélaminaire.

La région prélaminaire et laminaire : Ces régions sont principalement approvisionnées par les artères ciliaires postérieures courtes qui forme une anastomose circulaire autour du nerf au

niveau de la sclère nommé le cercle de Zinn-Haller.¹³ Des branches provenant de ce cercle pénètre le nerf optique et approvisionne la région prélaminaire et laminaire.

La région rétro laminaire : Elle est nourrie par des branches de l'artère centrale de la rétine et par la circulation choroïdienne provenant des artères postérieures courtes. L'artère centrale de la rétine fournit des branches provenant du centre vers la périphérie. Les artères ciliaires postérieures courtes médiales et latérales s'anastomosent pour former un cercle elliptique autour du NO.

Le drainage veineux de la tête du NO provient presque exclusivement de la veine centrale de la rétine.¹³ Une petite partie du drainage se fait par la circulation choroïdienne.¹⁴

Même si les capillaires à la tête du NO proviennent de la circulation choroïdienne, les caractéristiques des capillaires ressemblent plus à ceux de la rétine. Ces caractéristiques incluent des jonctions serrées, des péricytes abondants et un endothélium non fenestré. Ces capillaires ne fuient pas lors de l'angiographie à la fluorescéine démontrant le concept que le NO est une prolongation du système nerveux central.

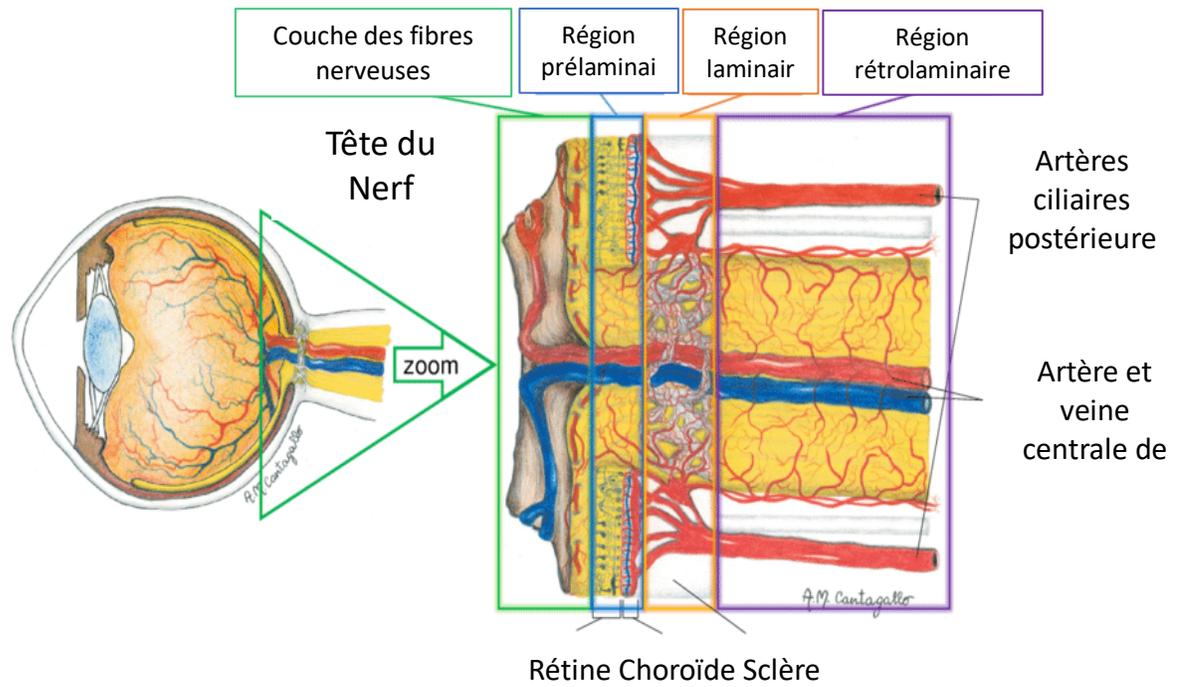


Figure 7 : Anatomie du nerf optique (adapté de https://www.researchgate.net/figure/Anatomy-and-vascular-supply-of-the-optic-nerve-head-ONH-The-ONH-includes-the_fig9_315694657)

Chapitre 2 - Glaucome

2.1 Définition et épidémiologie

Le glaucome est une neuropathie optique caractérisée par des changements structurels spécifiques au nerf optique et des changements fonctionnels caractéristiques (perte de la sensibilité à la lumière en rétine périphérique) détectés par les techniques de champ visuel. L'augmentation de la PIO est reconnue comme un facteur de risque important, mais n'est pas obligatoire dans la définition de la maladie.¹⁵

Le glaucome est la deuxième cause de cécité irréversible mondiale.¹⁶ En effet, il est estimé que 63,3 millions de personnes étaient atteintes en 2013 augmentant à 76 millions en 2020.¹⁷ De plus, il est estimé que ce nombre pourrait augmenter jusqu'à 111,8 millions de personnes en 2040.¹⁷

Le glaucome primaire à angles ouverts (POAG) est plus fréquent chez les Africains que chez les Européens ou les Asiatiques. Aux États-Unis, la prévalence de POAG est de 4 ou 5 fois plus haute chez les Africains-Américains que les Européens-Américains.¹⁵ Le taux de prévalence le plus élevé pour le POAG se retrouve chez la population noires des Caraïbes.^{18,19} Le glaucome à angle fermé (PACG) est plus commun chez les asiatiques que chez les européens ou africains. En Amérique du nord, le taux de prévalence le plus élevé de PACG se retrouve cependant chez les Inuits (entre 2,1 et 5,5% de la population après 40 ans).²⁰⁻²²

L'incidence du glaucome varie selon les études. En effet, dans une étude ayant majoritairement des participants caucasiens à Melbourne, en Australie, l'incidence de POAG sur une période de 5 ans était de 0,5%.²³ Dans une autre étude faite aux Barbades, cette même incidence était de 4,4% sur 9 ans ou 0,5% par année.²⁴ Cependant, il y avait une différence dans l'ethnicité des participants entre les deux études. Nous savons que l'incidence de POAG n'est pas la même selon la race. Néanmoins, dans les deux études, l'incidence augmentait avec l'âge. Basée sur un modèle mathématique qui permet d'obtenir l'incidence à partir de la prévalence, la probabilité de développer le glaucome aux États-Unis chez les Caucasiens est de 4,2% comparativement à 10,3% chez les personnes de race noires.²⁵

2.2 Pathophysiologie

Le glaucome constitue un groupe de neuropathies caractérisé par une dégénérescence progressive des cellules ganglionnaires rétiniennes.²⁶ Ces cellules font partie du système nerveux central où le corps cellulaire se trouve dans la rétine interne et leur axone au niveau du nerf optique. La dégénérescence de ces cellules résulte en une atrophie des neurones, ce qui produit un agrandissement progressif de l'excavation du nerf optique et une perte du champ visuelle associée.²⁶ La pathophysiologie de la maladie n'est toujours pas complètement comprise et les facteurs contribuant à la progression de la maladie font toujours l'objet de recherche.²⁷

Même si le mécanisme exact impliquant la maladie n'est pas complètement élucidé, il est admis que l'augmentation de la PIO est un facteur de risque associé avec le développement du glaucome. L'équilibre entre la sécrétion de l'humeur aqueuse par le corps ciliaire et le drainage par les deux différentes voies d'évacuation, la voie trabéculaire et la voie uvéosclérale, détermine la PIO. En effet, l'augmentation de la PIO peut causer un stress mécanique sur les structures postérieures de l'œil tel que la lame criblée et les structures adjacentes.²⁸ La sclère est perforée à la lame criblée pour laisser sortir les fibres nerveuses. La lame criblée est donc le point le plus sensible aux déformations de l'œil. Ce stress causé par la PIO peut causer une compression, une déformation ou un remodelage de la lame criblée ayant comme conséquence, un dommage mécanique aux axones et une perturbation du transport axonal.^{29,30} De plus, il est évoqué qu'une dérégulation mitochondriale est présente dans les cellules ganglionnaires et les astrocytes. Par conséquent, une demande énergétique élevée serait difficile à obtenir lors des stress causés par une augmentation de la PIO.³¹

Cependant, ce n'est pas tous les patients glaucomateux qui ont une PIO élevée. Selon différentes études, entre 32 % et 50 % des patients atteints de glaucome ont une PIO inférieure à 21-22 mmHg.³²⁻³⁴ Il est donc possible que les mécanismes d'action impliqués dans le glaucome soient multiples et peuvent impliquer une composante vasculaire, structurelle, métabolique ou auto-immune. Pour ces raisons, dans les dernières années, les laboratoires de recherche en pharmacologie ont ciblé leurs études sur des molécules non seulement pour diminuer la PIO, mais aussi pour protéger le nerf optique potentiellement vulnérable.³⁵

La théorie vasculaire est l'une des principales théories afin d'élucider la pathogenèse de la neuropathie optique dans le glaucome normotensif (NTG). Des facteurs de risques vasculaires systémiques et oculaires comme la migraine, le syndrome de Raynaud, la dérégulation primaire vasculaire, la rigidité artérielle périphérique, une haute ou basse pression systolique ou diastolique et une réduction de la pression de perfusion ont été associés avec le NTG.³⁶ Ces conditions réduisent le débit sanguin dans les artères postérieures et dans l'artère centrale de la rétine, réduisant du même coup la vascularisation des différentes régions du NO. Cette réduction provoque un dommage par l'ischémie chronique ou un dommage par la reperfusion.³⁶

2.2.1 Mécanismes de glaucome à angle ouvert

Les mécanismes pour le glaucome à angle ouvert impliquent que le trabéculum postérieur est visible à la gonioscopie. Les éléments obstruant l'évacuation de l'humeur aqueuse se retrouvent donc dans le trabéculum du côté de la chambre antérieure (mécanismes prétrabéculaires), dans le trabéculum (mécanismes trabéculaires) ou distant du trabéculum, c'est-à-dire dans le canal de Schlemm ou plus loin dans le système d'évacuation (mécanismes post-trabéculaires).

Voici quelques exemples de glaucomes pour chacun des mécanismes mentionnés au paragraphe précédent. Tous ces mécanismes auront comme conséquence de réduire l'évacuation de l'humeur aqueuse et par conséquent, augmenter la mesure de la PIO.

Dans les mécanismes prétrabéculaires, une membrane translucide traverse l'angle iridocornéen menant ainsi à une obstruction de l'évacuation de l'humeur aqueuse. Cette membrane peut être de nature fibrovasculaire, inflammatoire ou une membrane de tissu connectif.

Dans les mécanismes trabéculaires, l'obstruction se produit dans le trabéculum. Le glaucome à angle ouvert est inclus dans cette catégorie même si le mécanisme d'obstruction n'est pas précisément compris. Cette catégorie inclut aussi le glaucome pigmentaire, pseudoexfoliatif, inflammatoire, phacolityque ou induit par les stéroïdes.

Dans les mécanismes post-trabéculaires, l'obstruction de l'évacuation peut être due à une obstruction dans le canal de Schlemm ou la plupart du temps, à une augmentation de pression des veines épisclérales, comme dans le cas du syndrome de Sturge-Weber.

2.2.2 Mécanismes de glaucome à angle fermé

Les mécanismes associés au glaucome à angles fermés impliquent une situation où la périphérie de l'iris vient s'apposer au trabéculum ou à la cornée périphérique. La périphérie de l'iris peut être tirée (mécanismes antérieurs) ou poussée (mécanismes postérieurs) vers le trabéculum (voir figure 4 précédemment).

Dans les mécanismes antérieurs, un tissu anormal comble l'angle iridocornéen et se contracte éventuellement pour tirer la périphérie de l'iris vers les structures de l'angle. Les membranes fibrovasculaires et les précipités inflammatoires sont des exemples de tissus anormaux pouvant tirer l'iris vers le trabéculum.

Dans les mécanismes postérieurs, une pression se bâtit derrière l'iris, le cristallin ou le vitré, poussant du même coup l'iris vers les structures de l'angle iridocornéen. Cette situation peut se produire avec ou sans un bloc pupillaire. Ce dernier est défini par l'apposition fonctionnelle entre la zone péripupillaire de l'iris et du cristallin. Cette apposition augmente la résistance dans le passage de l'humeur aqueuse entre la chambre postérieure et antérieure, créant ainsi une pression dans la chambre postérieure qui pousse la périphérie de l'iris vers l'angle iridocornéen (figure 8). Cette apposition fonctionnelle peut être due à une configuration anatomique génétique. Elle peut aussi être obtenue par un mouvement antérieur du cristallin (cataracte importante ou une subluxation). Dans d'autres cas, le bloc pupillaire peut être obtenu par une synéchie postérieure, c'est-à-dire une adhérence entre l'iris et le cristallin, qui est habituellement associée avec une inflammation de la chambre antérieure. Dans les mécanismes postérieurs sans bloc pupillaire, il est possible d'avoir une pression qui se bâtit dans la portion postérieure de l'œil qui pousse le diaphragme cristallin-iris ou vitré-iris vers l'avant (glaucome malin, iris en plateau, tumeurs intraoculaires ou kyste de l'iris ou du corps ciliaire).

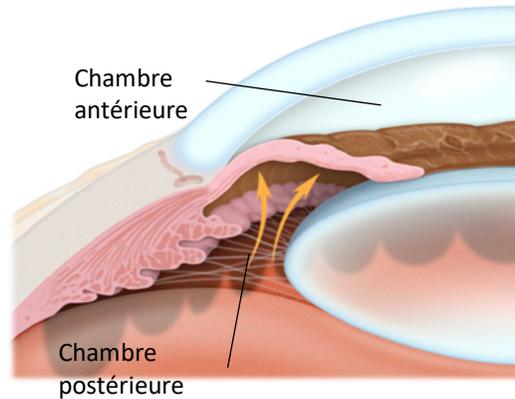


Figure 8 : Le bloc pupillaire (adapté de <http://westcoastglaucoma.com/km/images/C09.jpg>)

2.3 Diagnostique

Le diagnostic du glaucome est caractérisé par des changements dans l'anatomie du nerf optique ainsi que dans sa fonction.

2.3.1 Changements anatomiques

L'ophtalmoscopie directe et la biomicroscopie de fond d'œil (BFO) sont les techniques les plus utilisées pour faire l'évaluation visuelle de la tête du NO. L'imagerie oculaire telle que la photographie rétinienne permet aussi faire une appréciation des structures de la tête du NO.

La neuropathie optique glaucomateuse est caractérisée par un dommage aux axones des cellules ganglionnaires. Cliniquement, cette atrophie est visualisée en observant un élargissement de l'excavation, ce qui correspond à un amincissement de l'anneau neuro-rétinien.³⁷ Lorsque l'amincissement est focalisé, le terme encoche est utilisé. Il est aussi démontré que le dommage aux axones survient principalement dans les cadrans supérieurs et inférieurs du nerf optique, ce qui induit une élongation verticale de l'excavation.³⁸ Les pores de la lame criblée sont plus grands dans les quadrants supérieurs et inférieurs comparativement aux quadrants nasaux et temporaux, ce qui offrirait moins de support structurel lors d'un changement de PIO ou vasculaire.³⁸ Une augmentation de la profondeur de l'excavation est aussi visible chez les patients glaucomateux ce qui facilite la visualisation des pores de la lame criblée.

La vascularisation présente aussi des modifications caractéristiques du glaucome. En effet, il est possible d'apercevoir une nasalisation des vaisseaux sanguins rétiniens à la tête du nerf optique.

De plus, avec la réduction de l'épaisseur de l'anneau rétinien, les vaisseaux sanguins peuvent avoir l'air de flotter au-dessus de l'excavation. Cette manifestation est appelée vaisseau circumlinéaire.

La présence d'une hémorragie en flammèche localisée sur ou près de la tête du nerf optique (hémorragie de Drance) est caractéristique du glaucome. La forme de cette hémorragie est généralement en flammèche, mais peut aussi se présenter en tâche. Elle se retrouve habituellement dans le quadrant inférotemporal et sa présence est un signe de progression de la maladie. La visualisation d'une hémorragie de Drance précède habituellement la perte des fibres nerveuses et le défaut de champ visuel chez certains patients et elle fortement associé au glaucome normotensif.³⁹

Une diminution dans le temps de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaire (RNFL) démontre une progression de la maladie. Il n'est cependant pas possible d'évaluer cliniquement un changement dans cette épaisseur sans l'aide de techniques d'imageries spécialisées.⁴⁰ Lors des dernières années, plusieurs technologies ont été utilisées pour mesurer quantitativement et objectivement la topographie du nerf optique ainsi que l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires.⁴¹

2.3.2 Changements fonctionnels

La périmétrie standard automatisée (SAP) est le test fonctionnel le plus utilisé pour l'évaluation clinique du glaucome. Cette technique consiste en la projection d'une lumière blanche à l'intérieur d'une coupole éclairée uniformément. Le patient fixe une cible centrale et appui sur un témoin lorsqu'il aperçoit le stimulus. Le SAP est disponible sur plusieurs appareils, mais les plus répandus sont le *Humphrey Field Analyser* (HFA) et le périmètre Octopus.

Le périmètre Humphrey est le test le plus souvent utilisé dans les investigations cliniques. Les stratégies les plus souvent utilisées testent le champ visuel dans la région centrale de 10, 24 ou 30 degrés.⁴² Cette technique automatisée permet de déterminer le seuil de détection du stimulus à différents endroits du champ visuel. La plus récente stratégie du Humphrey se nomme le *Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA). Cette dernière est utilisée pour réduire la durée du test sans toutefois affecter la précision. Elle consiste à utiliser de l'information se

trouvant dans une base de données normative afin de déterminer le seuil plus rapidement.⁴² Cette stratégie possède une sensibilité de 98% et une spécificité de 96% en comparaison avec la stratégie standard.⁴³

Plus récemment, une autre stratégie rapide a été développée, la périmétrie orientée par la tendance (TOP), pour les périmètres Octopus. La stratégie TOP mesure chaque localisation dans le champ visuel et extrapole l'information aux points environnants. Cette stratégie utilise un algorithme mathématique pour mesurer le seuil en utilisant une technique en 5 étapes. Cette technique a été démontré comme équivalente à la stratégie SITA utilisée avec le périmètre Humphrey dans le diagnostic du glaucome.^{44,45}

La SAP a cependant des limitations en ce qui concerne sa capacité à faire un diagnostic précoce et évaluer la progression de la maladie. En effet, il a été démontré qu'une perte de 25-50% des fibres nerveuses ganglionnaires peut passer inaperçue avec cette technique.⁴⁶ De plus, la grande variabilité des résultats inter individus occasionne une plus grande difficulté dans l'interprétation des données.⁴⁷

Les défauts de champ visuel associé au glaucome peuvent être non-spécifique. Cependant, ils correspondent à l'orientation des axones des cellules ganglionnaires à l'intérieur de la couche des fibres nerveuses de la rétine. Les différents types de défauts de champs de vision chez les patients glaucomateux sont les suivants (figure 9) :

1. Saut nasal
2. Défaut temporal en pointe
3. Défaut arciforme
4. Défaut supérieur para central (défaut à 10 degrés)
5. Défaut para central supérieur menaçant la fixation
6. Défaut supérieur arciforme avec une percée périphérique
7. Défaut en tunnel avec épargne temporal
8. Perte complète du champ

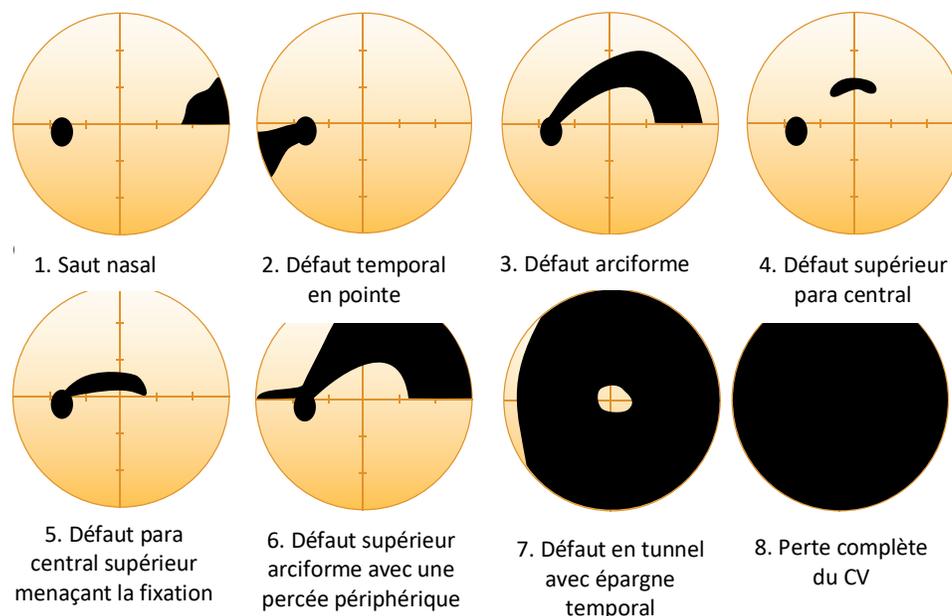


Figure 9 : Types de défauts de champ visuel associés au glaucome (adapté de *Visual field testing for glaucoma - a practical guide*)⁴⁸

2.4 Traitements

L'objectif du traitement actuel pour le glaucome est de maintenir de la fonction visuelle et de la qualité de vie du patient et ce le plus longtemps possible.⁴⁹ Pour ce faire, il a été démontré que le maintien d'une PIO basse ralentissait la progression de la maladie.⁵⁰ Les méthodes traditionnelles pour réduire la PIO consiste à diminuer la production d'humeur aqueuse ou d'augmenter son évacuation via la voie uvéosclérale ou la voie trabéculaire. Il est possible d'obtenir ce résultat par l'utilisation de médicament topique, oral ou intraveineux, par des procédures au laser ou par chirurgie oculaire. Cependant, le glaucome chez plusieurs patients continue de progresser bien que la PIO soit diminuée de façon efficace par ces traitements.

Plusieurs classes de médicaments topiques sont disponibles pour faire diminuer la PIO et chacune de ces classes agit différemment sur la dynamique de l'humeur aqueuse. En effet, certaines gouttes réduisent la production d'humeur aqueuse tandis que d'autres augmentent l'évacuation. Finalement, il est possible d'utiliser une combinaison des différents médicaments afin d'obtenir le meilleur contrôle possible de la PIO.

Algorithme de traitement du glaucome

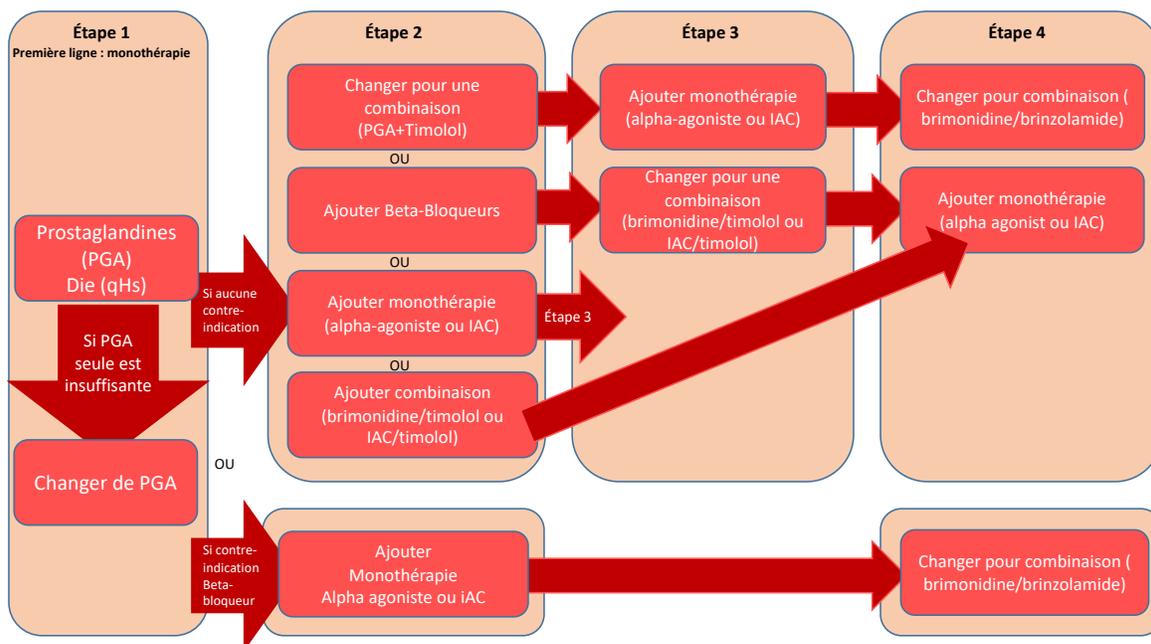


Figure 10 : Algorithme de traitement du glaucome⁵¹,

https://opto.ca/sites/default/files/resources/documents/cjo_glaucoma_lores.pdf,

adapté par Kevin Messier

Chapitre 3 - Hémodynamique de l'œil

3.1 Pression de perfusion oculaire (OPP)

La pression de perfusion oculaire est définie comme la différence entre la pression artérielle et la pression intraoculaire, qui est considérée comme le substitut à la pression veineuse. Puisque la pression artérielle peut être obtenue de différentes façons, il est important de distinguer la systole, la diastole et la pression de perfusion moyenne. La OPP peut être obtenue par l'expression mathématique suivante :

$$OPP = 2/3(\text{Diastole} + 1/3(\text{Systole} - \text{Diastole})) - IOP^{52}$$

Tiré de : Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings

Une faible OPP peut donc être le résultat d'une faible pression sanguine ou d'une PIO élevée. Le maintien de la pression de perfusion oculaire dépend d'un processus de régulation complexe qui balance la pression sanguine et la PIO pour assurer l'irrigation des tissus. Il survient une perfusion anormale lorsque ce processus est altéré, ce qui pourrait être la cause sous-jacente pour la progression du glaucome.⁵²

Une faible pression de perfusion a été associée avec le glaucome à angle ouvert dans plusieurs études.⁵³⁻⁵⁶ De plus, selon une étude longitudinale, une basse OPP était associée avec un risque presque 3 fois plus élevée de développer un glaucome à angle ouvert.⁵⁶ Aussi, il est démontré que chez les patients avec une faible pression de perfusion, le glaucome progressent plus rapidement que ceux dont l'OPP est normale.⁵⁷

3.2 Débit sanguin

Le débit sanguin oculaire est défini par la quantité de sang circulant dans les vaisseaux sanguins de l'œil pendant un moment donné. La rétine est l'un des tissus les plus métaboliquement actif du corps et demande un apport sanguin important pour apporter les nutriments ainsi qu'évacuer les déchets métaboliques.⁵⁸ La rétine reçoit son approvisionnement sanguin de la circulation

sanguine choroïdienne pour la partie externe de la rétine et de la circulation rétinienne pour la partie interne de la rétine (telle que décrit dans le chapitre 1.1.3.2).⁵⁹

Plusieurs techniques sont disponibles pour mesurer le débit sanguin des structures oculaires. Cependant, aucune de ces techniques ne peut évaluer le débit dans toutes les structures anatomiques de l'œil. En effet, chaque technique mesure le débit sanguin dans des zones spécifiques de la rétine ou du NO. Le flow sanguin pulsatile mesure le débit sanguin de la choroïde,^{60,61} le *Color Doppler imaging* mesure la circulation vasculaire rétrobulbaire,⁶² le *Scanning laser doppler flowmeter* mesure le débit dans les différentes couches de la tête du nerf optique et la circulation vasculaire rétinienne^{62,63} et la tomographie par cohérence optique angiographie produit une carte de façon non invasive de la micro vascularisation (voir section 3.4).⁵⁸

Comprendre la physiologie du débit sanguins oculaire est très important pour comprendre la pathophysiologie de plusieurs pathologies tel que la rétinopathie diabétique, la dégénérescence maculaire lié à l'âge, le glaucome et plusieurs autres.⁵⁸ En effet, plusieurs études ont démontré une diminution dans le flow sanguin mesuré par le *Scanning laser doppler flowmeter* à la tête du nerf optique et dans la région péripapillaire chez les patients atteints de glaucome.⁶⁴⁻⁶⁷ D'autres études ont aussi démontré une augmentation du flow sanguin après avoir initié un traitement pour le glaucome⁶⁸ ou après avoir subi une trabéculéctomie.⁶⁹ Cependant, les patients atteints d'hypertension oculaire sans glaucome ne semblent pas avoir d'atteinte au niveau du débit sanguin, ni de changement suite aux traitements pour réduire la PIO. Les auteurs mentionnent donc que la capacité d'autorégulation du flot sanguin peut être déficiente chez les patients glaucomeux contrairement aux patients atteints d'hypertension oculaire seulement.⁶⁸ L'autorégulation du flot sanguin oculaire permet de garder le flot sanguin relativement constant, augmentant seulement si la demande métabolique de l'œil augmente.⁵⁹

3.3 Calibre des vaisseaux

À travers les études s'intéressant à la théorie vasculaire du glaucome, plusieurs ont démontré qu'un rétrécissement du calibre des vaisseaux sanguins rétiniens est associé avec le POAG et le NTG.⁷⁰⁻⁷³ Une étude a établi une différence dans le calibre des vaisseaux chez des patients ayant

un glaucome asymétrique, le diamètre des vaisseaux étant réduits dans l'œil avec le glaucome le plus avancé.⁷⁴ Cependant, d'autres études n'ont pas obtenues les mêmes associations.^{75,76} Une autre étude n'a démontré aucune différence dans le calibre des vaisseaux entre les deux hémichamps chez une population de patients atteints de POAG et de NTG ayant un défaut de champ visuel altitudinal.⁷⁷ Les auteurs mentionnent donc que le calibre des vaisseaux n'est peut-être pas une cause du développement ou de la progression du glaucome.⁷⁷ Même si plusieurs études ont investigué le calibre des vaisseaux sanguins rétiniens, artérioles ou veinules, chez des patients atteints de POAG ou de NTG, il reste incertain si un rétrécissement de ces vaisseaux est impliqué dans la pathophysiologie de la maladie ou est le résultat secondaire de l'atrophie des fibres nerveuses rétiniennes.⁷⁸ Il est aussi soulevé que la médication hypotensive contre le glaucome utilisée par les participants pourrait influencer le diamètre mesuré dans ces études.⁷⁹

Il n'est pas démontré que les traitements pour le glaucome ont un effet sur la dilatation des vaisseaux sanguins rétiniens. Ceci est sans doute attribuable aux différentes méthodologies et design des différentes études.⁷⁸ L'utilisation des bêtabloqueurs a établi un rétrécissement des artères chez des patients normaux⁸⁰ tandis que d'autres auteurs ont trouvé l'effet contraire.^{81,82} Le latanoprost a aussi été étudié démontrant aucun effet sur les patients normaux⁸³ ou glaucomateux⁸⁴ mais ayant un effet contractant chez les patients diabétiques de type 1.⁸³ Une autre étude n'a décelé aucun effet d'aucune goutte disponible commercialement sur la vascularisation rétinienne.⁸⁵ L'implication du calibre des vaisseaux sanguins rétiniens dans la pathophysiologie du glaucome reste incertaine et plus d'études sont nécessaires afin de confirmer une potentielle association.

3.4 La tomographie par cohérence optique angiographie (OCT-A)

L'OCT-A a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2015.⁸⁶ Cette technique est une adaptation de l'OCT. Elle permet d'obtenir de l'information sur la structure du tissu rétinien, mais aussi sur la fonction et possiblement le métabolisme de la rétine.⁸⁷ Avec cet appareil, il est possible d'obtenir une mesure quantitative de la microvascularisation de la rétine et de la choroïde de façon non invasive.⁸⁸ Les images sont le résultat de la variabilité de la réflexion de la lumière sur le tissu rétinien. Puisque l'intensité et la phase de la lumière réfléchie varient selon le mouvement intrinsèque du tissu, les images obtenues par l'OCT-A

sont des images de type mouvement-contraste. Ces images sont fiables, de haute résolution et obtenue sans injection de produit de contraste.⁸⁷ L'OCT-A a été très utile pour comprendre la physiologie de l'anatomie vasculaire qui n'était pas possible avant compte tenu du caractère invasif de l'angiographie à la fluorescéine et des artéfacts de fixation obtenue sur l'analyse des tissus post-mortem.⁸⁷

Les études incluant l'OCT-A et le glaucome ont démontré une réduction de la perfusion à la tête du nerf optique, de la rétine péripapillaire et même au niveau de la macula. Ces données supportent l'utilisation de l'OCT-A comme outil additionnel pour la détection précoce et la gestion des patients diagnostiqués de glaucome. Cependant, il n'est toujours pas compris si la réduction de la perfusion est le résultat de la perte des cellules ganglionnaires et de leur axone ou que cette réduction était la cause de la perte des cellules. Plusieurs études transversales sont présentement en cours afin de déterminer le potentiel de l'OCT-A pour permettre de mieux comprendre la pathophysiologie vasculaire de certains types de glaucomes.⁸⁷

L'OCT-A a aussi été utilisé dans plusieurs études pour comprendre d'autres pathologies rétiniennes et du nerf optique tel que la rétinopathie diabétique,⁸⁹⁻⁹³ les occlusions veineuses,⁹⁴⁻⁹⁶ les occlusions artérielles,⁹⁷ les neuropathies optique non glaucomateuse,⁹⁸⁻¹⁰⁰ la dégénérescence maculaire,¹⁰¹⁻¹⁰⁶ les uvéites¹⁰⁷⁻¹¹⁰ et les télangiectasies maculaire de type 2.¹¹¹⁻

113

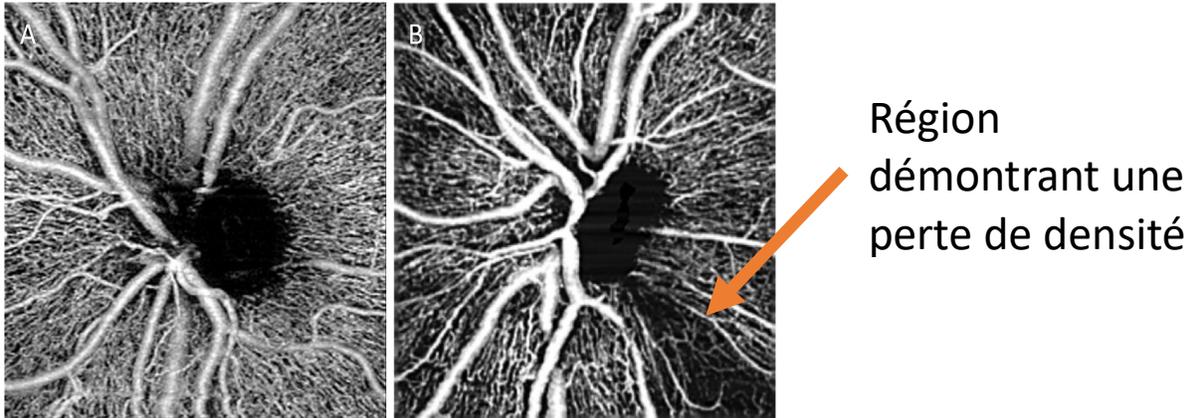


Figure 11 : OCT-A du nerf optique (A: sujet normal, B: sujet glaucomateux)⁸⁷ (adaptation de Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, *et al.* Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. Prog Retin Eye Res. 2017)

3.5 Conclusion

En révisant les différents paramètres hémodynamiques de l'œil et leurs implications dans le glaucome, nous constatons que la composante vasculaire joue un rôle important dans le diagnostic et l'évolution de cette pathologie. De plus, considérant que la PIO n'est pas le seul facteur responsable de la progression de la maladie, l'intégration de la mesure des facteurs hémodynamiques dans l'évaluation du patient glaucomateux pourrait donner de l'information supplémentaire pour la détection des patients à risque et pourrait même influencer l'algorithme de traitement si nous pouvions connaître l'influence de ces traitements sur ces mêmes facteurs.

Chapitre 4 – Oxymétrie oculaire

4.1 Définition

L'oxymétrie oculaire est un concept d'imagerie relativement nouveau et non invasif qui permet de mesurer la saturation en oxygène (SaO_2) dans les tissus oculaires. Cette mesure pourrait servir de marqueur métabolique pour les différents tissus intraoculaires.¹¹⁴ De plus, elle permet de mieux comprendre la physiologie normale de l'œil ainsi que celle de plusieurs pathologies oculaires et systémiques.

4.2 Appareils disponibles

4.2.1 Mesures invasives

La plupart des connaissances que nous avons sur l'oxymétrie rétinienne proviennent d'études utilisant des sondes placées sur la rétine ou même pénétrant la rétine. Généralement, il y a deux types de sondes : les électrodes polarographiques sensibles à l'oxygène et les sondes qui contiennent un colorant répondant à l'oxygène.

La technique utilisant les électrodes polarographiques est basée sur une réaction électrochimique, qui nécessite l'oxygène comme substrat. Une différence de potentiel polarisant est appliquée entre les deux électrodes et le taux de réaction obtenu est en fonction de la concentration d'oxygène dissous. Par calcul et déduction, il est possible d'obtenir la concentration en oxygène.¹¹⁵

L'autre technique habituellement observée utilise des électrodes contenant un colorant sensible à l'oxygène. Le colorant est excité par une lumière d'une certaine longueur d'onde et réémet une lumière d'une longueur d'onde différente. La lumière réémise est affectée par la concentration en oxygène. Par conséquent, en détectant la nouvelle longueur d'onde, nous pouvons en déduire le contenu en oxygène.¹¹⁵

Ces deux types d'électrodes peuvent être utilisées dans le vitré des patients pour mesurer la concentration d'oxygène au-dessus de la rétine ou du nerf optique. Les mesures obtenues dans l'espace pré-rétinien représentent principalement l'oxygénation de la portion interne de la rétine.

Une technique moins invasive consiste à injecter un colorant sensible à l'oxygène dans la circulation sanguine. Via cette circulation, le colorant peut se rendre à la rétine et à la choroïde. Les deux structures sont ensuite illuminées d'une lumière d'une longueur d'onde définie et elles vont réfléchir une lumière dont les caractéristiques spectrales sont différentes. En analysant la longueur d'onde de la lumière réfléchie, il est possible d'obtenir la concentration en oxygène.^{115,116}

Malheureusement, le colorant utilisé n'est pas sécuritaire pour l'utilisation chez les humains. Les sondes sensibles à l'oxygène ont été utilisées dans plusieurs études chez les humains, mais leur utilisation était limitée au patient qui devait subir une vitrectomie. Les techniques invasives ont surtout été utilisées chez le modèle animal et ont permis d'obtenir de l'information sur les mécanismes qui contrôlent l'oxygénation de la rétine et de la choroïde saines ainsi que dans les occlusions veineuses et la rétinopathie diabétique.¹¹⁵

4.2.2 Mesures non invasives

Les deux systèmes présentement disponibles en clinique pour la mesure de la SaO₂ sont l'oxymètre rétinien Oxymap T1 (Oxymap, Islande) et le système Vesselmap (RVA, Imedos System UG, Allemagne).

Bien que les deux systèmes varient légèrement, la structure de base consiste en une caméra de fond d'œil sur laquelle est attaché un séparateur d'image. Ce séparateur contient un miroir qui divise le faisceau de la caméra en faisceaux plus fins selon la longueur d'onde de la lumière et est finalement raffiné par des filtres. L'appareil permet aussi de prendre une photographie du fond d'œil. L'analyse de ces images a été démontrée efficace pour estimer l'oxygénation sanguine lorsque la comparaison se fait à deux longueurs d'onde spécifiques, c'est-à-dire 600 et 570 nm. La longueur d'onde 600 nm correspond à l'absorption maximale pour l'oxyhémoglobine tandis que la longueur d'onde 570 nm est insensible aux variations de concentration de l'oxyhémoglobine. Par conséquent, le logiciel permet d'identifier les vaisseaux

sanguins et par un algorithme mathématique, il est possible de déterminer la SaO₂ à l'intérieur de ces vaisseaux sanguins.¹¹⁴ L'appareil permet donc d'obtenir la saturation en oxygène dans les artères et les veines. Cependant, il est possible de faire la différence entre les valeurs de la saturation en oxygène entre l'artère et la veine alimentant une zone spécifique de la rétine. Cela permet d'estimer la consommation d'oxygène du tissu de cette zone.

Plusieurs études ont utilisé le système Oxymap pour étudier les mécanismes d'oxygénation de la rétine. Cependant, la validité des résultats est contradictoire dans la littérature.¹¹⁷⁻¹¹⁹ En effet, O'Connell *et al.* ont indiqué une variabilité dans les mesures de la saturation en oxygène dans les vaisseaux sanguins rétiniens entre les différentes sessions mais aussi à l'intérieur de la même session.¹¹⁸ Le Vesselmap semble ne pas soulever autant de questionnement sur la fiabilité. En effet, des études mentionnent une bonne reproductibilité des mesures obtenues avec cet appareil.^{120,121}

4.3 Nouvel appareil : Zilia

À notre connaissance, aucune étude n'a utilisé l'appareil Zilia dans un contexte d'étude clinique et une seule publication a été diffusée concernant cette technologie.¹²²



Figure 12 : L'appareil Zilia (image fournie par la compagnie Zilia, adaptée par Kevin Messier)

L'appareil est composé de trois sections principales qui regroupent les différentes composantes nécessaires pour l'acquisition spectroscopique (la mentonnière et l'appui-front, la base incluant un écran tactile et la tête optique, voir figure 12).

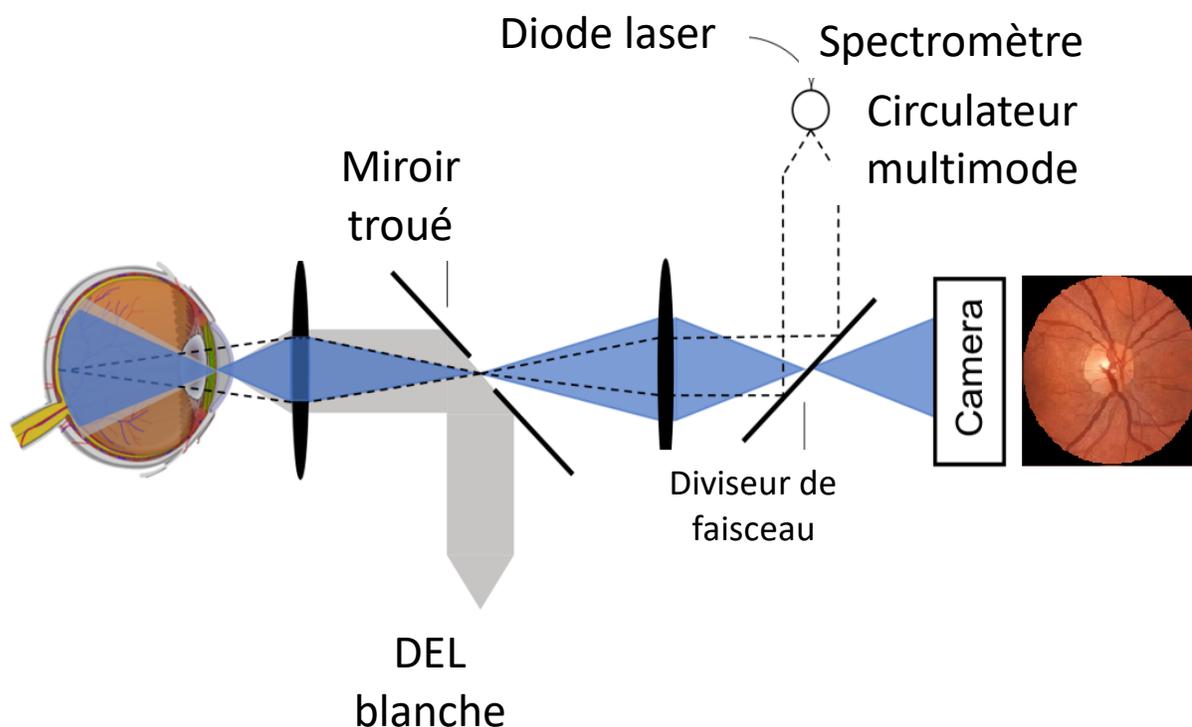


Figure 13 : Présentation de la technologie de l'appareil Zilia

La méthode utilisée pour mesurer la SaO₂ est la réflectance rétinienne diffuse. Cette dernière utilise l'analyse spectrale de la lumière qui a été réfléchiée ou diffusée d'une zone spécifique du tissu rétinien. Une fois que l'information spectrale est acquise, elle est transformée en spectre d'absorbance en utilisant une référence complètement réfléchissante. L'absorbance est obtenue en faisant le logarithme du rapport entre le spectre de référence et le spectre à analyser. En résolvant les conditions de Karush-Kuhn-Tucker pour les moindres carrés non négatifs, nous obtenons la contribution de chaque composante présente dans le spectre d'absorbance, ce qui permet d'obtenir la proportion d'oxyhémoglobine.

L'instrument illumine le fond de l'œil à l'aide d'une lumière blanche. Une partie de cette lumière est utilisée pour l'imagerie du fond de l'œil, et une partie de celle-ci est utilisée pour faire

l'analyse spectrale. Cette dernière s'effectue à partir de la lumière réfléchiée et diffusée dans une région spécifiée par l'utilisateur. L'oxymétrie du dispositif repose sur l'absorption de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine en fonction de la longueur d'onde qui circule dans une région ciblée du fond de l'œil, d'un diamètre de 200 μm (appelée région d'acquisition spectrale ou ROSA, figure 16).

La région d'intérêt est illuminée premièrement avec une diode laser utilisant exactement le même chemin optique que la lumière collectée par le spectromètre via un circulateur multimode (fibre optique multimode bidirectionnelle non réciproque) qui émet et reçoit la lumière de façon séquentielle. Parallèlement, un miroir troué associé avec une lumière blanche D.E.L. éclaire le fond d'œil pour permettre une bonne visualisation des structures rétinienne. Finalement, la région d'intérêt et l'image du fond d'œil sont superposées afin de bien voir l'endroit dont la lumière est collecté et analysé par le spectrophotomètre (figure 13).

L'appareil Zilia utilise plusieurs longueur comparativement aux autres oxymètres sur le marché. Cette fonction permet d'obtenir des mesures plus robustes mais permet aussi d'améliorer la séparation entre l'absorption de l'hémoglobine et des atténuations suite à la présence de parasites optiques (effet de dispersion, réflexion de lumière et l'absorption des autres chromophores présent dans l'œil). De plus, cette technique permet d'obtenir des valeurs de saturation en oxygène dans les lits capillaires du tissus et non seulement dans les vaisseaux sanguins larges.¹²²

Les données obtenues par l'appareil consistent en une vidéo dont la durée est déterminée par l'expérimentateur. L'instrument enregistre des données environ toutes les secondes et elles sont présentées sous forme de graphique (Figure 14) ou de tableau (Table view). Les données sont analysées par le logiciel intégré et permettent d'obtenir la moyenne, l'écart-type, la valeur maximale, médiane et minimale lors de chaque période d'acquisition (Figure 15). De plus, le logiciel permet de retirer des mesures de son analyse au besoin et réajuste automatiquement les données numériques obtenues. Pour permettre une bonne qualité d'image, l'acquisition doit se faire en ayant préalablement dilaté les pupilles du patient. La procédure entière est nommée oxymétrie tissulaire et elle est souvent utilisée dans les essais cliniques sur la peau. Le principe de la réflectance spectrophotométrique diffuse est bien connu et accepté et l'ingéniosité optique

de l'instrument permet d'en faire l'acquisition à l'intérieur de l'œil.

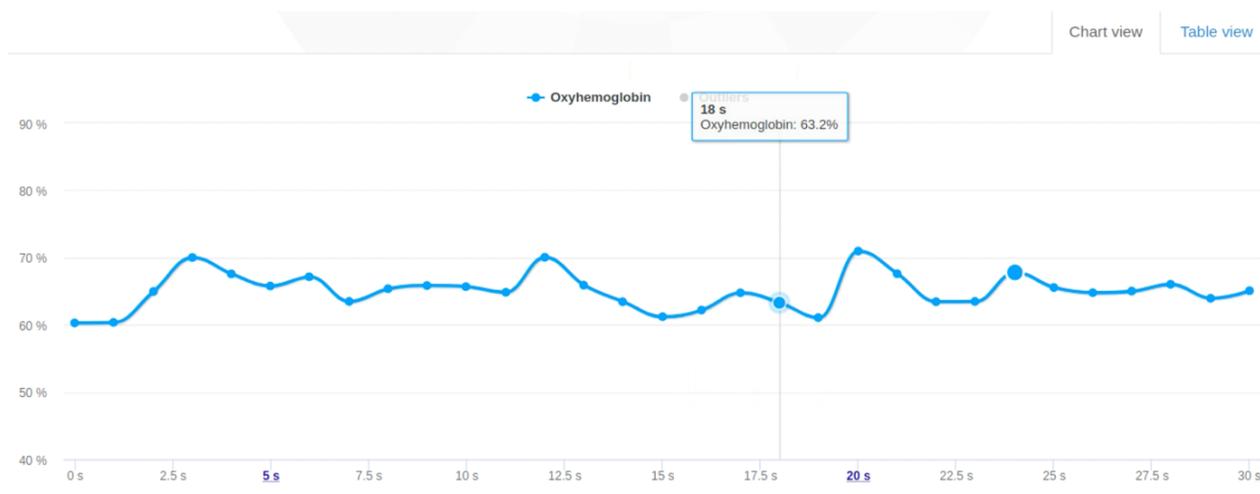


Figure 14 : Graphique représentant les valeurs d OHb (%) suite à une séance de mesures en continu obtenu par l'appareil Zilia (obtenu à partir du logiciel de l'appareil)

	Max	Median	Min	Mean	Std
Ohb	71.6%	65.1%	60.3%	65.1	2.6

Figure 15 : Exemple de présentation des valeurs d'OHb (%) suite à une séance de mesures en continu obtenu par l'appareil Zilia (obtenu à partir du logiciel de l'appareil)

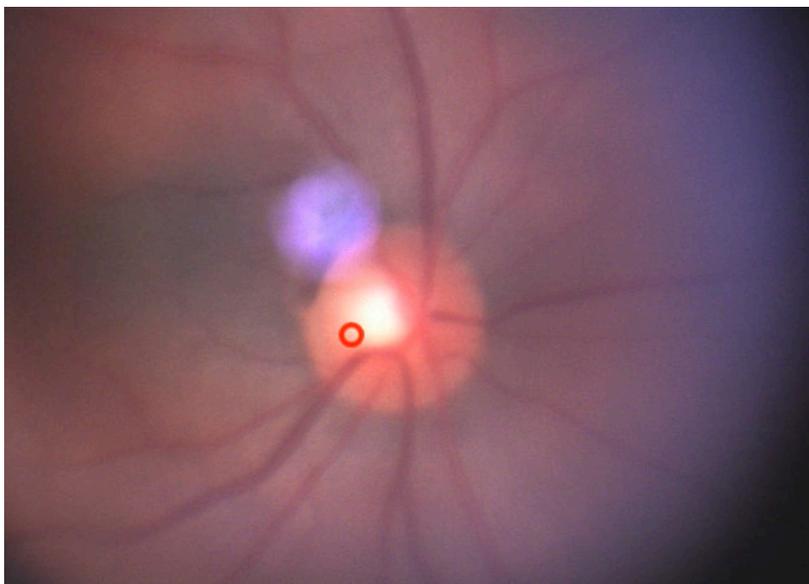


Figure 16 : Image obtenue par l'appareil Zilia chez un patient. Le cercle rouge représente la région d'intérêt. La tâche violet représente un artéfact optique généré par l'appareil et ne fait pas parti de l'analyse.

4.4 Utilisation clinique

4.4.1 Glaucome

Il est bien connu que la pression intraoculaire n'est pas le seul mécanisme responsable de la progression du glaucome. En effet, plusieurs facteurs de risques vasculaires ont été identifiés tels que les migraines, le phénomène de Raynaud ou l'apnée du sommeil.¹²³ L'oxymétrie rétinienne pourrait donc s'avérer un outil pertinent pour identifier les patients à risque de glaucome.

En 2006, Michelson et Scibor ont comparé la SaO₂ dans les artérioles et les veinules des patients glaucomateux et les sujets normaux en utilisant un prototype de spectromètre-imageur. Ils ont observé une diminution significative de la SaO₂ dans les artérioles des sujets atteints de glaucome normotensif, mais ces résultats ne se sont pas reproduits chez les patients atteints de glaucome primaire à angles ouverts. Les auteurs mentionnent que les valeurs d'oxymétrie sont réduites significativement avec l'augmentation de la sévérité de la maladie déterminée par l'apparence de l'anneau neuro-rétinien, mais pas selon l'atteinte du champ visuel.¹²⁴

En 2008, Ito *et al.* ont utilisé le *Retinal Cube* (système d'images spectrales rétinienne utilisant la transformation de Fourier) pour analyser la SaO₂ du tissu juxtapapillaire d'une population de patients atteints de glaucome et de patients normaux. Cet appareil permet de mesurer cette saturation à tous les points à l'intérieur d'une image de 35 degrés de fond d'œil. Ils ont observé que chez les patients atteints de NTG, les quadrants supérieurs et nasaux présentaient des valeurs significativement inférieures en ce qui concerne la SaO₂ comparativement aux sujets normaux ou atteints de POAG. Dans le quadrant inférotemporal, les deux groupes de patients glaucomateux présentaient un niveau inférieur de la SaO₂ comparativement aux sujets normaux. Les auteurs mentionnent donc que la mesure de l'oxymétrie au niveau oculaire peut être utilisée dans la gestion des patients atteints de glaucome.¹²⁵

Plus tard, Olafsdottir *et al.* ont aussi mesuré l'oxymétrie chez des sujets glaucomateux et des sujets normaux d'âges comparables. Ils ont obtenu des taux de SaO₂ plus élevés dans les veinules et une diminution dans la différence entre la SaO₂ des artérioles et des veinules (différence artérioveineuse) pour les patients ayant un glaucome avancé seulement (basé sur le champ visuel). Les patients avec un glaucome léger ne démontraient pas de différence en comparaison avec les sujets normaux.¹²⁶ Les auteurs mentionnent que le manque de consommation en oxygène serait plus le résultat de l'atrophie des cellules et non la cause initiale de la maladie.¹²⁶ Ces résultats ont aussi été obtenus par Ramm en 2014. Elle a aussi observé une augmentation de la SaO₂ dans les veinules des patients glaucomateux comparativement à une population de sujets sains. Cette dernière a utilisé le RVA pour obtenir ces résultats.¹²⁷

Vandewalle *et al.* ont obtenus les mêmes résultats en 2014. Ces derniers ont réussi à corréler une augmentation de la SaO₂ dans les veinules des patients glaucomateux ayant un défaut sévère du champ visuel, mais aussi ceux qui avaient une atteinte importante de l'anneau neuro-rétinien. Les mesures anatomiques étaient obtenues par le *Heidelberg Retinal Tomography* (HRT) et confirme la théorie que la perte de tissus est responsable pour le manque de consommation en oxygène chez les patients atteints de glaucome sévère.¹²⁸ Par contre, Hammer *et al.* ont aussi testé la corrélation entre l'oxymétrie et la perte de l'épaisseur des cellules ganglionnaires rétinienne en utilisant l'OCT. Ces derniers ont observé une absence de corrélation entre l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses RNFL et la SaO₂ dans les veinules. Ils mentionnent

donc qu'il pourrait être possible que cette augmentation d'oxygène dans les veinules ne soit pas le résultat d'un manque de consommation en oxygène secondaire aux tissus atrophiés. Ils évoquent la possibilité qu'une altération primaire dans le flot sanguin et dans l'approvisionnement en oxygène puisse être une cause possible du glaucome.¹²⁹

Cheng *et al.* se sont intéressés à l'oxymétrie rétinienne et aux différents types de glaucome. En effet, ils ont comparé la SaO₂ des artérioles et des veinules chez une population de patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert, de glaucome primaire à angle fermé et de glaucome normotensif. Ces derniers ont obtenu des résultats différents des études antérieures. Ils ont observé une augmentation de la SaO₂ dans les artérioles, et ce seulement chez les patients atteints de PACG. Les auteurs mentionnent que cette augmentation pourrait être le résultat d'une demande métabolique plus élevée chez les patients atteints de ce type de glaucome.¹³⁰

Plus récemment, afin que les résultats ne soient pas influencés par des facteurs externes pouvant influencer l'oxymétrie oculaire, Shimazaki *et al.* ont mesuré la SaO₂ chez des patients glaucomateux ayant une différence importante dans la sévérité du champ visuel entre les deux hémichamps du même œil (plus de 10 dbs). Ils ont constaté eux aussi que la SaO₂ dans les veinules était plus élevée dans l'hémichamp le plus atteint par le glaucome comparativement à l'autre hémichamp. Ces résultats ne se sont cependant pas reproduits chez les patients ayant une faible différence de sévérité entre les deux hémichamps (moins de 5 dbs). Ils confirment eux aussi par ces observations que le manque de consommation en oxygène est le résultat de la perte de tissus et non pas la cause initiale de la mort cellulaire.¹³¹ Ces résultats n'ont cependant pas été reproduits par Yap *et al.* en 2017. En utilisant l'oxymètre Oxymap, ces derniers ont obtenu une légère augmentation de la SaO₂ dans les veinules, mais pas statistiquement significative pour les patients atteints de NTG et de PACG. Les auteurs mentionnent que cette différence dans les résultats pourrait être dû au fait que la différence de sévérité entre les deux hémichamps n'était pas suffisamment grande ou que la pigmentation du fond d'œil des patients observés aurait pu avoir une influence sur les résultats (patients asiatiques).¹³²

En 2018, Shimazaki *et al.* ont encore une fois comparé la SaO₂ dans les vaisseaux sanguins chez une population de patients atteints de POAG et de NTG entre l'hémichamp inférieur et supérieur. Ils ont classé la population en deux groupes, ceux qui ont une faible différence dans

le champ visuel (moins de 5 dbs) et ceux qui ont une grande différence (plus de 10 dbs). Pour le groupe ayant une grande différence, la SaO₂ dans les veinules était supérieure dans l'hémichamp le plus affecté pour les patients atteints de POAG et de NTG. Ils ont aussi remarqué une différence entre les deux hémichamps pour le groupe de faible différence, mais seulement pour les patients atteints de NTG.¹²³

4.4.2 Autres pathologies

Il a été démontré que l'oxymétrie rétinienne est affectée dans plusieurs pathologies rétiniennes vasculaires tels que la rétinopathie diabétique,¹³³⁻¹³⁸ les occlusions veineuses¹³⁹⁻¹⁴² et la dégénérescence maculaire liée à l'âge.¹⁴³ Elle serait aussi impliquée dans d'autres maladies de la rétine comme la rétinite pigmentaire,¹⁴⁴⁻¹⁴⁹ la chorioretinopathie centrale séreuse¹⁵⁰ ainsi que la myopie pathologique.¹⁵¹ L'état d'oxygénation des structures rétiniennes est aussi modifié dans des maladies systémiques comme par exemple la maladie d'alzheimer,¹⁵² la sclérose en plaques¹⁵³ et la maladie pulmonaire obstructive chronique.¹⁵⁴ Les mesures d'oxygénation pourront donc servir de biomarqueurs importants dans le diagnostic de plusieurs pathologies oculaires et systémiques.

Chapitre 5 – Études antérieures

La réflectance spectroscopique diffuse est une technologie qui a déjà été utilisée dans le passé dans le cadre d'études cliniques. Contrairement aux autres études mentionnées précédemment, la réflectance spectroscopique diffuse permet l'analyse en un point défini dans le tissu humain et non dans les vaisseaux sanguins.

En 2010, Hammade *et al.* ont testé les mécanismes d'oxygénation sanguine de l'œil en corrélation avec le système respiratoire. Ils ont démontré que les valeurs de SaO₂ sur la tête du NO chez les non-fumeurs diminueaient significativement en situation d'hypoxie. Cependant, ces résultats ne se reproduisaient pas chez les fumeurs. Ils ont aussi testé les mêmes sujets en situation d'hyperoxie et ils ont observé une augmentation de la SaO₂ chez les deux groupes (fumeurs et non-fumeurs) comparativement à la situation normale. Il n'y avait pas de différence dans les valeurs d'oxymétrie avant et après la consommation d'une cigarette.¹⁵⁵

Hillal *et al.* ont mesuré les variations de la SaO₂ en fonction du cycle menstruel chez la femme. Les auteurs ont testé chez 6 femmes et 4 hommes l'oxymétrie à la tête du nerf optique lors de 15 séances sur une période de 5 semaines afin de vérifier la variation des valeurs d'oxygénation durant tout le cycle menstruel. Les résultats ont démontré qu'il n'y avait pas de variation significative selon le stade menstruel des sujets lors de cette étude.¹⁵⁶

Diaconu et Tran ont vérifié l'oxygénation chez 35 patients sains ainsi que 8 patients glaucomateux à trois endroits différents à la tête du nerf optique. Ils ont observé que la saturation en oxygène ne variait pas selon l'endroit de la mesure sur le NO, soit en temporal, inféro-temporal ou en supérotemporal. Ils ont cependant observé que la variabilité des mesures était inférieure lorsqu'elles étaient prises en temporal. Ils n'ont pas observé de différence dans la SaO₂ entre les sujets sains et les sujets glaucomateux.¹⁵⁷ Les auteurs mentionnent cependant que le faible nombre de patients glaucomateux dans l'étude aurait pu influencer les résultats non significatifs.

Plus récemment, Lamothe *et al.* ont testé l'effet de la caféine sur l'oxygénation du sang dans les structures capillaires du nerf optique chez une population de patients sains en utilisant aussi la

spectroscopie par réflectance diffuse. Les auteurs ont mesuré la SaO₂ à six reprises après la consommation d'un comprimé de 200mg de caféine, à un intervalle de 15 minutes. Ils ont observé une diminution dans la SaO₂ à la tête du NO de 9,2% avec un effet maximal de cette diminution 45 minutes après l'ingestion. Ils ont aussi observé une augmentation de la PIO de 12,4%, 90 minutes après l'ingestion.

Conclusion

Le glaucome est une maladie du nerf optique caractérisé par une perte de fibres nerveuses des cellules ganglionnaires menant à une diminution du champ visuel périphérique. Cette maladie est progressive et irréversible, d'où l'importance de poser un diagnostic rapidement et utiliser des traitements efficaces pour ralentir la progression de la maladie. La prévalence de la maladie est en hausse et plusieurs millions de personnes en seront atteints dans les années à venir.

Le facteur de risque principal du glaucome est l'augmentation de la pression intraoculaire. Cette dernière est le résultat de l'équilibre entre la production de l'humeur aqueuse et son évacuation. L'évacuation de l'humeur aqueuse se fait via la voie trabéculaire ou uvéosclérale et l'anatomie oculaire joue un rôle important dans son fonctionnement. Bien que la pression intraoculaire soit un élément important de la pathologie, plusieurs patients développent le glaucome malgré une PIO dans les valeurs normales ou continuent de progresser malgré un bon contrôle de la PIO avec les thérapies actuelles. Les traitements disponibles actuellement visent seulement à diminuer la PIO. Cela nous démontre donc que la pathophysiologie de la maladie ne peut être expliquée exclusivement que par les facteurs mécaniques.

Plusieurs études ont fait des associations entre le glaucome et plusieurs facteurs hémodynamiques de l'œil et les auteurs ont remarqué des différences significatives entre les sujets normaux et les sujets glaucomateux. Il devient donc important de considérer ces facteurs dans l'évaluation des patients à risque de glaucome. Cependant, peu d'études ont mesuré l'effet des traitements actuels pour le glaucome sur ces facteurs hémodynamiques. L'oxymétrie oculaire est une technique d'imagerie qui permet d'obtenir la saturation en oxygène dans les tissus oculaires. Bien que cette technique était invasive dans le passé, il est maintenant possible d'obtenir ces valeurs de façon non invasive avec l'aide d'appareil utilisant la lumière pour la prise de mesure. Cependant, la fiabilité des mesures obtenues par certains appareils a soulevé des questionnements.

L'appareil Zilia est une technique d'imagerie nouvelle qui permet d'obtenir la saturation en oxygène du tissu oculaire à un point précis. Bien que cette technologie fût utilisée dans le passé

lors de plusieurs projets de recherche étudiants, aucune étude n'a été publiée utilisant la version développée pour son utilisation clinique. Par conséquent, considérant les incertitudes de certains appareils mesurant l'oxymétrie, il serait très pertinent de s'assurer de la répétabilité des mesures. Par la suite, considérant l'importance des facteurs vasculaires dans la pathophysiologie du glaucome, il serait intéressant de comparer les valeurs d'oxymétrie à la tête du nerf optique chez une population de patients glaucomateux et de patients sains afin de déterminer si une différence significative existe entre les deux.

L'oxymétrie oculaire pourrait donc permettre de mieux comprendre la pathophysiologie de plusieurs pathologies oculaires. Plus d'études sont cependant nécessaires afin de vraiment comprendre l'implication de cette mesure dans la progression des maladies oculaires ainsi que dans le traitement de ces maladies.

Article scientifique #1 : L'appareil Zilia: une nouvelle technologie pour mesurer l'oxymétrie oculaire.

Résumé

Objectif : L'objectif de cette étude est de vérifier la répétabilité des mesures d'oxymétrie à la tête du nerf optique obtenues avec l'appareil Zilia ainsi que d'étudier l'acquisition afin de déterminer les caractéristiques nécessaires pour obtenir des résultats de façon optimale.

Matériel et méthode : Ceci est une étude prospective à mesures répétées incluant 17 participants. Ces derniers ont été recrutés à l'Institut de l'œil des Laurentides. Les participants complétaient un examen oculo-visuel complet sous dilatation pupillaire. Trois acquisitions de saturation en oxygène (SaO₂) d'une durée minimale de 30 secondes étaient obtenues avec l'appareil Zilia sur la portion temporelle du nerf optique (NO) et le logiciel intégré permettait d'obtenir la valeur moyenne de l'acquisition totale ainsi que la moyenne à certaines durées déterminées (M5, M10, M15, M20, M25 et M30). Le logiciel permet aussi de retirer les données aberrantes de l'analyse. Cette technique est définie comme la technique d'optimisation des données.

Résultats : Aucune différence statistiquement significative n'a été obtenue entre la moyenne des trois mesures de la SaO₂ au niveau du nerf optique, $F(2, 32) = 0,116$, $p = .891$. Pour la durée de l'acquisition, l'analyse des données a démontré une différence statistiquement significative entre les différentes durées sélectionnées, $W=0,984$, $p=0,015$. Les analyses post hoc ont démontré une différence statistiquement significative entre les valeurs M5 et M10 (T-stat = 2,052, $p= 0,043$), M5 et M15 (T-stat= 2,932, $p= 0,004$), M5 et M20 (T-stat = 2,932, $p= 0,004$), M5 et M25 (T-stat = 3,518, $p<0,001$) et M5 et M30 (T-stat = 2,932, $p= 0,004$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la moyenne de la première mesure obtenue avant et après l'utilisation de la technique d'optimisation, $t(16) = -1,044$, $p=0,312$

Conclusion : Cette étude constitue la première effectuée avec l'appareil Zilia. Les valeurs moyennes de la SaO₂ obtenues à un point précis du nerf optique acquis par l'appareil Zilia sont répétables et une acquisition de 10 secondes pourrait permettre d'obtenir une valeur adéquate. De plus, l'optimisation des données ne semble pas contribuer à améliorer la précision des données sur une période d'acquisition de 30 secondes, ce qui rend l'appareil facile et rapide à utiliser cliniquement.

Abstract

Objective : The objective of this study is to verify the repeatability of the oximetry measurements on the head of the optic nerve obtained with the Zilia device and to study the acquisition in order to determine the characteristics necessary to obtain it optimally.

Method : This is a prospective repeated-measures study including 17 participants. Participants were recruited at the Laurentian Eye Institute (IOL). They completed a complete eye exam under pupil dilation. Three acquisitions of oxygen saturation (SaO₂) with a minimum duration of 30 seconds were obtained with the Zilia imaging system on the temporal side of the optic nerve (NO). The integrated software provided the average value of the total acquisition as well as the fixed-term average (5, 10, 15, 20, 25, 30 seconds represented by M5, M10, M15, M20, M25 and M30). The software also allows removing outliers measure from the analysis. This technique is defined as the data optimization technique.

Results : No statistically significant differences were observed between the average of three SaO₂ measurements at the optic nerve, $F(2, 32)=0,116$, $p=.891$. For the duration of the acquisition, the analysis of the data showed a statistically significant difference between the different selected duration, $W=0.984$, $p=0.015$. Post-hoc analyses showed a statistically significant difference between the M5 and M10 values (T-stat = 2,052, $p= 0,043$), M5 and M15 (T-stat= 2,932, $p= 0,004$), M5 and M20 (T-stat = 2,932, $p= 0,004$), M5 and M25 (T-stat = 3,518, $p<0.001$), M5 and M30 (T-stat = 2,932, $p= 0,004$) There was no statistically significant difference between the average of the first measurement obtained before and after the use of the data optimization technique, $t(16)= -1,044$, $p=0.312$

Conclusion : This study is the first one done with the Zilia device. The average value of SaO₂ obtained at a specific point of the optic nerve acquired by the Zilia device are repeatable and a 10-seconds acquisition could provide a precise value. In addition, data optimization does not appear to improve data accuracy over a 30-second acquisition period, making the device easy and fast to use clinically.

Introduction

L'oxymétrie oculaire est une technique d'imagerie relativement nouvelle et non invasive qui permet de mesurer la saturation en oxygène (SaO_2) dans les tissus oculaires. Cette mesure pourrait servir de marqueur métabolique des structures intraoculaires.¹¹⁴ Elle permettrait de mieux comprendre la physiologie normale de l'œil ainsi que certaines pathologies oculaires et systémiques.

Il est démontré que l'oxymétrie rétinienne est affectée dans plusieurs pathologies rétiniennes vasculaires telles que la rétinopathie diabétique,^{134,135,137,158} les occlusions veineuses,¹³⁹⁻¹⁴² la dégénérescence maculaire liée à l'âge¹⁴³ et le glaucome.^{123,124,127,129,131,132,159-161} Elle serait aussi impliquée dans d'autres maladies de la rétine non vasculaire comme la rétinite pigmentaire,¹⁴⁴⁻¹⁴⁹ la chorioretinopathie centrale séreuse¹⁵⁰ ainsi que la myopie pathologique.¹⁵¹ L'oxymétrie rétinienne est aussi affectée dans certaines maladies systémiques. Il est démontré que la SaO_2 serait affectée dans la maladie d'Alzheimer,¹⁵² la sclérose en plaques¹⁵³ et la maladie pulmonaire obstructive chronique.¹⁵⁴ Cette mesure pourrait donc servir de biomarqueurs importants dans le diagnostic de plusieurs pathologies oculaires et systémiques.

Il existe présentement deux systèmes disponibles pour mesurer la saturation en oxygène : l'oxymètre rétinien Oxymap T1 (Oxymap, Islande) et le système Vesselmap (Imedos System UG, Allemagne). Ces deux technologies reposent sur l'utilisation d'une caméra de fond d'œil attachée à un séparateur d'image. Ce dernier contient un miroir qui divise la lumière de la caméra pour émettre des faisceaux plus fins selon la longueur d'onde de la lumière. Ces derniers sont finalement isolés par des filtres. L'appareil permet aussi de photographier le fond d'œil durant la procédure. L'analyse de ces images a été démontrée efficace lorsque la comparaison se fait à deux longueurs d'onde spécifiques, c'est-à-dire 600 nm et 570 nm. La longueur d'onde 600 nm correspond à la couleur de l'oxyhémoglobine (hémoglobine oxygénée) tandis que la longueur d'onde 570 nm est insensible à l'oxyhémoglobine. Par conséquent, le logiciel identifie les vaisseaux sanguins et par un algorithme mathématique, il est possible de déterminer la SaO_2 à l'intérieur de ces vaisseaux sanguins.¹¹⁴

Plusieurs études récentes ont utilisé le système Oxymap. Cependant, des études ont démontré des résultats contradictoires concernant la répétabilité des mesures avec cet appareil.¹¹⁷⁻¹¹⁹ En effet, O'Connell *et al.* ont obtenu une variabilité dans les mesures de la SaO₂ dans les vaisseaux sanguins entre les sessions mais aussi à l'intérieur de la même session.¹¹⁸ Par comparaison, le Vesselmap ne semble pas soulever autant de questionnement sur la fiabilité des résultats. En effet, plusieurs études mentionnent une bonne reproductibilité des mesures obtenues avec l'appareil.^{120,121}

L'appareil est composé de trois sections principales qui regroupent les différentes composantes nécessaires pour l'acquisition spectroscopique (la mentonnière et l'appui-front, la base incluant un écran tactile et la tête optique) (Figure 17). La technique optique utilisée pour mesurer la saturation en oxygène est la réflectance spectroscopique diffuse, ce qui consiste à analyser et détecter le spectre de la lumière qui a été réfléchi ou diffusé par le tissu oculaire. Une fois que l'information spectrale est acquise, les données sont comparées au spectre connu de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée afin de permettre le calcul de l'oxygénation effective. Contrairement aux autres méthodes de mesures qui utilisent l'information circulant dans les vaisseaux sanguins, la mesure obtenue par l'appareil Zilia provient d'une petite zone de tissu rétinien ou du nerf optique. Pour ce faire, le système permet la visualisation de l'image du fond d'œil ainsi que de la région ciblée pour y prendre la mesure. La région d'intérêt est illuminée premièrement avec une diode laser rouge utilisant exactement le même chemin optique que la lumière collectée par le spectromètre via un circulateur multimode (fibre optique multimode bidirectionnelle non réciproque) qui émet et reçoit la lumière de façon séquentielle. Parallèlement, un miroir troué associé avec une lumière blanche D.E.L. éclaire le fond d'œil pour obtenir une bonne visualisation. Finalement, la région d'intérêt et l'image du fond d'œil sont superposées afin de bien voir l'endroit de l'acquisition par le spectromètre (Figure 18).



Figure 18 : L'appareil Zilia (image fournie par la compagnie Zilia, adaptée par Kevin Messier)

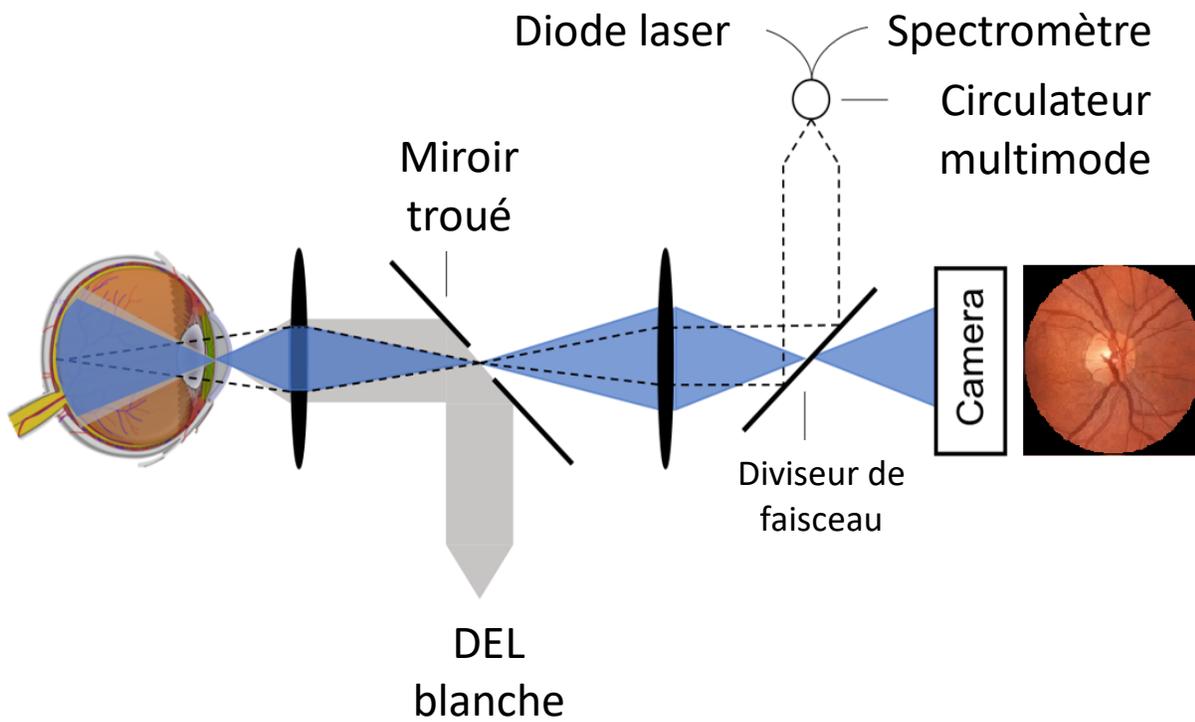


Figure 17 : Présentation de la technologie de l'appareil Zilia

À notre connaissance, aucune étude n'a utilisé l'appareil Zilia dans un contexte d'étude clinique et aucune publication n'a été diffusée concernant cet instrument. L'objectif de cette étude est de valider la répétabilité des mesures obtenues avec l'appareil Zilia ainsi qu'étudier différentes caractéristiques de l'acquisition afin de l'obtenir de façon optimale.

Matériels et méthodes

Cette étude a été approuvée par le comité éthique en recherche en santé (17-152-CERES-P) de l'Université de Montréal. Tous les participants ont lu et signés le formulaire de consentement relatif à cette étude.

Les dix-sept participants de cette étude prospective à mesures répétées ont été recrutés à l'Institut de l'œil des Laurentides (IOL), une pratique multidisciplinaire à Boisbriand, Québec. Les participants se présentaient à la clinique pour un rendez-vous prévu et ils se faisaient demander s'il désirait participer à une étude. Ces derniers étaient regroupés à l'intérieur d'un seul groupe.

Les participants inclus dans cette étude ne devaient pas avoir de pathologie oculaire pouvant influencer les valeurs de l'oxymétrie à l'exception du glaucome qui était accepté. Ils ne devaient pas être diagnostiqués de diabète et toutes maladies systémiques devaient être bien contrôlées. L'histoire médicale du patient était obtenue en questionnant le patient ainsi qu'en analysant la liste de médicaments. Les participants devaient aussi avoir des angles iridocornéens suffisamment ouverts pour subir une dilatation pupillaire ou avoir une iridotomie perméable. Finalement, les milieux oculaires devaient être clairs permettant d'obtenir une bonne visualisation du fond d'œil.

Les participants de l'étude ont complété un examen oculo-visuel complet incluant l'acuité visuelle, la pression intraoculaire, la pachymétrie, l'évaluation du segment antérieur avec la lampe à fente, la gonioscopie et l'évaluation du segment postérieur sous dilatation pupillaire (une goutte de tropicamide 1% et une goutte de phényléphrine 2,5%). Les patients complétaient aussi un champ visuel automatisé (Octopus 900, Haag-Streit, stratégie G-TOP, logiciel version 3.3.1) et un OCT du nerf optique et de la macula (OCT RNFL et Pole, Spectralis®, Heidelberg

Engineering, version 6.5.2.0). Une mesure de la pression artérielle avec un appareil automatisé (Welch Allyn) a été aussi obtenue ainsi que la saturation en oxygène pulsée avec l'aide d'un oxymètre à impulsion.

La mesure de l'oxymétrie oculaire était prise par l'appareil Zilia. L'image obtenue était la tête du nerf optique et la région d'intérêt ciblée était le côté temporal du nerf optique (figure 19). Les données consistent en une vidéo dont la durée est déterminée par la personne qui manipule l'appareil. Le patient devait regarder une cible de fixation devant lui qui peut être déplacée afin de changer la région d'intérêt de l'acquisition. Pour cette étude, trois mesures d'au moins 30 secondes ont été acquises en demandant au participant de se retirer de l'appareil entre les périodes d'acquisition. L'appareil prend des données à toutes les secondes et elles sont analysées par le logiciel intégré. L'analyse du logiciel permet d'obtenir la moyenne, l'écart-type, la valeur maximale, médiane et minimale lors de chaque période d'acquisition (figure 21). Lors de l'analyse des résultats, le taux de saturation en O₂ obtenu sur une période de 30 secondes sera divisée en période de 5, 10, 15, 20, 25 et 30 secondes.

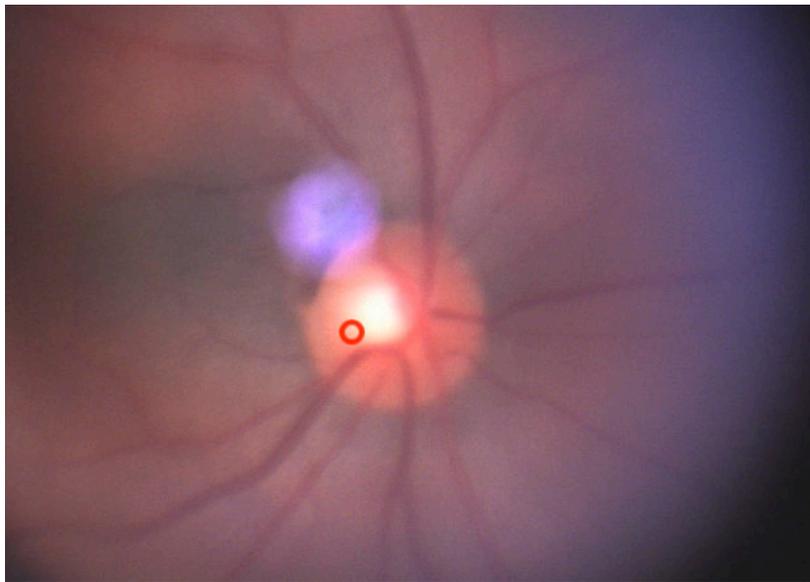


Figure 19 : Visualisation de l'écran lors de l'acquisition (le cercle rouge représente la région d'intérêt). La tâche violet représente un artefact optique généré par l'appareil et ne fait pas parti de l'analyse.

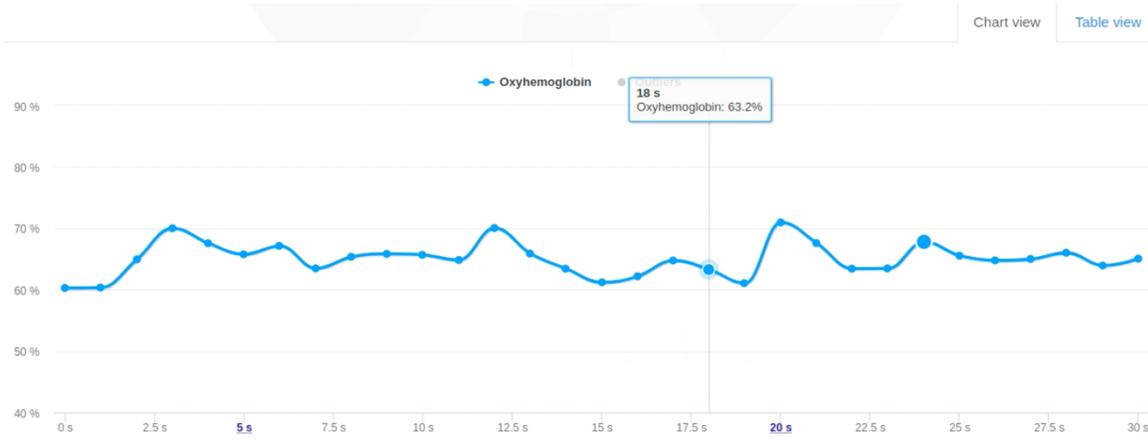


Figure 20: La représentation des données obtenues sous la forme graphique

	Max	Median	Min	Mean	Std
Ohb	71.6%	65.1%	60.3%	65.1	2.6

Figure 21: La représentation des données obtenues lors d'une acquisition

De plus, le logiciel permet de revoir chacune des données acquises et d'éliminer les mesures erronées ou aberrantes de son analyse au besoin. Il réajuste ensuite automatiquement les valeurs de moyennes ainsi que les autres résultats numériques. Les données à éliminer correspondent à des clignements ou à des mouvements de saccades de la part du patient. L'utilisation de cette fonction sera définie comme la technique d'optimisation des données. Le logiciel présente les résultats sous forme de graphique (figure 20) ou sous forme numérique à l'intérieur d'un tableau (Table view).

Afin de déterminer la durée optimale d'acquisition, la première des trois mesures obtenues pour chacun des patients a été segmentée pour une durée de 5, 10, 15, 20, 25 et 30 secondes. À partir de la fonction « tableview » du logiciel, les données ont été extraites et la moyenne a été calculée pour chacune des durées mentionnées préalablement (M5, M10, M15, M20, M25, M30).

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel JASP (version 0.9.2). Pour la répétabilité des mesures, la comparaison des mesures de moyennes a été obtenue en faisant une Anova à mesures répétées avec le test de Bonferroni comme analyse post hoc. Nous avons aussi utilisé le test non paramétrique de Friedman avec l'analyse post hoc de Conover pour comparer. Pour l'analyse concernant la durée de l'acquisition, puisque les résultats ont démontré une violation au test de sphéricité de Mauchly, le test non paramétrique de Friedman avec l'analyse post hoc de Conover a été fait. Enfin, un test-t de Student pairé et le test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison entre les valeurs de moyenne avant et après la technique d'optimisation.

Résultats

Dix-sept patients ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques des participants sont présentées dans le tableau 1.

Tableau I : Caractéristiques des participants

Nombre de participants	Homme	Femme	Âge moyen	Normaux	Glaucomateux
17	3	14	55,12 ans	12	5

La répétabilité de la saturation en oxygène sur trois mesures indépendantes

Afin de déterminer la répétabilité des mesures, trois mesures d'environ 30 secondes ont été réalisées chez les 17 participants. La moyenne de chacune des mesures a été comparée pour vérifier s'il y avait une différence entre chaque mesure. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois mesures de la saturation en oxygène chez les participants, $F(2, 32) = 0,116$, $p = .891$ (Tableau 2). Les analyses post hoc utilisant le test de

Bonferroni indique que la différence moyenne ne diffère pas entre les mesures 1 et 2 ($M=-0,094$, $SE= 1,016$, $p >.99$), les mesures 1 et 3 ($M=0.40$, $SE= 1,220$, $p >.99$) et les mesures 2 et 3 ($M=0.494$, $SE= 1,020$, $p >.99$). Le test non paramétrique de Friedman n'a pas démontré de différence entre les mesures ($\chi^2(2) = 1.529$, $p = 0.465$) (Tableau 3).

Tableau II : ANOVA à mesures répétées pour la répétabilité des mesures

	Sommes des carrés	dl	Carré moyen	F	p	η^2
Mesures	2.340	2	1.170	0.116	0.891	0.007
Résiduel	322.960	32	10.092			

Tableau III : Test Friedman (non paramétrique) pour la répétabilité des mesures

	Chi-carré	dl	p	W de Kendall
Mesures	1.529	2	0.465	0.850

La variation de l'écart-type de la saturation en oxygène sur trois mesures indépendantes

Afin de déterminer la variabilité des mesures à l'intérieur d'une même mesure, l'écart-type (STD) de chacune des mesures des 17 participants a été comparé entre elles. Ceci nous permet de vérifier si le patient améliore sa fixation, et par conséquent la stabilité des mesures plus le nombre d'acquisitions augmente, ou au contraire, si le patient se fatigue et que les mesures sont de plus en plus variables après chacune des mesures. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la valeur de l'écart-type entre les différentes mesures, $F(2,32)= 0,634$, $p=0,537$ (tableau 4). Les analyses post hoc utilisant le test de Bonferroni indique que la différence moyenne ne diffère pas entre les écarts-types 1 et 2 ($M= 0,259$, $SE= 0,293$, $p >.99$), les écarts-types 1 et 3 ($M=0,318$, $SE= 0,311$, $p=.967$) et les écarts-types 2 et 3 ($M=0.059$, $SE= 0,296$, $p >.99$). Le test non paramétrique de Friedman n'a pas démontré de différence entre les écarts-types des différentes acquisitions ($\chi^2(2) = 0,824$, $p = 0.662$) (Tableau 5).

Tableau IV : ANOVA à mesures répétées pour l'écart-type des mesures sur 3 mesures

	Sommes des carrés	dl	Carré moyen	F	p	η^2
STD	0.971	2	0.485	0.634	0.537	0.038
Résiduel	24.502	32	0.766			

Tableau V : Test Friedman (non paramétrique) pour l'écart-type sur 3 mesures

	Chi-Carré	dl	p	W de Kendall
STD	0.824	2	0.662	0.670

La variation de l'écart-type de la saturation en oxygène sur six mesures indépendantes

Treize participants ont fait les mesures sur les deux yeux (3 mesures par œil). Afin de déterminer l'apprentissage ou la fatigue potentielle des patients provoquée par la prise de données répétée de l'appareil, nous avons comparé les six valeurs d'écart-type obtenues sur les 13 patients (3 mesures pour l'OD et 3 mesures pour l'OS). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les six valeurs d'écart-type obtenues chez les patients pour qui nous avons mesuré les deux yeux, $F(5,60) = 0,283$, $p=0,921$) (tableau 6). Le test non paramétrique de Friedman n'a pas démontré de différence entre les écarts-types ($\chi^2(5) = 1,633$, $p = 0.897$) (Tableau 7).

Tableau VI : ANOVA à mesures répétées pour l'écart-type des mesures sur 6 mesures

	Somme des carrés	dl	Carré moyen	F	p
STD	1.053	5	0.211	0.283	0.921
Résiduel	44.625	60	0.744		

Tableau VII : Test Friedman (non paramétrique) pour l'écart-type sur 6 mesures

	Chi-Carré	dl	p	W de Kendall
STD	1.633	5	0.897	0.559

La différence de saturation en oxygène sur différentes durées d'acquisition

L'analyse des données avec le test non paramétrique de Friedman a démontré une différence statistiquement significative entre les moyennes des différentes durées sélectionnées ($\chi^2(5) = 14,14, p = 0,015$) (tableau 8). L'analyse post hoc de Conover a démontré une différence statistiquement significative entre les valeurs M5 et toutes les autres moyennes testées, M5 et M10 (T-stat = 2,052, p= 0,043), M5 et M15 (T-stat= 2,932, p= 0,004), M5 et M20 (T-stat = 2,932, p= 0,004), M5 et M25 (T-stat = 3,518, p<0.001) et M5 et M30 (T-stat = 2,932, p= 0,004). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les autres durées entre elles (p>0,05) (tableau 9)

Tableau VIII : Test Friedman (non paramétrique) pour la moyenne de saturation en oxygène sur différentes durées d'acquisition

	Chi-Carré	dl	p	W de Kendall
Moyenne selon la durée d'acquisition	14.14	5	0.015	0.984

Tableau IX : Analyse post hoc (test de Conover) pour la moyenne de saturation en oxygène selon la durée de l'acquisition

		T-Stat	dl	W_i	W_j	p
M5	M10	2.052	80	35.00	56.00	0.043*
	M15	2.932	80	35.00	65.00	0.004**
	M20	2.932	80	35.00	65.00	0.004**
	M25	3.518	80	35.00	71.00	< .001***
	M30	2.932	80	35.00	65.00	0.004**
M10	M15	0.880	80	56.00	65.00	0.382
	M20	0.880	80	56.00	65.00	0.382
	M25	1.466	80	56.00	71.00	0.147
	M30	0.880	80	56.00	65.00	0.382
M15	M20	0.000	80	65.00	65.00	1.000
	M25	0.586	80	65.00	71.00	0.559
	M30	0.000	80	65.00	65.00	1.000
M20	M25	0.586	80	65.00	71.00	0.559
	M30	0.000	80	65.00	65.00	1.000
M25	M30	0.586	80	71.00	65.00	0.559

* p < .05, ** p < .01, *** p < .001

L'écart-type pour les différentes durées d'acquisition a aussi été comparé entre eux (STD 5 sec, STD 10 sec, STD 15 sec, STD 20 sec, STD 25 sec, STD 30 sec). Le test de Friedman n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre la valeur de l'écart-type pour une durée d'acquisition de 5, 10, 15, 20, 25 ou 30 secondes ($\chi^2(5) = 0,966, p = 0,965$) (tableau 10).

Tableau X : Test Friedman (non paramétrique) pour l'écart-type de la moyenne de saturation en oxygène sur différentes durées d'acquisition

	Chi-Carré	dl	p	W de Kendall
STD selon la durée d'acquisition	0.966	5	0.965	0.839

La comparaison de la saturation en oxygène avant et après la technique d'optimisation des données

Le logiciel intégré de l'appareil permet de retirer des valeurs aberrantes de son analyse afin d'optimiser les données obtenues. L'opérateur de l'appareil peut donc regarder chacune des valeurs acquises et vérifier si cette dernière a été effectuée au bon endroit. Par conséquent, selon son jugement, il peut retirer les données qui correspondraient à un clignement, un mouvement de saccade ou simplement si la zone d'acquisition ne correspondrait pas à la zone d'intérêt voulue. La technique qui consiste au retrait de données pour améliorer la qualité des mesures se nomme « optimisation ». Toujours afin de représenter la réalité clinique, nous avons comparé la valeur moyenne de la saturation en oxygène de la première acquisition avec la moyenne en utilisant la technique d'optimisation. Les valeurs ont été retirées par le principal investigateur de cette étude (KM) après avoir regardé chacune des acquisitions image par image et celles qui ne correspondaient pas au point d'intérêt ont été éliminées de l'analyse (après optimisation). Le nombre de valeurs retirées variaient d'un participant à l'autre passant de zéro à 10 mesures écartées. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux moyennes avant et moyenne optimisée avec le test-t de Student ($t(16) = -1,044, p=0,312$) et le test de la somme des rangs de Wilcoxon ($W=15,50, p=0,433$) (tableau 11).

Tableau XI : Comparaison de la moyenne de saturation en oxygène avant et après la technique d'optimisation (Test t de student et la somme des rangs de Wilcoxon)

		Test	Statistique	dl	p	η^2
Moyenne avant optimisation	Moyenne après optimisation	Student	-1.044	16	0.312	-0.253
		Wilcoxon	15.500		0.433	-0.797

Pour le test T de Student, la taille de l'effet est obtenue par le d de Cohen. Pour le test de Wilcoxon, la taille de l'effet est obtenue par la corrélation des rangs.

Nous avons aussi vérifié la différence dans la valeur de l'écart-type avant et après la technique d'optimisation pour vérifier la variabilité intramesure. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux valeurs avec le test t de Student ($t(16) = 1,68$, $p=0,162$) et le test de la somme des rangs de Wilcoxon ($W= 41,00$, $p=0,503$) (tableau 12).

Tableau XII : Comparaison de l'écart-type avant et après la technique d'optimisation (Test t de student et la somme des rangs de Wilcoxon)

		Test	Statistique	dl	p	η^2
STD avant optimisation	STD après optimisation	Student	1.468	16	0.162	0.356
		Wilcoxon	41.000		0.503	-0.464

Note. Pour le test T de Student, la taille de l'effet est obtenue par le d de Cohen. Pour le test de Wilcoxon, la taille de l'effet est obtenue par la corrélation des rangs.

Discussion

La répétabilité de la saturation en oxygène sur trois mesures indépendantes

Les résultats démontrent une différence non significative entre les moyennes obtenues sur 3 périodes d'acquisition indépendantes. Les valeurs moyennes de la SaO₂ obtenue avec l'appareil Zilia sur une durée d'environ trente secondes sont répétables et présente une faible variabilité

entre elles (variation moyenne de 1,99% sur l'ensemble des 17 patients, résultats non présentés). Plusieurs études ont validées la répétabilité des taux de saturation obtenues par différents oxymètres oculaires.^{117-121,162,163} Malgré que la plupart des auteurs retrouvent une bonne reproductibilité des données avec les appareils disponibles commercialement, une étude signale un grande variabilité entre les mesures intra-visites en utilisant l'appareil Oxymap.¹¹⁸ Les auteurs concluent que la technique d'analyse, l'ethnicité des participants ainsi que le délai entre les mesures auraient pu influencer la stabilité des mesures. Dans notre étude, bien que la technologie utilisée par Zilia est différente, l'analyse se fait automatiquement avec le logiciel intégré et aucune subjectivité des résultats n'est possible. Notre population était exclusivement caucasienne, ce qui aurait pu favoriser nos résultats puisque les valeurs de SaO₂ sont influencées par la pigmentation de la choroïde.¹⁶⁴ Puisque les mesures sont prises à l'intérieure de 10 minutes d'intervalle, aucune restriction quant à la consommation de caféine, d'alcool ou d'exercice n'ont été pris en considération et nous remarquons tout de même une excellente réplicabilité des mesures obtenues.

L'écart-type (STD) permet de vérifier la variabilité des mesures à l'intérieur de la même acquisition. Par conséquent, plus la STD est élevée, plus les valeurs à l'intérieur de la période d'acquisition sont variables entre elles. Nous suspicions que le participant aurait pu avoir une modification de la stabilité de sa fixation en faisant plusieurs mesures sur le même œil à cause de la fatigue secondaire à plusieurs acquisitions ou de l'apprentissage. Nous avons donc comparé l'écart-type entre les différentes mesures prises sur chaque participant. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les valeurs d'écart-type des différentes acquisitions. Bien que l'analyse principale utilisait seulement un œil par participant, nous avons tout de même fait l'analyse pour les participants pour lesquelles nous avons testé les deux yeux (6 mesures). Même pour ce groupe, aucune différence significative n'a été obtenue dans les données d'écart-type. Cela démontre donc que le temps nécessaire pour le positionnement de la personne testée sur l'appareil et l'ajustement de l'image sur l'écran sont adéquats pour la compréhension du participant et qu'aucun apprentissage n'est nécessaire. Il n'est donc pas pertinent de prendre plusieurs mesures du même œil afin d'obtenir une mesure valide et plus précise. Cependant, toutes les acquisitions de cette étude ont été réalisées par l'investigateur principal (KM) ou son assistante de recherche (LT). Par conséquent, il est possible qu'un

opérateur moins expérimenté nécessite plus de temps pour faire l'acquisition, ce qui pourrait entraîner des résultats différents concernant la variabilité des mesures.

La différence de saturation en oxygène sur différentes durées d'acquisition

Puisqu'il n'y avait pas d'impact de l'apprentissage ou de la fatigue, la première mesure a été utilisée pour faire l'analyse des données pour la durée d'acquisition. Nous voulions donc représenter la réalité de la clinique en utilisant la première mesure faite sur les participants. Afin de minimiser le temps d'examen ainsi que le confort du patient, nous avons comparé les moyennes de SaO₂ pour différentes durées d'acquisition. En effet, nous avons remarqué que les moyennes obtenues après cinq secondes d'acquisition différaient de celle obtenue à 10, 15, 20, 25 et 30 secondes (tableau 16, annexe 2). Les valeurs obtenues à l'intérieur de 5 secondes pourraient être différentes dues à l'apprentissage du patient pour s'adapter à la luminosité de l'appareil et à la fixation. Cette variabilité pourrait aussi venir du fait que la rétine change de métabolisme rapidement en présence d'une lumière vive et il a été démontré que le flow sanguin augmente lors de l'exposition à la lumière intense.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ Nous ne connaissons pas le temps exacte d'adaptation à la lumière de la rétine d'un point de vue métabolique chez les humains. Toutefois, Wang *et al.* ont déterminé chez les singes que le temps médian était de 26 secondes, variant de 15 à 120 secondes.¹⁶⁷ La lumière est déjà active lors du positionnement du participant. Néanmoins, il est possible que le temps d'ajustement ne soit pas suffisant pour permettre à la rétine de bien s'adapter à la quantité de lumière d'un point de vue métabolique, ce qui pourrait expliquer que les valeurs moyennes à l'intérieure de 5 secondes d'acquisition diffèrent des autres durées de temps. Il serait intéressant de connaître la courbe d'adaptation de la rétine en présence de la lumière vive d'un point de vue métabolique chez l'humain. Dans notre étude, nous n'avons pas mesuré le temps nécessaire pour le positionnement du patient. Nous avons aussi vérifié la STD pour chacune des durées d'acquisition et il n'y avait pas plus de variabilité dans les moyennes selon les durées mesurées. Par conséquent, selon nos résultats, il semblerait qu'une acquisition de 10 secondes serait suffisante pour obtenir des résultats fiables et minimiser l'inconfort du patient.

La comparaison de la saturation en oxygène avant et après la technique d'optimisation des données

L'optimisation des données est une caractéristique incluse dans le logiciel intégré à l'appareil Zilia qui permet d'éliminer des valeurs aberrantes correspondant à un clignement, à un mouvement de saccades lors de l'acquisition ou toute autre raison pour lesquelles nous aimerions retirer une mesure de l'analyse. Ito *et al.* ont soulevé cette problématique en utilisant une technologie différente en 2008.¹²⁵ Il mentionne que les micro saccades secondaires à l'éblouissement causé par l'appareil ne permet pas d'obtenir des mesures précises sur la région d'intérêt. Selon nos résultats, il n'y avait pas de différence significative dans la moyenne de SaO₂ avant et après l'optimisation des données. L'optimisation des données consiste à éliminer les données qui ont été prises malgré que l'endroit d'acquisition ne se retrouvait pas sur la zone d'intérêt désirée (suite à un clignement, mouvement de saccade ou autre). Cela démontre que nous pouvons tolérer un certain mouvement de la fixation sans devoir faire l'optimisation des données. Nous avons aussi vérifié les valeurs d'écart-type avant et après la même optimisation. Bien que la STD fût plus petite après l'optimisation, cette différence n'était pas statistiquement significative, ce qui démontre que la variabilité des mesures n'est pas moins grande une fois les valeurs aberrantes retirées. Par conséquent, il ne semble pas pertinent de prendre le temps de retirer ces valeurs pour obtenir des résultats plus précis. Dans notre étude, un seul examinateur (KM) a effectué la technique d'optimisation. Il serait intéressant lors d'une étude future de voir si les résultats de cette méthode pourraient varier d'un examinateur à un autre.

Cette étude comporte certaines limitations. Tout d'abord, il aurait été intéressant de pouvoir tester cette technologie sur un nombre plus grand de participants. Aussi, les patients ont été recrutés dans une clinique d'ophtalmologie, ils avaient donc une expérience supérieure à la population en générale concernant les appareils diagnostiques en ophtalmologie. Si les données avaient été obtenues chez la population en général, il est possible que la variabilité des données ait été plus grande. De plus, la population testée était exclusivement caucasienne. Tel que mentionné précédemment, la pigmentation de la choroïde influence le calcul de SaO₂ et l'algorithme mathématique doit être ajusté. Également, les participants de cette étude étaient normaux ou atteints de glaucome, une maladie n'affectant pas la fixation. Il aurait été pertinent

de vérifier les variabilités possibles avec différentes pathologies oculaires pour voir s'il y aurait eu une différence. Considérant le nombre de patients limité de cette étude, la variabilité possible entre les patients glaucomateux et normaux n'a pas été évaluée statistiquement.

Conclusion

Cette étude constitue la première étude clinique effectuée avec l'appareil Zilia. L'oxymétrie oculaire est une technique d'imagerie relativement nouvelle qui pourrait permettre de mieux comprendre la pathophysiologie de plusieurs pathologies oculaires telles que le glaucome ou les maladies rétiniennes. Les valeurs moyennes de la SaO₂ obtenues sur la portion temporale du NO acquis par l'appareil Zilia sont répétables et une acquisition de 10 secondes pourrait permettre d'obtenir l'information recherchée. De plus, l'optimisation des données ne semble pas améliorer la précision des données ni la valeur de la SaO₂ moyenne, ce qui rendrait l'appareil facile et rapide à utiliser cliniquement. Cependant, plus d'études sont nécessaires afin d'établir une base de données normative et de bien connaître l'implication de cette technologie sur différentes pathologies oculaires.

Article scientifique #2 : Comparaison de la saturation en oxygène au nerf optique chez des patients glaucomateux et normaux mesurée avec l'appareil Zilia

Résumé

Objectif : L'objectif de cette étude est de comparer la saturation en oxygène (SaO₂) mesurée sur la tête du nerf optique de participants normaux et de personnes atteintes de glaucome ainsi que de corrélérer les valeurs d'oxymétrie avec les différentes variables affectées dans cette pathologie (RNFL global, MD, PIO, pachymétrie, l'âge et la SpO₂).

Matériels et méthodes : Cette étude de cas-témoins comportent 24 participants divisés en deux groupes (normaux vs glaucomateux). Les participants ont été recrutés à l'Institut de l'œil des Laurentides (IOL), une pratique multidisciplinaire à Boisbriand, Québec. Ces derniers ont complété un examen oculovisuel complet incluant l'acuité visuelle, la pression intraoculaire (PIO), la pachymétrie, l'évaluation du segment antérieur avec la lampe à fente, la gonioscopie et l'évaluation du segment postérieur sous dilatation. Un champ visuel (CV) automatisé (G-TOP, Octopus) et une tomographie par cohérence optique (OCT) du nerf optique et de la macula (RNFL et Ppole, Spectralis®) ont été obtenus. La pression artérielle avec un appareil automatisé a aussi été mesurée ainsi que la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) avec l'aide d'un oxymètre de pouls. Les valeurs de l'oxymétrie oculaire étaient obtenues avec l'appareil Zilia sur la portion temporale du nerf optique.

Résultats : Les résultats montrent une différence statistiquement significative entre les valeurs moyennes de SaO₂ mesurées à la tête du nerf optique des sujets glaucomateux comparativement aux sujets normaux (p=0,008). On note également une corrélation significative entre les valeurs de SaO₂ et le RNFL globale obtenu avec l'OCT (r=0.538, p= 0,008, rho = 0,507 p=0,011). Il n'y avait pas de corrélation significative entre les valeurs d'oxymétrie et les autres variables associées au glaucome (CV, PIO, pachymétrie).

Conclusion : La SaO₂ mesurée par l'appareil Zilia sur la tête du nerf optique est diminuée chez les patients atteints de glaucome comparativement aux sujets sains. Il semble aussi avoir une relation entre la valeur de la SaO₂ et l'épaisseur du RNFL. Plus d'études sont nécessaires afin d'établir le rôle de cet appareil dans le diagnostic et la gestion des patients atteints de glaucome.

Abstract

Objective : The aim of this study is to measure the oxygen saturation (SaO₂) on the optic nerve of normal subjects and to compare it with patients with glaucoma. Also, the SaO₂ will be correlated with different variables affected by glaucoma.

Method : This case-cohort study included 24 participants, They were recruited at The Laurentians Eye Institute (IOL), a multidisciplinary practice in Boisbriand, Quebec. The participants completed an eye exam including the visual acuity, the intraocular pressure (IOP), the pachymetry, the evaluation of the anterior segment with the slit lamp, the gonioscopy and the evaluation of the posterior segment under pupil dilation. An automated visual field (VF) (G-TOP, Octopus) and an optical coherence tomography (OCT) of the optic nerve and the macula (RNFL et Ppole, Spectralis®, Heidelberg Engineering) was obtained. The blood pressure was measured with an automated device and the pulse oximetry were obtained by a pulse oximeter (SpO₂). The ocular oximetry measure was acquired by the Zilia imaging system on the temporal side of the optic nerve.

Result : The result showed a statistically significant difference in the SaO₂ values between both groups, $t = -2,900$, $p = 0,008$, $d = -1,184$. We also see a statistically significant correlation between the SaO₂ values and the global RNFL ($r = 0.538$, $p = 0,008$, $\rho = 0,507$ $p = 0,011$). There was no significant correlation between the SaO₂ and the other variable associated with glaucoma (VF, IOP and pachymetry).

Conclusion : The SaO₂ measured with the Zilia imaging system on the optic nerve is significantly lower in glaucoma patients compared to normal patients. Also, there is a correlation between the value of ocular oximetry and the RNFL. More studies are needed to really establish the role of that device in the diagnostic and follow up of patients with glaucoma.

Introduction

Le glaucome est une neuropathie optique progressive caractérisée par des changements structurels spécifiques à la tête du nerf optique (NO) et des changements fonctionnels distinctifs détectés par un champ visuel (CV) seuil automatisé. L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) est reconnue comme un facteur de risque important, mais n'est pas incluse dans la définition de la maladie.¹⁵ Le diagnostic du glaucome est obtenu lors de l'examen oculovisuel par l'évaluation de la tête du nerf optique. L'examen est complété par de l'imagerie oculaire telle que la tomographie par cohérence optique (OCT) ainsi que par l'évaluation de la fonction du NO avec l'aide du champ visuel automatisée.

Le glaucome est la deuxième cause de cécité irréversible mondiale.¹⁶ Il est estimé que 63,3 millions de personnes étaient atteintes en 2013 augmentant à 76 millions en 2020¹⁷. De plus, une approximation du nombre de patients affectés par la maladie pourrait augmenter jusqu'à 111,8 millions de personnes en 2040.¹⁷

L'objectif actuel du traitement pour le glaucome consiste à maintenir la fonction visuelle du patient tout en préservant sa qualité de vie, et ce, le plus longtemps possible.⁴⁹ Pour ce faire, il a été démontré que diminuer la PIO ralentissait la progression de la maladie.⁵⁰ Cependant, ce n'est pas tous les patients glaucomateux qui ont une PIO élevée. Selon différentes études, entre 32 % et 50 % des patients atteints de glaucome ont une PIO inférieure à 21-22 mmHg.³²⁻³⁴ Il est donc possible que les mécanismes d'action impliqués dans le glaucome soient multiples et pourraient impliquer des composantes vasculaires, structurelles, métaboliques ou auto-immunes. Pour ces raisons, plusieurs études évaluent de nouvelles molécules pouvant diminuer la PIO tout en protégeant le nerf optique potentiellement vulnérable.³⁵

La théorie vasculaire est l'une des principales théories afin d'élucider la pathogenèse de la neuropathie optique dans le glaucome normotensif (NTG). Des facteurs de risques vasculaires systémiques et oculaires tels que la migraine, le syndrome de Raynaud, la dysrégulation primaire vasculaire, la rigidité artérielle périphérique, une haute ou basse pression systolique ou diastolique ainsi qu'une réduction de la pression de perfusion au nerf optique ont été associés au NTG.³⁶ Une mesure d'oxymétrie au niveau de la tête du nerf optique pourrait donc s'avérer

un outil pertinent pour identifier des patients à risque de glaucome dont la PIO serait dans les limites normales.

L'oxymétrie oculaire est une technique d'imagerie relativement nouvelle et non invasive qui permet de mesurer la saturation en oxygène (SaO_2) dans les tissus oculaires. Cette mesure pourrait servir de marqueur métabolique pour les structures intraoculaires.¹¹⁴ Elle permettrait de mieux comprendre la physiologie normale de l'œil ainsi que celle de plusieurs pathologies oculaires et systémiques.

Il est démontré que l'oxymétrie oculaire est affectée dans plusieurs pathologies rétiniennes vasculaires telles que la rétinopathie diabétique,^{134,135,137,158} les occlusions veineuses,¹³⁹⁻¹⁴² et la dégénérescence maculaire liée à l'âge.¹⁴³ Elle serait aussi impliquée dans de nombreuses autres maladies de la rétine comme la rétinite pigmentaire,¹⁴⁴⁻¹⁴⁹ la chorioretinopathie centrale séreuse¹⁵⁰ ainsi que la myopie pathologique.¹⁵¹ La SaO_2 oculaire est aussi affectée dans la maladie d'Alzheimer,¹⁵² la sclérose en plaques¹⁵³ et la maladie pulmonaire obstructive chronique.¹⁵⁴ Les valeurs obtenues pourraient donc servir de biomarqueurs importants dans le diagnostic de plusieurs pathologies oculaires et systémiques.

Plusieurs études ont démontré une différence dans l'oxymétrie oculaire chez les patients glaucomateux et les sujets normaux en utilisant une technologie différente de celle utilisée dans cette étude.^{123-125,130-132,161,170,171} En effet, il existe présentement deux systèmes disponibles commercialement pour mesurer la saturation en oxygène : l'oxymètre rétinien Oxymap T1 (Oxymap, Islande) et le système Vesselmap (Imedos System UG, Allemagne). Avec ces appareils, il est possible de déterminer la SaO_2 à l'intérieur des vaisseaux sanguins et non directement dans le tissu oculaire.¹¹⁴

L'appareil Zilia est composé de trois sections principales qui regroupent les différentes composantes nécessaires pour l'acquisition spectroscopique (la mentonnière et l'appui-front, la base incluant un écran tactile et la tête optique) (Figure 22).



Figure 22 : Présentation de l'appareil Zilia

La technique optique utilisée pour mesurer la saturation en oxygène est la réflectance spectroscopique diffuse, ce qui consiste à analyser et détecter spectralement la lumière qui a été réfléchiée ou diffusée par le tissu. Une fois que l'information spectrale est acquise, les valeurs sont comparées au spectre connu de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée afin de permettre le calcul de l'oxygénation effective par un algorithme mathématique. La mesure obtenue par l'appareil provient d'une petite zone d'intérêt (200 micromètres de diamètre) sur la surface de la tête du nerf optique ou de la rétine et non dans les vaisseaux sanguins contrairement à ce qui est disponible commercialement. Pour ce faire, le système permet la visualisation de l'image du fond d'œil sur un moniteur ainsi que de la région ciblée pour y prendre la mesure (figure 23).

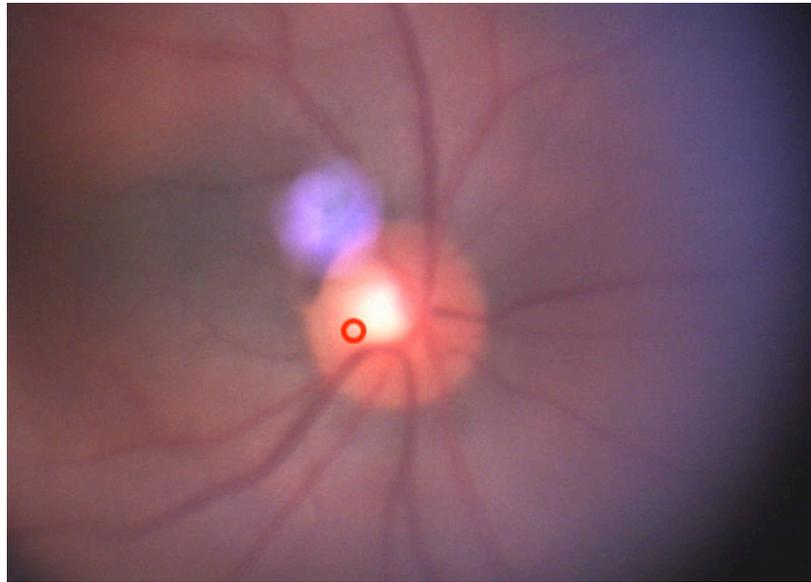


Figure 23 : Visualisation de l'écran lors de l'acquisition (le cercle rouge représente la région d'intérêt). La tâche violet représente un artéfact optique généré par l'appareil et ne fait pas parti de l'analyse.

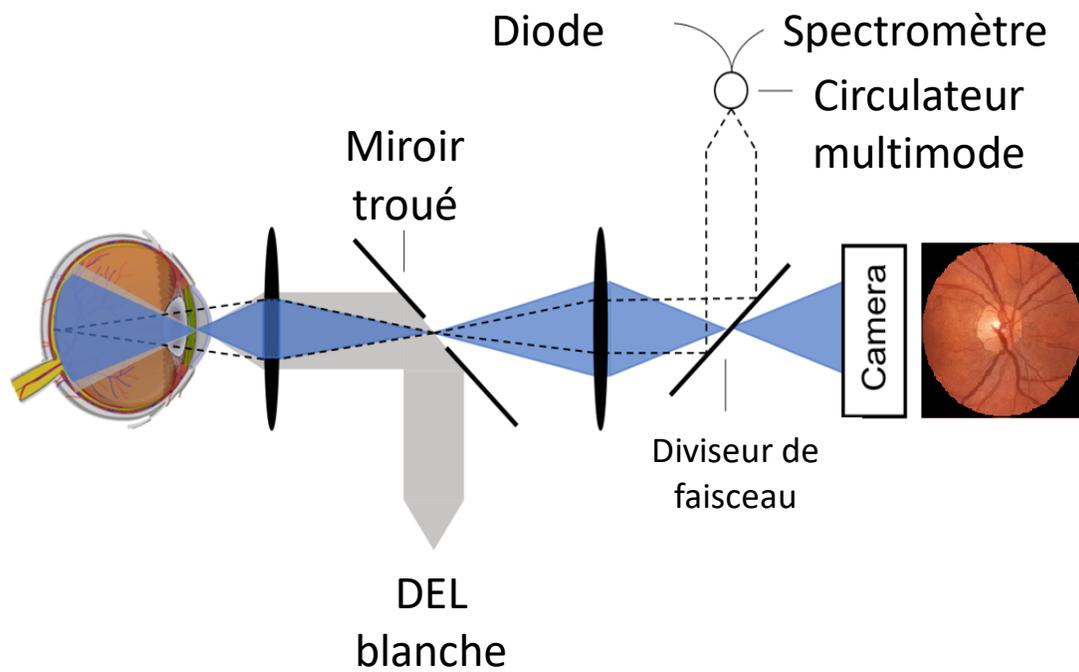


Figure 24 : Représentation de la technologie de l'appareil Zilia

L'objectif de cette étude est de mesurer la valeur d'oxymétrie oculaire obtenue sur la tête du nerf optique de patients atteints de glaucome et de la comparer à celle des sujets normaux. Aussi, les valeurs de saturation en oxygène des participants seront corrélées aux autres valeurs utilisées dans le diagnostic de glaucome, c'est-à-dire les mesures obtenues par la tomographie par cohérence optique (OCT RNFL globale), le champ visuel automatisé, la PIO et la pachymétrie.

Matériels et méthodes

Cette étude a été approuvée par le comité éthique en recherche en santé (17-152-CERES-P) de l'Université de Montréal. Tous les participants ont lu et signé le formulaire de consentement relatif à cette étude expliquant les risques associés.

Les 24 participants de cette étude prospective cas-témoins ont été recrutés à l'Institut de l'œil des Laurentides (IOL), une pratique multidisciplinaire à Boisbriand, Québec. Ces derniers se présentaient à la clinique pour un rendez-vous prévu pour une consultation en ophtalmologie ou en optométrie et ils se faisaient demander s'il désirait participer à une étude. Les participants ont été divisés en deux groupes, le groupe de patients normaux (12 patients, âge moyen : 50,75 ans) et le groupe de patients glaucomateux (12 patients, âge moyen : 68,25 ans).

Les participants inclus dans le groupe « normaux » devaient n'avoir aucune pathologie oculaire pouvant influencer les valeurs d'oxymétrie, telles que la rétinopathie diabétique, la DMLA, une occlusion veineuse, une chorioretinopathie centrale séreuse, la myopie pathologique ou la rétinite pigmentaire. Les participants ne devaient pas être diagnostiqués de diabète, de sclérose en plaques ou de maladie d'Alzheimer et toutes autres maladies systémiques devaient être bien contrôlées. L'histoire médicale du patient était obtenue en demandant au patient ainsi qu'en observant la liste de médicaments contenue dans le dossier clinique. Les participants devaient aussi avoir des angles iridocornéens suffisamment ouverts pour avoir une dilatation pupillaire ou avoir une iridotomie perméable. La réfraction des participants devait être inférieure à -6,00D. Finalement, les milieux oculaires devaient être clairs permettant d'obtenir une bonne visualisation du fond d'œil. La présence de cataractes disqualifiait le patient de l'étude. Les patients du groupe normaux consultaient l'Institut de l'œil des Laurentides pour un suivi de

décollement du vitré postérieur, un suivi de laser à la rétine périphérique, pour une dilatation de routine ou pour faire un suivi de capsulotomie.

Les participants inclus dans le groupe glaucome avaient les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que le groupe de patients normaux à l'exception qu'ils devaient aussi avoir une neuropathie optique glaucomateuse (GON) confirmée par un ophtalmologiste de la clinique ainsi qu'une diminution de la couche des fibres nerveuses de la rétine (RNFL) mesurée par l'OCT. Les patients consultaient l'IOL pour un suivi ou une évaluation de glaucome.

Un examen visuel incluant l'acuité visuelle (Snellen), la pression intraoculaire (Goldmann), la pachymétrie, l'évaluation du segment antérieur avec la lampe à fente, la gonioscopie et l'évaluation du segment postérieur sous dilatation (une goutte de tropicamide 1% et une goutte de phényléphrine 2,5%) étaient effectuées. Les patients complétaient aussi un champ visuel automatisé (Octopus 900, Haag-Streit, stratégie G-TOP, logiciel version 3.3.1) et un OCT du nerf optique et de la macula (OCT RNFL et Ppole, Spectralis®, Heidelberg Engineering, logiciel version 1.9.13.0). Une mesure de la pression artérielle (systole et diastole) avec un appareil automatisé (Welch Allyn) a aussi été obtenue ainsi que la saturation en oxygène pulsée des capillaires sanguins obtenue avec l'aide d'un oxymètre de pouls (SpO₂)(Welch Allyn).

La mesure de l'oxymétrie oculaire était obtenue par l'instrument Zilia. Les mesures obtenues consistent en un vidéo dont la durée est déterminée par la personne qui prend les données. Pour cette étude, l'acquisition était au minimum de 30 secondes. L'appareil enregistre des données environ toutes les secondes et elles sont présentées sous forme de graphique (Figure 25) ou de tableau (Table view). La région d'intérêt était le nerf optique, plus précisément la portion temporale du NO (figure 23). La zone temporale du NO a été sélectionnée dans cette étude suite aux résultats obtenus par Tran qui a démontré qu'il n'y avait pas de différence significative dans la SaO₂ mesurée sur la portion supérieure, temporale ou inférieure du NO en utilisant une technologie semblable.¹⁵⁷ Cependant, la variabilité des mesures était inférieure lors des mesures obtenues sur la portion temporale même si ces résultats n'étaient statistiquement pas significatifs. Ceci est dû au fait qu'il y a moins de vaisseaux sanguins sur la portion temporale du NO comparativement aux autres quadrants. Les données sont analysées par le logiciel intégré et permettent d'obtenir la moyenne, l'écart-type, la valeur maximale, médiane et minimale pour

chaque période d'acquisition (Figure 26). La valeur utilisée dans cette étude était la moyenne (elle représente la moyenne des valeurs obtenues durant la période d'acquisition). De plus, le logiciel permet de retirer des mesures de son analyse au besoin et réajuste automatiquement les données numériques obtenues. Pour cette étude, aucune valeur n'a été retirée de l'analyse puisque nous avons établi que l'optimisation des données ne changeait pas de façon significative la moyenne sur une période de 30 secondes (voir article 1).



Figure 25 : La représentation des données obtenues sous la forme graphique

	Max	Median	Min	Mean	Std
Ohb	71.6%	65.1%	60.3%	65.1	2.6

Figure 26 : La représentation des données obtenues lors d'une acquisition

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel JASP (version 0.9.2). La comparaison des mesures moyennes entre les patients normaux et les patients glaucomateux a été obtenue en faisant un test-t pour un échantillon indépendant (Student). De plus, puisque le test de Levene démontrant une violation de l'homogénéité des variances, est significatif, le test t de Welch a aussi été employé. La corrélation entre les différentes variables a été obtenue en utilisant le coefficient de Pearson. Compte tenu du nombre de patients restreints dans l'étude, le test non paramétrique de Mann-Whitney et le coefficient de Kendall ont aussi été utilisés.

Résultats

Vingt-quatre participants ont été inclus dans cette étude (12 patients normaux et 12 patients glaucomateux, tableau 13). Les résultats montrent une différence statistiquement significative entre les deux groupes pour l'âge ($p < .001$), la valeur du RNFL globale ($p < .001$) ainsi que la valeur MD (Mean Defect) du champ visuel ($p = 0.015$). Il était attendu d'avoir une différence dans les valeurs de RNFL et de CV puisqu'il est connu que ces mesures sont affectées dans le glaucome. Aussi, puisque l'âge est aussi un facteur de risque pour le glaucome, il était attendu que le groupe de patients glaucomateux soit aussi plus âgé que le groupe de patients sains.

Les moyennes de SaO₂ sur la portion temporale de la tête du nerf optique chez le groupe de patients glaucomateux étaient aussi significativement différentes que chez les sujets normaux, $t = -2,900$, $p = 0,008$, $d = -1,184$ (Welch, $p = 0,009$, Mann-Whitney, $p = 0,007$) (Tableau 14).

Tableau XIII : Valeurs obtenues sur les patients de l'étude

Patient (1 œil)	Oxymétrie	Dx*	RNFL Global	SpO2	Age	MD	PIO	Pachymétrie
1	71,3	N	87	98	63	1,5	12	488
2	73,7	N	110	98	48	7,6	10	443
3	69,8	N	94	100	33	3,0	17	490
4	70,8	N	87	96	54	6,2	17	513
5	79,7	N	102	97	46	2,8	10	614
6	79,4	N	80	96	59	2,9	22	610
7	77,7	N	102	96	57	4,2	17	549
8	64,6	N	104	100	32	-0,8	17	586
9	72,3	N	96	100	58	-2,0	15	557
10	72,5	N	94	99	54	0,6	22	576
11	63,4	N	103		46	0,9	21	581
12	69,5	N	113	98	59	0,2	18	565
13	74,6	G	86	95	70	-0,3	17	531
14	51,0	G	60	98	45	3,6	21	511
15	62,4	G	83	96	75	7,6	24	506
16	66,9	G	73	97	65	4,6	16	579
17	51,2	G	61	97	76	3,9	19	547
18	68,9	G	42	96	76	14,5	14	523
19	68,6	G	78	95	60	4,7	14	519
20	59,7	G	76	98	82	7,5	14	547
21	76,8	G	78	97	66	14,1	13	519
22	56,6	G	46	94	61	23,1	12	532
23	61,1	G	66	99	75	9,3	17	576
24	68,4	G	82	100	68	0,8	17	519 ¹

* Dx : N : Normaux, G : Glaucomateux

Tableau XIV : T-test pour échantillon indépendant

Variables	Test	Statistique	df	p	Taille de l'effet
Âge	Student	4.288	22.00	< .001***	1.751
	Welch	4.288	21.99	< .001***	1.751
	Mann-Whitney	132.000		< .001***	0.833
SaO₂	Student	-2.900	22.00	0.008**	-1.184
	Welch	-2.900	18.31	0.009**	-1.184
	Mann-Whitney	26.000		0.007**	-0.639
RNFL Global	Student	-5.637	22.00	< .001***	-2.301
	Welch	-5.637	19.39	< .001***	-2.301
	Mann-Whitney	3.000		< .001***	-0.958
MD	Student	2.649	22.00	0.015*	1.081
	Welch	2.649	14.76	0.018*	1.081
	Mann-Whitney	114.500		0.015*	0.590
PIO	Student	0.000	22.00	1.000	0.000
	Welch	0.000	21.37	1.000	0.000
	Mann-Whitney	67.000		0.792	-0.069
Pachymétrie	Student	-0.808	22.00	0.428	-0.330
	Welch	-0.808	15.25	0.432	-0.330
	Mann-Whitney	53.500		0.298	-0.257
SpO₂	Student	-1.658	21.00	0.112	-0.692
	Welch	-1.664	21.00	0.111	-0.693
	Mann-Whitney	41.500		0.134	-0.371

Note Pour le T-test de Student et de Welch, la taille de l'effet est obtenue par le *d* de Cohen. Pour le test de Mann-Whitney, la taille de l'effet est obtenue par la corrélation des rangs.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

La corrélation entre les valeurs moyennes de SaO₂ à la tête du nerf optique a été vérifiée avec l'âge, la valeur globale du RNFL obtenue par l'OCT, le défaut moyen (MD) du CV, la PIO, la pachymétrie et la valeur de SpO₂. Il y avait une corrélation significative entre la SaO₂ au NO et le RNFL ($r= 0,538$, $p=0.007$), le RNFL et le MD ($r=-0.660$, $p< .001$) et la valeur de SpO₂ et la valeur du MD ($r=-0,524$, $p= 0.01$). Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre les autres combinaisons de variables ($p >0.05$) (Tableau 14). De plus, lorsque nous divisons les groupes selon le diagnostic, il n'y avait pas de corrélation significative entre les différentes variables testées lors de cette étude (âge, SaO₂, RNFL globale, MD, PIO, pachymétrie). (Résultats non présentés)

Tableau XV : Analyse de corrélation (Pearson et Kendall) entre les deux groupes

		Pearson		Kendall			
		r	p	tau B	p		
Oxymétrie	- RNFL Global	0.538	**	0.007	0.365	*	0.013
Oxymétrie	- MD	-0.237		0.264	-0.171		0.244
Oxymétrie	- PIO	-0.264		0.212	-0.183		0.226
Oxymétrie	- Pachymétrie	0.109		0.612	0.062		0.673
Oxymétrie	- Age	-0.194		0.364	-0.216		0.143
Oxymétrie	- SpO2	-0.036		0.872	-0.072		0.647
RNFL Global	- MD	-0.660	***	< .001	-0.428	**	0.004
RNFL Global	- PIO	0.016		0.942	0.023		0.880
RNFL Global	- Pachymétrie	0.095		0.659	0.088		0.550
RNFL Global	- Age	-0.540	**	0.006	-0.468	**	0.002
RNFL Global	- SpO2	0.400		0.058	0.253		0.112
MD	- PIO	-0.354		0.090	-0.249		0.101
MD	- Pachymétrie	-0.261		0.219	-0.212		0.149
MD	- Age	0.345		0.098	0.264		0.074
MD	- SpO2	-0.524	*	0.010	-0.366	*	0.021
PIO	- Pachymétrie	0.270		0.203	0.181		0.235
PIO	- Âge	0.002		0.994	-0.035		0.820
PIO	- SpO2	0.085		0.698	0.063		0.701
Pachymétrie	- Âge	-0.038		0.859	-0.074		0.619
Pachymétrie	- SpO2	0.041		0.852	0.039		0.808
Âge	- SpO2	-0.347		0.105	-0.227		0.153

MD : *mean defect* (CV Octopus), RNFL: *Retinal nerve fiber layer* (OCT Spectralis), PIO: pression intra-oculaire, SpO2: saturation pulsée en oxygène

Discussion

Une différence significative dans la SaO₂ à la tête du nerf optique entre le groupe de patients glaucomateux et les sujets normaux a été observée. Ces résultats sont compatibles avec plusieurs études présentées dans la littérature.^{123,124,127,128,130,131,159,170} Cependant, cette étude constitue à notre connaissance, la première utilisant une technologie mesurant la saturation en oxygène directement dans le tissu du nerf optique en un point d'intérêt et non dans les vaisseaux sanguins. Ces données permettent de connaître réellement l'oxymétrie dans le tissu oculaire du nerf optique. Ceci est compatible avec notre hypothèse mentionnant que la saturation en oxygène dans le nerf optique serait inférieure chez les patients atteints de glaucome. Nous suspectons que les patients glaucomateux auraient des valeurs inférieures puisque la demande métabolique semble être réduite secondaire à une diminution du nombre de cellules. Actuellement, il n'est pas possible de vérifier si le dommage tissulaire associé au glaucome est le résultat d'une SaO₂ plus faible ou si la perte de fibres associée à la maladie réduit la demande en oxygène et par conséquent, la valeur de sa saturation en oxygène. Admettant que le nombre de fibres nerveuses est moindre, la demande métabolique au NO est possiblement moins importante et par conséquent la demande en oxygène également, ce qui se traduirait par une diminution de la SaO₂ dans le tissu.

Il y avait une corrélation négative significative entre la SaO₂ au NO et la valeur de l'épaisseur du RNFL globale obtenue par l'OCT. Ce résultat confirme que si nous avons une épaisseur des fibres plus importante, la demande en oxygène sera plus grande pour maintenir l'équilibre métabolique. Cependant, cette corrélation n'était plus significative lorsque nous divisons nos groupes selon le diagnostic. Ce manque de corrélation est probablement dû à l'échantillon trop petit de participants et au fait que la distribution du RNFL n'est pas purement linéaire.

Les résultats ne démontrent pas de corrélation entre la valeur de SaO₂ au NO et le MD du CV. Le MD offre un résumé de la perte visuelle du patient sans tenir compte de la localisation du défaut, ce qui est utile pour avoir une idée générale de la sévérité de la maladie.¹⁷² Il constitue la moyenne mathématique du défaut de chacune des localisations du test en décibels. Il est bien connu que le dommage structurel précède le dommage fonctionnel visualisé sur les techniques

de CV seuil normalement utilisées dans la gestion des patients atteints de glaucome.¹⁷³ Par conséquent, il est possible que les valeurs obtenues avec le CV ne représentent pas exactement la sévérité de la maladie et que ces valeurs soient inférieures à ce qui serait attendu. Aussi, considérant que le CV est un examen subjectif, il est souvent observé que les résultats peuvent être variables.¹⁷⁴ Il est donc possible que les résultats obtenus ne représentent pas nécessairement la fonction visuelle réelle, ce qui peut expliquer le manque de corrélation entre les deux variables. De plus, nous avons pris nos mesures sur la portion temporale du NO, ce qui n'est habituellement pas la localisation des atteintes glaucomateuses. Par conséquent, si l'acquisition des mesures aurait été faite dans le quadrant le plus atteint par la maladie, il est possible que la corrélation entre les deux valeurs aient été plus forte. Finalement, de plus en plus d'études démontrent que l'utilisation d'une autre stratégie de test (10-2 ou M-Top) serait peut-être plus approprié pour dépister des défauts associé au glaucome débutant.^{175,176} L'utilisation de ces stratégies auraient peut-être permise de voir des défaut qui ont été manqués avec la stratégie G-Top utilisée dans l'étude.

Cette étude comporte certaines limitations. Tout d'abord, il aurait été intéressant de pouvoir valider cette technologie sur un nombre plus grand de patients. Aussi, compte tenu du faible nombre de patients, aucune distinction n'a été faite dans le groupe de patients glaucomateux par rapport à la sévérité de la maladie et aux traitements utilisés. Il est possible que certaines molécules pharmacologiques utilisées par les patients glaucomateux comme traitement pour réduire la PIO aient une influence sur la mesure de la saturation en oxygène. En effet, certaines études ont mesurée l'effet de molécules pharmacologiques utilisées dans le traitement du glaucome sur la SaO₂ dans les vaisseaux sanguins de la rétine et les auteurs ont obtenues des changement dans les valeurs avec l'ajout des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.^{177,178} Il n'est cependant pas établi selon ces études si la SaO₂ dans le tissus oculaire, tel que mesuré avec l'appareil Zilia, est affectée.

Il y avait une différence significative dans l'âge des participants entre les deux groupes. Le groupe de patients glaucomateux était statistiquement plus âgé que le groupe de patients normaux, ce qui représente bien la réalité clinique. Bien que la saturation en oxygène dans les artérioles semble augmenter avec l'âge selon la littérature, il n'est pas démontré si la différence

entre la SaO₂ dans les artérioles et les veinules est stable, augmente ou diminue avec l'âge.^{124,179–}
¹⁸¹ En effet, Geirsdottir *et al.* ont obtenu que la SaO₂ diminuait dans les veinules avec l'âge, menant ainsi à une différence artérioles-veinules plus grande avec l'âge¹⁷⁹ tandis que Man *et al.* n'ont pas observé cette différence puisque la SaO₂ dans les artérioles et dans les veinules augmentait avec l'âge, maintenant ainsi la même différence avec l'âge.¹⁸⁰ Les auteurs mentionnent que cette différence pourrait être attribuable au fait que les échantillons entre les deux études n'étaient pas comparables et que le jaunissement du cristallin aurait pu influencer les mesures obtenues chez les participants plus âgés.¹⁸⁰ Nous savons que le jaunissement du cristallin influence les mesures d'oxygénations. Cette variation dépend de l'algorithme qui peut influencer à la hausse ou à la basse. Dans notre cas, puisque nous ne connaissons pas les détails des algorithmes utilisés, il n'est pas possible de connaître cet impact sur les valeurs. De plus, même si les cataractes étaient un critère d'exclusion pour l'étude, nous n'avons pas considéré le statut du cristallin dans notre analyse (cristallin vs pseudophakie). Dans notre étude, nous avons obtenues une diminution de la SaO₂ au NO dans le groupe où les candidats étaient les plus âgés (le groupe de patients glaucomateux). Cependant, il n'y avait pas de corrélation entre l'âge et la valeur moyenne de SaO₂ au NO (p=0.364). Il est donc fort possible que cette diminution de la SaO₂ dans le tissu du nerf optique soit le résultat de la maladie et non de l'âge. Cependant, puisque la technologie utilisée avec l'appareil Zilia est différente (elle mesure la SaO₂ dans le tissu et non dans les vaisseaux sanguins), il serait intéressant de vérifier l'effet de l'âge sur les mesures obtenues avec l'appareil.

De plus, comme les participants étaient directement recrutés à la suite de leur examen visuel, plusieurs variables n'ont pas été contrôlées dans les deux groupes de participants. Bien qu'il ne semble pas avoir d'association entre l'oxymétrie oculaire et plusieurs marqueurs sanguins (HbA1c, cholestérol total, triglycérides)¹⁸⁰ ou paramètres cliniques (genre, ethnicité, la réfraction, la couleur de l'iris, historique d'HTA contrôlé et le tabagisme),¹⁸¹ aucun questionnaire concernant la consommation de caféine, d'alcool, de viande rouge n'a été inclus dans cette étude.¹⁸² De plus, aucune question concernant l'activité physique dans les heures précédant l'acquisition n'a été posée. Il est démontré que la saturation pulsée en oxygène obtenu par un oxymètre de pouls pris au doigt (SpO₂) influence les valeurs de saturation au niveau

oculaire.¹⁸⁰ Nous avons contrôlé cette variable dans notre étude. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la valeur de la SpO₂ (p=0,112).

Aussi, compte tenu du faible nombre de patients, les patients glaucomateux n'ont pas été divisés selon leur diagnostic de glaucome. Selon une étude, la SaO₂ varierait selon le type de glaucome.¹³⁰ Les patients atteints de glaucome primaire à angles fermés avaient une augmentation de la SaO₂ dans les artérioles seulement et non dans les veinules.

Conclusion

Cette étude est la première à utiliser l'appareil Zilia chez une population de patients glaucomateux. Elle démontre que la saturation en oxygène est réduite à la tête du nerf optique chez les patients ayant une neuropathie glaucomateuse secondaire à une baisse de la demande métabolique probable. De plus, il semble avoir une corrélation significative entre la saturation en oxygène et l'épaisseur du RNFL globale. L'oxymétrie oculaire pourrait donc être une mesure utile afin de repérer les patients à risque de glaucome et ainsi faire un diagnostic plus précoce pour maintenir la fonction visuelle et la qualité de vie des patients. Plus d'études sont cependant nécessaires afin de bien comprendre l'utilisation de cette technologie dans la pathophysiologie de la maladie et son implication dans les traitements disponibles pour ralentir la progression.

Bibliographie

1. Gupta D, Chen PP. *Glaucoma*. Vol 93.; 2016. www.aafp.org/afp. Accessed August 27, 2018.
2. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*. 2010;4:52-59. doi:10.2174/1874364101004010052
3. Larsson L-I, Rettig ES, Sheridan PT, Brubaker RF. Aqueous Humor Dynamics in Low-tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(5):590-593. doi:10.1016/S0002-9394(14)73201-5
4. Ziai N, Dolan JW, Kacere RD, Brubaker RF. The Effects on Aqueous Dynamics of PhXA41, a New Prostaglandin F2 α Analogue, After Topical Application in Normal and Ocular Hypertensive Human Eyes. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(10):1351. doi:10.1001/archopht.1993.01090100059027
5. Brown JD, Brubaker RF. A Study of the Relation Between Intraocular Pressure and Aqueous Humor Flow in the Pigment Dispersion Syndrome. *Ophthalmology*. 1989;96(10):1468-1470. doi:10.1016/S0161-6420(89)32703-5
6. Larsson L-I, Rettig ES, Brubaker RF. Aqueous Flow in Open-angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):283. doi:10.1001/archopht.1995.01100030037018
7. GRANT WM. Further studies on facility of flow through the trabecular meshwork. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958;60(4 Part 1):523-533. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13582305>. Accessed December 6, 2018.
8. GRANT WM. Experimental Aqueous Perfusion in Enuclated Human Eyes. *Arch Ophthalmol*. 1963;69(6):783-801. doi:10.1001/archopht.1963.00960040789022
9. Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res*. 1971;12(3):275-281. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5130270>. Accessed February 12, 2019.
10. Allingham R, Damji K, Moroi S, Freedman S, Shafranov G. *Shields' Textbook of Glaucoma*. 5th ed.; 2005.
11. Bengtsson B. The alteration and asymmetry of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol*. 1980;58(5):726-732. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7211261>. Accessed

November 19, 2018.

12. Balazsi AG, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. Neuroretinal Rim Area in Suspected Glaucoma and Early Chronic Open-angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(7):1011. doi:10.1001/archopht.1984.01040030813022
13. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Michael Van Buskirk E. *Microvasculature of the Human Optic Nerve.*; 1995. doi:10.1016/S0002-9394(14)73763-8
14. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(5):595-624. doi:10.1016/S1350-9462(01)00005-2
15. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? *JCJO.* 2012;47:223-226. doi:10.1016/j.jcjo.2012.02.003
16. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
17. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
18. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, et al. National Survey of the Prevalence and Risk Factors of Glaucoma in St. Lucia, West Indies: Part I. Prevalence Findings. *Ophthalmology.* 1989;96(9):1363-1368. doi:10.1016/S0161-6420(89)32708-4
19. Leske MC, Connell AMS, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study Prevalence of Open Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(6):821. doi:10.1001/archopht.1994.01090180121046
20. Alsbirk PH. Angle-closure glaucoma surveys in Greenland Eskimos. A preliminary report. *Can J Ophthalmol.* 1973;8(2):260-264. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4707210>. Accessed November 13, 2018.
21. Arkell SM, Lightman DA, Sommer A, Taylor HR, Korshin OM, Tielsch JM. The Prevalence of Glaucoma Among Eskimos of Northwest Alaska. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(4):482-485. doi:10.1001/archopht.1987.01060040052031
22. Van Rens GH, Arkell SM, Charlton W, Doesburg W. Primary angle-closure glaucoma among Alaskan Eskimos. *Doc Ophthalmol.* 1988;70(2-3):265-276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3266136>. Accessed November 13, 2018.

23. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: The visual impairment project. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1047-1051. doi:10.1016/S0161-6420(02)01040-0
24. Leske MC, Wu SY, Honkanen R, et al. Nine-Year Incidence of Open-Angle Glaucoma in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1058-1064. doi:10.1016/J.OPHTHA.2006.08.051
25. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(1):83-91. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2161444>. Accessed November 13, 2018.
26. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-1911. doi:10.1001/jama.2014.3192
27. Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SWM. Under Pressure: Cellular and Molecular Responses During Glaucoma, a Common Neurodegeneration with Axonopathy. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35(1):153-179. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135728
28. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic Nerve Damage in Human Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635. doi:10.1001/archophth.1981.03930010635009
29. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 39(1):23-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7974188>. Accessed November 13, 2018.
30. Burgoyne CF, Crawford Downs J, Bellezza AJ, Francis Suh J-K, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(1):39-73. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.06.001
31. Ju W-K, Kim K-Y, Lindsey JD, et al. Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA1 release in glaucomatous optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):4903-4911. doi:10.1167/iovs.07-1661
32. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression: Results From the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-1279.

doi:10.1001/ARCHOPHT.120.10.1268

33. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A Population-based Evaluation of Glaucoma Screening: The Baltimore Eye Survey. *Am J of Epidemiol.* 134(10). <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1031.2080&rep=rep1&type=pdf>. Accessed October 3, 2017.
34. Prevalence of Glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99(10):1499-1504. doi:10.1016/S0161-6420(92)31774-9
35. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS): Study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 2005;112(3):376-385. doi:10.1016/J.OPHTHA.2004.10.034
36. Mastropasqua R, Fasanella V, Agnifili L, et al. Advance in the pathogenesis and treatment of normal-tension glaucoma. *Prog Brain Res.* 2015;221:213-232. doi:10.1016/BS.PBR.2015.05.007
37. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial Glaucomatous Optic Disk and Retinal Nerve Fiber Layer Abnormalities and Their Progression. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(4):485-490. doi:10.1016/S0002-9394(14)72385-2
38. Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM. Evaluating the Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer in Glaucoma I: Clinical Examination and Photographic Methods. *Semin Ophthalmol.* 2000;15(4):194-205. doi:10.3109/08820530009037871
39. Bhartiya S, Gadia R, Sethi HS, Panda A. Clinical Evaluation of Optic Nerve Head in Glaucoma Journal of Current Glaucoma Practice. 4(3):115-132. doi:10.5005/jp-journals-10008-1080
40. Topouzis F, Founti P. Structural Changes Observed with Clinical Progression of Glaucoma. doi:10.17925/EOR.2009.03.02.30
41. Greenfield DS, Weinreb RN. *Role of Optic Nerve Imaging in Glaucoma Clinical Practice and Clinical Trials.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2367109/pdf/nihms45960.pdf>. Accessed September 19, 2018.
42. Turalba A V, Grosskreutz C. Review of Current Technology Used in Evaluating Visual Function in Glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2010;25:5-6. doi:10.3109/08820538.2010.518898org/10.3109/08820538.2010.518898

43. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ, McSoley J, Johnson CA, Anderson DR. Sensitivity and specificity of the swedish interactive threshold algorithm for glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1052-1058. doi:10.1016/S0161-6420(02)01047-3
44. King AJW, Taguri A, Wadood AC, Azuara-Blanco A. C L I N I C A L I N V E S T I G A T I O N. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:481-487. doi:10.1007/s00417-002-0482-y
45. Monsalve B, Ferreras A, Calvo P, et al. Diagnostic ability of Humphrey perimetry, Octopus perimetry, and optical coherence tomography for glaucomatous optic neuropathy. *Eye*. 2017;31(3):443-451. doi:10.1038/eye.2016.251
46. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(10):2242-2250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10476789>. Accessed August 27, 2018.
47. Blumenthal EZ, Sample PA, Berry CC, et al. Evaluating several sources of variability for standard and SWAP visual fields in glaucoma patients, suspects, and normals. *Ophthalmology*. 2003;110(10):1895-1902. doi:10.1016/S0161-6420(03)00541-4
48. Broadway DC. Visual field testing for glaucoma - a practical guide. *Community eye Heal*. 2012;25(79-80):66-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23520423>. Accessed September 19, 2018.
49. TERMINOLOGY AND GUIDELINES FOR GLAUCOMA 3 rd Edition www.eugs.org. http://www.eyenet.gr/wp-content/uploads/2010/01/EGS_Guidelines_English1.pdf. Accessed October 2, 2017.
50. Hyman L, Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Yang Z. Natural History of Intraocular Pressure in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(5):601. doi:10.1001/archophthalmol.2010.78
51. MacIver S, MacDonald D, Prokopich CL. *Screening, Diagnosis, and Management of Open Angle Glaucoma: An Evidence-Based Guideline for Canadian Optometrists*. www.opto.ca. Accessed February 19, 2019.
52. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. doi:10.1097/ICU.0b013e32831eef82
53. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk

- factors for primary open angle glaucoma: The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1287-1293. doi:10.1016/S0161-6420(00)00138-X
54. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The Prevalence of Glaucoma in a Population-Based Study of Hispanic Subjects. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(12):1819. doi:10.1001/archopht.119.12.1819
 55. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, Perfusion Pressure, and Primary Open-angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(2):216. doi:10.1001/archopht.1995.01100020100038
 56. Leske MC, Wu S-Y, Nemesure B, Hennis A. Incident Open-Angle Glaucoma and Blood Pressure. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(7):954. doi:10.1001/archopht.120.7.954
 57. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of Long-term Progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1965-1972. doi:10.1016/J.OPHTHA.2007.03.016
 58. Wei X, Kumar Balne P, Meissner KE, Barathi VA, Schmetterer L, Agrawal R. Assessment of flow dynamics in retinal and choroidal microcirculation. *Surv Ophthalmol*. 2018. doi:10.1016/j.survophthal.2018.03.003
 59. Luo X, Shen Y, Jiang M, Lou X, Shen Y. Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. 2015;2015.
 60. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 1989;191:9-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2546368>. Accessed October 30, 2018.
 61. Pekel G, Acer S, Çetin EN, Yağcı R, Kaşıkçı A, Çevik A. Ocular pulse amplitude and retinal vessel caliber changes after intravitreal ranibizumab. *Int Ophthalmol*. 2015;35(5):657-662. doi:10.1007/s10792-014-9991-z
 62. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye*. 2004;18(4):400-405. doi:10.1038/sj.eye.6700651
 63. Sehi M. Basic technique and anatomically imposed limitations of confocal scanning laser Doppler flowmetry at the optic nerve head level. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1):e1-e11. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01728.x
 64. Findl O, Rainer G, Dallinger S, et al. Assessment of optic disk blood flow in patients with

- open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(5):589-596. doi:10.1016/S0002-9394(00)00636-X
65. Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B. Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(4):466-469. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10434872>. Accessed October 30, 2018.
 66. Nicoleta MT, Hnik P, Drance SM. Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(6):775-783. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956631>. Accessed October 30, 2018.
 67. Hafez AS, Bizzarro RLG, Lesk MR. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1022-1031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644212>. Accessed October 30, 2018.
 68. Hafez AS, Bizzarro RLG, Rivard M, Lesk MR. Changes in optic nerve head blood flow after therapeutic intraocular pressure reduction in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Ophthalmology.* 2003;110(1):201-210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511367>. Accessed October 30, 2018.
 69. Berisha F, Schmetterer K, Vass C, et al. Effect of trabeculectomy on ocular blood flow. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(2):185-188. doi:10.1136/bjo.2004.048173
 70. Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, Mitchell P. Retinal Vessel Caliber Is Associated with the 10-year Incidence of Glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2013;120(1):84-90. doi:10.1016/J.OPHTHA.2012.07.007
 71. Amerasinghe N, Aung T, Cheung N, et al. Evidence of Retinal Vascular Narrowing in Glaucomatous Eyes in an Asian Population. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2008;49(12):5397. doi:10.1167/iovs.08-2142
 72. Papastathopoulos KI, Jonas JB. Follow up of focal narrowing of retinal arterioles in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(3):285-289. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10365034>. Accessed October 30, 2018.
 73. Chang M, Yoo C, Kim S-W, Kim YY. Retinal Vessel Diameter, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, and Intraocular Pressure in Korean Patients With Normal-Tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(1):100-105.e1. doi:10.1016/J.AJO.2010.07.025
 74. De Leon JMS, Cheung CY, Wong T-Y, et al. Retinal vascular caliber between eyes with

- asymmetric glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(4):583-589. doi:10.1007/s00417-014-2895-9
75. Ikram MK, de Voogd S, Wolfs RCW, et al. Retinal Vessel Diameters and Incident Open-Angle Glaucoma and Optic Disc Changes: The Rotterdam Study. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2005;46(4):1182. doi:10.1167/iovs.04-1459
 76. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Wong TY. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):435-444. doi:10.1016/J.AJO.2003.10.020
 77. Rao A, Agarwal K, Mudunuri H, et al. Vessel Caliber in Normal Tension and Primary Open Angle Glaucoma Eyes With Hemifield Damage. 2016. doi:10.1097/IJG.0000000000000498
 78. Newman A, Andrew N, Casson R. Review of the association between retinal microvascular characteristics and eye disease. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2018;46(5):531-552. doi:10.1111/ceo.13119
 79. Mitchell P, Leung H, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2005;112(2):245-250. doi:10.1016/J.OPHTHA.2004.08.015
 80. Martin XD, Rabineau PA. Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;227(6):526-530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2625208>. Accessed October 30, 2018.
 81. Collignon NJM, Collignon-Brach JDG. Effect of topical betablockers on human retinal vessels diameters. *Int Ophthalmol.* 1997;21(4):199-203. doi:10.1023/A:1005918922700
 82. Schwartz B, Takamoto T, Lavin P. Increase of retinal vessel width in ocular hypertensives with timolol therapy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1995;(215):41-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8846249>. Accessed October 30, 2018.
 83. Tilma KK, Bek T. Topical treatment for 1 week with latanoprost but not diclofenac reduces the diameter of dilated retinal arterioles in patients with type 1 diabetes mellitus and mild retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(8):750-755. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02185.x
 84. Kremmer S, Iliadou M, Anastassiou G, et al. Influence of latanoprost on retinal microcirculation in glaucoma. *Open Ophthalmol J.* 2014;8:60-66.

doi:10.2174/1874364101408010060

85. Kóthy P, Holló G. Does glaucoma medication influence the diameter of the retinal arteriole in the human eye? *Acta Physiol Hung.* 2001;88(3-4):281-292. doi:10.1556/APhysiol.88.2001.3-4.10
86. Wang L, Murphy O, Caldito NG, Calabresi PA, Saidha S. Emerging Applications of Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in neurological research. *Eye Vis (London, England).* 2018;5:11. doi:10.1186/s40662-018-0104-3
87. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66-100. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.07.002
88. Melkebeke L Van, Barbosa-Breda J, Huygens M, Stalmans I. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma: A Review. *Ophthalmic Res.* 2018;60:139-151. doi:10.1159/000488495
89. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY FEATURES OF DIABETIC RETINOPATHY. *Retina.* 2015;35(11):2371-2376. doi:10.1097/IAE.0000000000000716
90. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):35-44.e1. doi:10.1016/J.AJO.2015.04.021
91. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(18):E2395-402. doi:10.1073/pnas.1500185112
92. Matsunaga DR, Yi JJ, De Koo LO, Ameri H, Puliafito CA, Kashani AH. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy in Human Subjects. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2015;46(8):796-805. doi:10.3928/23258160-20150909-03
93. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Baumal CR, et al. Evaluation of Preretinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2016;47(2):115-119. doi:10.3928/23258160-20160126-03
94. Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, Durbin MK, Puliafito CA. *OPTICAL COHERENCE*

- TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF RETINAL VENOUS OCCLUSION.*
<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26457395>. Accessed December 10, 2018.
95. Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. CAPILLARY NETWORK ANOMALIES IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2015;35(11):2332-2338. doi:10.1097/IAE.0000000000000845
 96. Adhi M, Filho MAB, Louzada RN, et al. Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2016;57(9):OCT486. doi:10.1167/iovs.15-18907
 97. Bonini Filho MA, Adhi M, De Carlo TE, et al. *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN RETINAL ARTERY OCCLUSION.*
<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26457398>. Accessed December 13, 2018.
 98. Wang X, Jia Y, Spain R, et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(10):1368-1373. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2013-304547
 99. Ghasemi Falavarjani K, Tian JJ, Akil H, Garcia GA, Sadda SR, Sadun AA. *SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF THE OPTIC DISK IN OPTIC NEUROPATHY.* <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28005675>. Accessed December 13, 2018.
 100. Hata M, Oishi A, Muraoka Y, et al. Structural and Functional Analyses in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(2):140-148. doi:10.1097/WNO.0000000000000470
 101. Costanzo E, Miere A, Querques G, Capuano V, Jung C, Souied EH. Type 1 Choroidal Neovascularization Lesion Size: Indocyanine Green Angiography Versus Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2016;57(9):OCT307. doi:10.1167/iovs.15-18830
 102. Gong J, Yu S, Gong Y, Wang F, Sun X. The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. 2016. doi:10.1155/2016/7521478
 103. Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C, et al. A Comparison Between Optical Coherence

- Tomography Angiography and Fluorescein Angiography for the Imaging of Type 1 Neovascularization. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2016;57(9):OCT314. doi:10.1167/iovs.15-18900
104. Phasukkijwatana N, Tan ACS, Chen X, Freund KB, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of type 3 neovascularisation in age-related macular degeneration after antiangiogenic therapy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):597-602. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2016-308815
 105. Moulton E, Choi W, Waheed NK, et al. Ultrahigh-Speed Swept-Source OCT Angiography in Exudative AMD. doi:10.3928/23258160-20141118-03
 106. Ala El Ameen SYCOSAMMSMQMHORBGQEHS. Type 2 Neovascularization Secondary To Age-related Macular Degeneration Imaged By Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015;35(11):2212-2218. doi:10.1097/iae.0000000000000773
 107. De Carlo TE, Bonini Filho MA, Adhi M, Duker JS. *RETINAL AND CHOROIDAL VASCULATURE IN BIRDSHOT CHORIORETINOPATHY ANALYZED USING SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY.* <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26352557>. Accessed December 13, 2018.
 108. Hassan M, Agarwal A, Afridi R, et al. *The Role of Optical Coherence Tomography Angiography in the Management of Uveitis.*; 2016. www.internat-ophthalmology.com. Accessed December 13, 2018.
 109. Kim AY, Rodger DC, Shahidzadeh A, et al. Quantifying Retinal Microvascular Changes in Uveitis Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:101-112. doi:10.1016/j.ajo.2016.08.035
 110. Levison AL, Baynes KM, Lowder CY, Kaiser PK, Srivastava SK. Choroidal neovascularisation on optical coherence tomography angiography in punctate inner choroidopathy and multifocal choroiditis. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):616-622. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308806
 111. Thorell MR, Zhang Q, Huang Y, et al. Swept-Source OCT Angiography of Macular Telangiectasia Type 2. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2014;45(5):369-380. doi:10.3928/23258160-20140909-06
 112. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ, et al. Volume-Rendering Optical Coherence

- Tomography Angiography of Macular Telangiectasia Type 2. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2261-2269. doi:10.1016/J.OPHTHA.2015.07.025
113. Zhang Q, Wang RK, Chen C-L, et al. SWEPT SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF NEOVASCULAR MACULAR TELANGIECTASIA TYPE 2. *Retina*. 2015;35(11):2285-2299. doi:10.1097/IAE.0000000000000840
 114. Yap ZL, Verma S, Lee YF, Ong C, Mohla A, Perera SA. Glaucoma related retinal oximetry: a technology update. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:79-84. doi:10.2147/OPTH.S128459
 115. Hardarson SH. *Retinal Oximetry*. Vol 91.; 2013. doi:10.1111/aos.12086
 116. Shonat RD, Wilson DF, Riva CE, Pawlowski M. Oxygen distribution in the retinal and choroidal vessels of the cat as measured by a new phosphorescence imaging method. *Appl Opt*. 1992;31(19):3711. doi:10.1364/AO.31.003711
 117. Palsson O, Geirsdottir A, Hardarson SH, Olafsdottir OB, Kristjansdottir JV, Stefánsson E. Retinal Oximetry Images Must Be Standardized: A Methodological Analysis. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2012;53(4):1729. doi:10.1167/iovs.11-8621
 118. O'connell RA, Anderson AJ, Hosking SL, Batcha AH, Bui B V. Test-Retest Reliability of Retinal Oxygen Saturation Measurement. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24811846>. Accessed April 16, 2018.
 119. Yip W, Siantar R, Perera SA, et al. Reliability and Determinants of Retinal Vessel Oximetry Measurements in Healthy Eyes. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2014;55(11):7104. doi:10.1167/iovs.13-13854
 120. Lasta M, Palkovits S, Boltz A, et al. Reproducibility of retinal vessel oxygen saturation measurements in healthy young subjects. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(8):e616-e620. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02513.x
 121. Man REK, Kawasaki R, Wu Z, et al. Reliability and Reproducibility of Retinal Oxygen Saturation Measurements using a Predefined Peri-papillary Annulus. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(8):e590-e594. doi:10.1111/aos.12173
 122. DePaoli DT, Tossou P, Parent M, Sauvageau D, Côté DC. Convolutional Neural Networks for Spectroscopic Analysis in Retinal Oximetry. *Sci Rep*. 2019;9(1):11387. doi:10.1038/s41598-019-47621-7

123. Shimazaki T, Hirooka K, Nakano Y, Nitta E, Ukegawa K, Tsujikawa A. Oxygen venular saturation correlates with a functional loss in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(3):e304-e308. doi:10.1111/aos.13575
124. Michelson G, Scibor M. Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(3):289-295. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00631.x
125. Ito M, Murayama K, Deguchi T, et al. Oxygen saturation levels in the juxta-papillary retina in eyes with glaucoma. *Exp Eye Res.* 2008;86(3):512-518. doi:10.1016/J.EXER.2007.12.010
126. Olafsdottir OB, Vandewalle E, Abegão Pinto L, et al. Retinal oxygen metabolism in healthy subjects and glaucoma patients. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):329-333. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303162
127. Ramm L, Jentsch S, Peters S, Augsten R, Hammer M. Investigation of blood flow regulation and oxygen saturation of the retinal vessels in primary open-angle glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(11):1803-1810. doi:10.1007/s00417-014-2766-4
128. Vandewalle E, Abegão Pinto L, Olafsdottir OB, et al. Oximetry in glaucoma: correlation of metabolic change with structural and functional damage. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(2):105-110. doi:10.1111/aos.12011
129. Hammer M, Ramm L, Agci T, Augsten R. Venous retinal oxygen saturation is independent from nerve fibre layer thickness in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(3):e243-e244. doi:10.1111/aos.12817
130. Cheng CSM, Lee YF, Ong C, et al. Inter-eye comparison of retinal oximetry and vessel caliber between eyes with asymmetrical glaucoma severity in different glaucoma subtypes. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1315-1321. doi:10.2147/OPHTH.S96529
131. Shimazaki T, Hirooka K, Nakano Y, et al. Relationship between oxygen saturation of the retinal vessels and visual field defect in glaucoma patients: comparison with each hemifield. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(8):e683-e687. doi:10.1111/aos.13089
132. Li Yap Z, Ong C, Fang Lee Y, et al. Retinal Oximetry in Subjects With Glaucomatous Hemifield Asymmetry. 2017. doi:10.1097/IJG.0000000000000622

133. Guduru A, Martz TG, Waters A, Kshirsagar A V., Garg S. Oxygen Saturation of Retinal Vessels in All Stages of Diabetic Retinopathy and Correlation to Ultra-Wide Field Fluorescein Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2016;57(13):5278. doi:10.1167/iovs.16-20190
134. Man RE, Sasongko MB, Xie J, et al. Associations of retinal oximetry in persons with diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2015;43(2):124-131. doi:10.1111/ceo.12387
135. Khoobehi B, Firn K, Thompson H, Reinoso M, Beach J. Retinal Arterial and Venous Oxygen Saturation Is Altered in Diabetic Patients. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2013;54(10):7103. doi:10.1167/iovs.13-12723
136. Hardarson SH, Stefánsson E. Retinal oxygen saturation is altered in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(4):560-563. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300640
137. Hammer M, Vilser W, Riemer T, et al. Diabetic patients with retinopathy show increased retinal venous oxygen saturation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(8):1025-1030. doi:10.1007/s00417-009-1078-6
138. Jørgensen CM, Hardarson SH, Bek T. The oxygen saturation in retinal vessels from diabetic patients depends on the severity and type of vision-threatening retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):34-39. doi:10.1111/aos.12283
139. Eliasdottir TS, Bragason D, Hardarson SH, Kristjansdottir G, Stefánsson E. Venous oxygen saturation is reduced and variable in central retinal vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(8):1409-1409. doi:10.1007/s00417-014-2919-5
140. Traustason S, la Cour M, Larsen M. Retinal vascular oximetry during ranibizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1208-1211. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304580
141. Hardarson SH, Stefánsson E. Oxygen Saturation in Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(6):871-875. doi:10.1016/J.AJO.2010.06.020
142. Hardarson SH, Stefánsson E. Oxygen saturation in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(5):466-470. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02109.x
143. Geirsdottir A, Hardarson SH, Olafsdottir OB, Stefánsson E. Retinal oxygen metabolism in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):27-33. doi:10.1111/aos.12294
144. Zong Y, Lin L, Yi C, et al. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in

- retinitis pigmentosa at various ages. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(2):243-252. doi:10.1007/s00417-015-3039-6
145. Bojinova RI, Schorderet DF, Valmaggia C, Türksever C, Schoetzau A, Todorova MG. Higher retinal vessel oxygen saturation: investigating its relationship with macular oedema in retinitis pigmentosa patients. *Eye.* 2018;32(7):1209-1219. doi:10.1038/s41433-018-0043-1
 146. Battu R, Mohan A, Khanna A, Kumar A, Shetty R. Retinal Oxygen Saturation in Retinitis Pigmentosa and Macular Dystrophies in Asian-Indian Eyes. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2015;56(5):2798. doi:10.1167/iovs.14-15993
 147. Türksever C, Valmaggia C, Orgül S, Schorderet DF, Flammer J, Todorova MG. Retinal vessel oxygen saturation and its correlation with structural changes in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(5):454-460. doi:10.1111/aos.12379
 148. Eysteinnsson T, Hardarson SH, Bragason D, Stefánsson E. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(5):449-453. doi:10.1111/aos.12359
 149. Ueda-Consolvo T, Fuchizawa C, Otsuka M, Nakagawa T, Hayashi A. Analysis of retinal vessels in eyes with retinitis pigmentosa by retinal oximeter. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(6):e446-e450. doi:10.1111/aos.12597
 150. Li C, Feng X, Wen X, et al. Macular Retinal Vessel Oxygen Saturation Elevation in Chinese Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol.* 2017;2017:1-9. doi:10.1155/2017/5972418
 151. Zheng Q, Zong Y, Li L, et al. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in high myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2015;35(5):562-569. doi:10.1111/opo.12223
 152. Einarsdottir AB, Hardarson SH, Kristjansdottir JV, Bragason DT, Snaedal J, Stefánsson E. Retinal Oximetry Imaging in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2015;49(1):79-83. doi:10.3233/JAD-150457
 153. Einarsdottir AB, Olafsdottir OB, Hjaltason H, Hardarson SH. Retinal oximetry is affected in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(5):528-530. doi:10.1111/aos.13682
 154. Eliasdottir TS, Bragason D, Hardarson SH, et al. Retinal oximetry measures systemic hypoxia in central nervous system vessels in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174026. doi:10.1371/journal.pone.0174026

155. Hammade M. Les mécanismes d'oxygénation sanguine de l'œil en corrélation avec le système respiratoire. 2010.
156. Hilal J. Étude sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique au cours du cycle menstruel chez les femmes par. 2011.
157. Tran VL, Janvier V, Tran VL. Oxygénation des lits capillaires à la papille optique de patients sains et glaucomateux.
158. Rilvén S, Torp TL, Grauslund J. Retinal oximetry in patients with ischaemic retinal diseases. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(2):119-127. doi:10.1111/aos.13229
159. Ito M, Murayama K, Deguchi T, et al. Oxygen saturation levels in the juxta-papillary retina in eyes with glaucoma. doi:10.1016/j.exer.2007.12.010
160. Olafsdottir OB, Vandewalle E, Abegão Pinto L, et al. Retinal oxygen metabolism in healthy subjects and glaucoma patients. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):329-333. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303162
161. Vandewalle E, Abegão Pinto L, Olafsdottir OB, et al. Oximetry in glaucoma: correlation of metabolic change with structural and functional damage. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(2):105-110. doi:10.1111/aos.12011
162. Goharian I, Iverson SM, Ruiz RC, Kishor K, Greenfield DS, Sehi M. Reproducibility of retinal oxygen saturation in normal and treated glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(3):318-322. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305718
163. Türksever C, Orgül S, Todorova MG. Reproducibility of retinal oximetry measurements in healthy and diseased retinas. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(6):e439-e445. doi:10.1111/aos.12598
164. Beach JM, Schwenzer KJ, Srinivas S, Kim D, Tiedeman JS. Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. *J Appl Physiol.* 1999;86(2):748-758. doi:10.1152/jappl.1999.86.2.748
165. Palkovits S, Lasta M, Told R, et al. Relation of retinal blood flow and retinal oxygen extraction during stimulation with diffuse luminance flicker. *Nat Publ Gr.* 2015;5:18291. doi:10.1038/srep18291
166. Teng P-Y, Wanek J, Blair NP, Shahidi M. Response of Inner Retinal Oxygen Extraction Fraction to Light Flicker Under Normoxia and Hypoxia in Rat. 2014. doi:10.1167/iovs.13-13811

167. Wang S, Birol G, Budzynski E, Flynn R, Linsenmeier RA. Metabolic Responses to Light in Monkey Photoreceptors. *Curr Eye Res.* 2010;35(6):510-518. doi:10.3109/02713681003597255
168. Lau JCM, Linsenmeier RA. Oxygen consumption and distribution in the Long-Evans rat retina. *Exp Eye Res.* 2012;102:50-58. doi:10.1016/j.exer.2012.07.004
169. Blair NP, Tan MR, Felder AE, Teng P, Wanek J, Shahidi M. Retinal tissue oxygen tension and consumption during light flicker stimulation in rat. *Exp Eye Res.* 2018;175:207-211. doi:10.1016/J.EXER.2018.08.007
170. Olafsdottir OB, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Harris A, Stefánsson E. Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6409-6413. doi:10.1167/iovs.10-6985
171. Olafsdottir OB, Vandewalle E, Abegão Pinto L, et al. Retinal oxygen metabolism in healthy subjects and glaucoma patients. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):329-333. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303162
172. Koçak I, Zulauf M, Bergamin O. Evaluation of the Brusini Glaucoma Staging System for Typing and Staging of Perimetric Results. *Ophthalmologica.* 1998;212(4):221-227. doi:10.1159/000027296
173. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical Coherence Tomography Longitudinal Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(4):464. doi:10.1001/archophth.123.4.464
174. Keltner JL, Johnson CA, Quigg JM, Cello KE, Kass MA, Gordon MO. Confirmation of Visual Field Abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(9):1187. doi:10.1001/archophth.118.9.1187
175. De Moraes CG, Hood DC, Thenappan A, et al. 24-2 Visual Fields Miss Central Defects Shown on 10-2 Tests in Glaucoma Suspects, Ocular Hypertensives, and Early Glaucoma. *Ophthalmology.* 2017;124(10):1449-1456. doi:10.1016/J.OPHTHA.2017.04.021
176. Tomairek RH, Aboud SA, Hassan M, Mohamed AH. Studying the role of 10-2 visual field test in different stages of glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* March 2019;112067211983690. doi:10.1177/1120672119836904
177. Siesky B, Harris A, Cantor LB, et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with

- primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):500-504. doi:10.1136/bjo.2007.125187
178. Traustason S, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, et al. Dorzolamide–timolol combination and retinal vessel oxygen saturation in patients with glaucoma or ocular hypertension. doi:10.1136/bjo.2008.148460
179. Geirsdottir A, Palsson O, Hardarson SH, Olafsdottir OB, Kristjansdottir JV, Stefánsson E. Retinal Vessel Oxygen Saturation in Healthy Individuals. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2012;53(9):5433. doi:10.1167/iovs.12-9912
180. Man REK, Sasongko MB, Kawasaki R, et al. Associations of Retinal Oximetry in Healthy Young Adults. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2014;55(3):1763. doi:10.1167/iovs.13-13320
181. Jani PD, Mwanza J-C, Billow KB, Waters AM, Moyer S, Garg S. Normative values and predictors of retinal oxygen saturation. *Retina.* 2014;34(2):394-401. doi:10.1097/IAE.0b013e3182979e7b
182. Rose K, Kulasekara SI, Hudson C. Intervisit Repeatability of Retinal Blood Oximetry and Total Retinal Blood Flow Under Varying Systemic Blood Gas Oxygen Saturations. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2016;57(1):188. doi:10.1167/iovs.15-17908

Annexe 1 : Tableaux de résultats bruts

Tableau XVI : Moyenne d'oxygénation (%) pour les trois mesures consécutives

Patient (1 œil)	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3
1	71,3	73,4	72,3
2	74,6	72,1	69,8
3	73,7	71,4	64,5
4	69,8	68,3	66,4
5	70,8	72,4	71,3
6	79,7	74,9	77,0
7	79,4	80,6	82,0
8	77,9	77,7	72,4
9	56,8	57,3	51,0
10	62,4	73,8	72,0
11	64,6	64,4	62,9
12	72,3	68,4	76,1
13	67,2	74,1	72,5
14	66,9	62,0	65,5
15	51,2	50,9	59,1
16	63,4	65,6	63,1
17	69,5	65,8	66,8

Tableau XVII : Taux d'oxygénation moyen (%) selon la durée d'acquisition

Patient (1 œil)	M5	M10	M15	M20	M25	M30
1	70,35	71,33	71,39	71,55	71,32	71,32
2	71,97	74,66	74,49	74,26	74,47	74,63
3	72,10	72,45	72,16	72,80	72,92	73,96
4	75,03	73,35	71,93	71,82	71,92	71,20
5	70,65	71,29	71,65	71,74	71,64	71,26
6	78,72	79,34	79,41	79,49	79,65	79,65
7	77,92	79,50	79,50	79,74	79,90	79,50
9	77,92	77,87	77,03	77,19	77,62	77,40
9	50,82	51,47	51,83	51,42	51,32	51,22
10	59,88	60,45	61,13	61,70	61,94	62,46
11	62,80	63,63	63,94	63,72	63,81	64,11
12	70,63	72,64	72,90	72,14	72,40	72,36
13	74,08	73,48	73,41	73,17	72,99	72,47
14	68,33	66,73	67,23	67,31	67,08	66,92
15	52,12	53,54	53,05	52,86	52,37	51,60
16	60,75	61,33	61,96	62,14	62,23	62,70
17	68,93	67,39	69,16	69,25	69,36	69,29

M5: moyenne à 5 secondes, M10: moyenne à 10 secondes, M15: moyenne à 15 secondes, M20: moyenne à 20 secondes, M25: moyenne à 25 secondes, M30: moyenne à 30 secondes

Tableau XVIII : Écart-type (%) de chacune des acquisitions faites

Patient (1 œil)	STD 1	STD 2	STD 3	STD 4	STD 5	STD 6
1	2,2	3,5	2,9	5,1	3,9	2,9
2	4,1	3,3	5,4	2,3	3,2	1,9
3	6,9	4,6	5,6			
4	4,5	2,7	3,6	3,1	3,3	2,9
5	2,8	2,1	2,5	1,8	1,7	3,2
6	2,3	3,4	3,2			
7	2,3	3,0	2,9	4,3	2,2	2,8
8	4,5	3,5	4,6	3,7	4,7	5,6
9	3,2	2,6	3,3			
10	7,2	6,2	4,3	5,6	6,2	4,4
11	2,5	3,5	4,9	2,6	2,5	2,8
12	3,9	5,1	3,4	3,7	2,9	4,1
13	5,4	3,5	3,4	4,7	3,2	3,4
14	3,2	3,5	2,7	3,8	3,6	3,3
15	5,1	6,5	4,2	5,3	6,1	6,4
16	4,0	3,6	2,6			
17	4,8	3,9	4,0	4,1	4,6	4,6

STD 1: écart-type de la 1ère mesure, STD 2: écart-type de les 2ème mesure, STD 3: écart-type de la 3ème mesure, STD 4: écart-type de la 4ème mesure, STD 5: écart-type de la 5ème mesure, STD 6: écart-type de la 6ème mesure

* Les mesures manquantes indiquent que le patient a été testé seulement sur 1 œil

Tableau XIX : Écart-type (%) pour chaque moyenne selon la durée d'acquisition

Patient (1 œil)	STD 5 sec	STD 10 sec	STD 15sec	STD 20 sec	STD 25sec	STD 30 sec
1	2,58	2,44	2,20	2,19	2,45	2,33
2	1,59	6,46	5,68	5,10	5,14	4,85
3	5,20	5,08	5,27	6,28	6,06	6,32
4	4,52	4,32	4,50	4,44	4,53	4,66
5	2,54	2,39	2,23	2,04	1,91	2,14
6	2,48	2,93	2,49	2,21	2,14	2,01
7	3,21	2,99	2,50	2,43	2,33	2,39
8	2,50	2,76	3,25	3,17	3,11	2,99
9	3,81	3,62	3,21	3,15	2,96	2,87
10	4,53	4,99	4,76	5,59	5,63	5,91
11	2,94	2,48	2,36	2,93	2,77	2,70
12	3,51	4,60	3,96	4,12	4,09	4,03
13	5,19	4,34	4,51	4,94	4,80	4,63
14	4,01	4,28	3,79	3,34	3,20	3,02
15	3,63	4,58	4,28	3,84	4,15	4,65
16	2,19	2,64	2,55	2,48	2,26	2,53
17	3,92	3,87	5,29	4,90	5,05	4,74

STD 5 sec: écart-type à 5 secondes, STD 10 sec: écart-type à 10 secondes, STD 15 sec: écart-type à 15 secondes, STD 20 sec: écart-type à 20 secondes, STD 25 sec: écart-type à 25 secondes, STD 30 sec: écart-type à 30 secondes

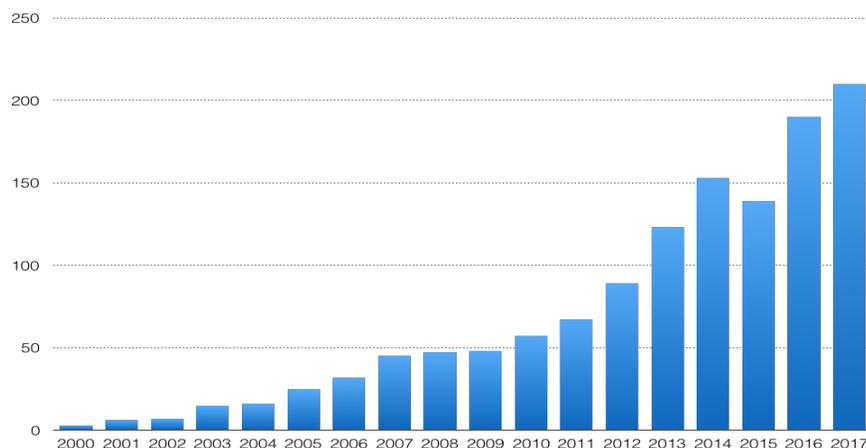
Tableau XX : Comparaison des moyennes de SaO2 (%) avant et après la technique d'optimisation

Patient (1 œil)	Moyenne avant optimisation	Moyenne optimisée
1	71,3	71,3
2	74,6	74,3
3	73,7	74,0
4	69,8	69,7
5	70,8	71,1
6	79,7	79,7
7	79,4	79,4
8	77,7	77,7
9	51,0	51,0
10	62,4	62,4
11	64,6	64,6
12	72,3	72,4
13	72,5	72,5
14	66,9	66,8
15	51,2	51,5
16	63,4	65,8
17	69,5	69,2

Annexe 2 : Information fournie par la compagnie sur l'appareil Zilia

About the Technology

A rapidly increasing number of studies have been using ocular oximetry (see Fig. 1) to investigate the link between oxygen supply and namely glaucoma^{2,3,4,5,6,7,8,9}, diabetes^{10,11} and age-related macular degeneration^{12,13,14}. Since it is well known now that oxygen regulation is linked to many important ocular diseases, ocular oximetry can provide precious clinical information about the metabolic state of the retina to better manage ocular diseases¹⁵.



-
- 2 Leske. *Ophthalmic Epidemiol.*, 2007.
 - 3 Nemesure et al. *Ophthalmology*, 2007.
 - 4 Olafsdottir et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2011.
 - 5 Grieshaber and Flammer. *Curr Opin Ophthalmol*, 2005.
 - 6 Leske. *Curr Opin Ophthalmol.*, 2009.
 - 7 Hafez et al. *Am J Ophthalmol.*, 2003.
 - 8 Satilmis et al. *Am J Ophthalmol.*, 2003.
 - 9 Hayreh. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2001.
 - 10 Boeckeaert et al. *Bull. Soc. belge Ophtalmol.*, 2012.
 - 11 Guduru et al. *IOVS*, 2016.
 - 12 Grunwald et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2005.
 - 13 Geirsdottir et al. *Acta Ophthalmol.*, 2014.
 - 14 Boeckeaert et al. *Bull. Soc. belge Ophtalmol.*, 2012.
 - 15 Harris et al. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*. 2003.

Fig 1 : Number of publications on Ocular Oximetry per year (as seen on PubMed)

By coupling imagery and spectroscopy (spectral analysis), Zilia has developed an innovative ocular oximetry technology destined to further help clinicians in diagnosing and monitoring a patient's condition or disease detectable in the tissues of the eye fundus.

Intellectual Property

Zilia currently has two patent pending families :

- OPTICAL FIBER-BASED SPECTROREFLECTOMETRIC SYSTEM including international application (PCT/CA2017/051587) currently in the international phase, and Canadian patent application CA3,007,551 at the national phase.
- SPECTROREFLECTOMETRIC SYSTEM PROVIDED WITH A POINTER MODE FOR COMBINED IMAGING AND SPECTRAL ANALYSIS including two provisional patent applications in the United States (US 62/672,916 and US 62/595,260) currently in the priority year.

About the Company

Zilia is a canadian medical device company based in Quebec City and employing a team of skilled individuals in biomedical engineering, chemical engineering, biophotonics, physics, software engineering, image analysis and electrical engineering.

Device Description

Device Summary

Zilia has developed an innovative platform designed to measure oxygen saturation in the eye fundus in real-time using imagery and spectroscopy. It provides eye-care professionals with crucial information on the metabolic state of ocular tissues and on processes involved in ocular diseases to help improve patient outcomes and reduce health care costs.

Device Anatomy

A brief description of the device is provided here. Zilia's device is composed of 3 main sections that regroup the different components necessary to the targeted spectroscopy acquisition.



1. Chin-rest and head-rest

- Those elements are necessary for the comfort and stability of the patient. The chin-rest has a 60mm motorized vertical movement to accommodate different patient's anatomy. Both the headrest and the chinrest are made of polyurethane, a well-known biocompatible material that is easy to clean.

2. Base, including a touch-screen display

- The base contains mostly the mechanics and the electronics enabling the movement and the functioning of the device. X, Y and Z motion enable the positioning of the device to acquire images and oximetry measurements from patients with different anatomy. The touch-screen display with the integration of an on-board pc makes it a stand-alone device.

3. Optical head

- This part contains all the key components to the good operation of the device, such as the illumination system, the imaging system and the spectroscopy elements. Also presented are motorized lenses that enables to achieve image focus and region of interest (ROI) focus.

The optical technique used to measure the oxygen saturation is diffuse reflectance spectroscopy (DRS), as we detect and analyze spectrally the light which has been scattered (or diffused) from the tissue. Once the spectral information is acquired, it is statistically fitted using the known absorption spectra for the oxygenated and deoxygenated states of hemoglobin to allow the calculation of effective oxygenation (SO₂). This entire procedure is referred to as tissue oximetry. While the process of performing tissue oximetry using DRS is well accepted and understood (for example on the skin in clinical settings), the ingenuity of Zilia’s optic design allows to perform this on the retina. The device aims to measure the wavelength-dependant absorption of hemoglobin and oxyhemoglobin circulating within the vasculature of a small ROI on the eye fundus. In order to achieve this, the system provides images of both the eye fundus and the targeted region of measurement to allow its localization.

Zilia’s device enables the selection of a specific ROI in the image in which the oxygen saturation is measured.

Table 1: Zilia’s device characteristics

	Zilia
Method	Similar to conventional fundus camera (displayed on touchscreen monitor)
Intended Use	Zilia is a digital imaging system that captures images of patients’ fundus (retina) in either a mydriatic or non-mydriatic eye while also providing a measurement of tissue oxygen saturation in a targeted region of the retina. The device is indicated for use as an aid in diagnosing or monitoring health that may be observed and photographed.
Modes of operation	Oxygen saturation in a targeted region of the retina
Anatomical region	Retina

Light Source	Laser Diode (633nm) - location tracking
Field angle(degrees)	23,8
Viewing Magnification	1,92X
Focusing	Manual
Working distance	60mm
Record Media	Digital data
Principle of measurement	Retinal imaging with targeted diffuse reflectance spectroscopy
Measurement duration	30Hz imaging with 4hz spectral measurements
Measurement results	Given in %
Numerical data	Tissue oxygen saturation
Graphically data	Time variation of oxygen saturation
Illumination Light	White LED (5000K)
Flash Exposure	Continuous exposure