

Université de Montréal

**Oxygénation des lits capillaires à la papille
optique de patients sains et glaucomateux**

par

Van Loc TRAN

École d'Optométrie

Mémoire présenté à la Faculté d'études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences de la Vision

Janvier, 2013

© Van Loc TRAN, 2012

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Oxygénation des lits capillaires à la papille
optique des patients sains et glaucomateux

Présenté par :
Van Loc TRAN

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Claude GIASSON, président-rapporteur
Vasile DIACONU, directeur de recherche
Pierre FORCIER, membre du jury

Résumé

Le glaucome représente la première cause de cécité irréversible à l'échelle mondiale. C'est une maladie neuro-dégénérative caractérisée traditionnellement par une pression intraoculaire (PIO) élevée, un dommage du nerf optique et un défaut du champ visuel correspondant. En fait, la PIO élevée constitue le facteur de risque central associé au développement du glaucome. Cependant, en dépit d'un contrôle adéquat de la PIO, la maladie continue à progresser chez certains patients. Cela montre qu'il existe d'autres facteurs impliqués dans la pathogenèse du glaucome. Des études récentes indiquent qu'un dérèglement de l'oxygène est associé à son développement.

En utilisant une nouvelle technologie multi-spectrale capable de mesurer la saturation en oxygène (SaO_2) dans les structures capillaires de la rétine, cette étude tentera de déterminer si un état d'oxygénation anormal pourrait se retrouver à la papille optique des patients souffrant de glaucome. Une meilleure compréhension du rôle de l'oxygène pourrait aider à améliorer le pronostic du glaucome.

Les résultats de l'étude indiquent que le facteur de position (supérieure, temporale et inférieure de la papille optique) n'a aucun effet sur la mesure SaO_2 ainsi que sa variabilité chez les patients normaux. La comparaison de la SaO_2 entre les sujets normaux et glaucomateux ne montre pas de différence statistiquement significative.

En conclusion, la SaO_2 «normale» mesurée dans les yeux glaucomateux n'exclut pas nécessairement que l'hypoxie ne soit pas impliquée dans la pathogenèse. Au moment de

l'étude, la PIO était bien contrôlée par des médicaments topiques, ce qui pourrait influencer l'oxygénation à la papille optique.

Mots-clés : glaucome primaire à angle ouvert, saturation en oxygène, papille optique, hypoxie, pression intraoculaire, pathophysiologie du glaucome, réflectométrie multi-spectrale

Abstract

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide. Traditionally, open-angle glaucoma was defined as a neurodegenerative disease characterized by high intraocular pressure (IOP), progressive retinal cell death with subsequent visual field loss. Elevated IOP has been identified as one of the major risk factors for glaucomatous optic nerve damage. However, adequate IOP control cannot prevent progression of the disease in all patients suggesting that there are other factors involved in the pathogenesis of glaucoma. Recent studies suggest that hypoxia may contribute to the development of glaucoma.

Using a new multi-spectral detection system of oxygen saturation (O_2Sa), this study determined whether an abnormal state of oxygenation at the optic disc could be found in glaucoma patients. Knowledge about the influence of the oxygen in glaucoma may help to improve the pronostic of the disease.

The results of the study indicate that the position factor (superior, temporal and inferior of the optic nerve head) has no effect on the measurement of O_2Sa and its variability in normal patients. Comparing the O_2Sa between normal subjects and glaucoma subjects shows no statistically significant difference.

In conclusion, the «normal» O_2Sa measured in glaucomatous eyes does not necessarily exclude that hypoxia is not involved in the pathogenesis of glaucoma because glaucoma patients were under treatment with topical drops that lowered IOP. These medicines could affect the oxygenation of the optic disc.

Keywords : primary open-angle glaucoma, oxygen saturation, optic disc, hypoxia, intraocular pressure, pathophysiology of glaucoma, multichannel spectroscopy

Table des matières

Résumé.....	I
Abstract.....	III
Liste des tableaux.....	VII
Liste des figures.....	VIII
Liste des abréviations.....	IX
Remerciements.....	XI
REVUE DE LA LITTÉRATURE	1
1 - Introduction	2
2 - Épidémiologie.....	4
2.1 - Facteurs de risque.....	4
3 - Diagnostic.....	6
3.1.1 - Pression intraoculaire (PIO)	6
3.1.2 - Valeur de la PIO	6
3.1.3 - Variation diurne de la PIO.....	11
3.2 - Champ visuel.....	13
3.3 - Nerf optique.....	16
3.3.1 - Anatomie et vascularisation	16
3.3.2 - Examen du nerf optique.....	17
4 - Traitements et hypothèses sur la physiopathologie du glaucome	22
4.1 - Traitements.....	22
4.2 - Hypothèse mécanique du glaucome	23
4.3 - Hypothèse vasculaire de la physiopathologie du glaucome.....	24
4.4 - Le débit sanguin oculaire ou le flux sanguin oculaire (FSO).....	25
4.5 - Oxygénation	31
OBJECTIF ET HYPOTHÈSES.....	35
Objectif de l'étude	36
Hypothèses.....	37

ARTICLE.....	39
ABSTRACT.....	41
INTRODUCTION	42
HYPOTHESES.....	44
METHODS AND MATERIALS.....	45
Subjects.....	45
Blood oxygenation measurement.....	46
Experimental protocol.....	47
Statistical analysis.....	48
RESULTS	48
Effect of position - healthy subjects	48
Distribution of O ₂ Sa in 35 healthy patients	49
Lowest and highest O ₂ Sa of glaucoma patients compared to healthy patients.....	51
DISCUSSION.....	54
Limitations.....	56
CONCLUSION.....	56
REFERENCES	58
DISCUSSION ET CONCLUSION	62
Discussion.....	63
Conclusion	67
RÉFÉRENCES	68
Bibliographie	69

Liste des tableaux

Dans la revue de la littérature :

Tableau 1. Correction de la PIO en fonction de l'ECC.....p.10

Dans l'article :

Table 1. Clinical data of glaucoma patients.....p.45

Table 2. Mean, minimum, median and maximum O₂Sa (average ± SD) of the three areas
for 7 healthy subjects.p.49

Table 3. Average SD of a recording session of twenty measurements for each area.....p.49

Table 4. Minimum, median, maximum and average O₂Sa of 35 healthy patients.....p.50

Table 5. Key statistics of healthy group, lowest and highest distribution of O₂Sa of the
three areas measured in glaucoma group.....p.52

Liste des figures

Dans la revue de la littérature :

- Figure 1. Anatomie de la vascularisation.....p.17
- Figure 2. La règle ISNT.p.20

Dans l'article :

- Figure 1. Schematic's view of the retinal oximeter.p.46
- Figure 2. Fundus of right eye showing three areas where O₂Sa were measured.p.47
- Figure 3. Frequency distribution of O₂Sa in 35 healthy patients.p.51
- Figure 4. Distribution of O₂Sa of healthy group and the highest O₂Sa of glaucoma
group.....p.53
- Figure 5. Distribution of O₂Sa of healthy group and the highest O₂Sa of glaucoma
group.....p.53

Liste des abréviations

Acronymes

ECC	: Épaisseur cornéenne centrale
FDT	: Frequency doubling technology (technologie à doublage de fréquence)
FSO (OBF)	: Flux sanguin oculaire (Ocular blood flow)
GON	: Glaucomatous Optic Neuropathy (neuropathie optique d'origine glaucomateuse)
GPAO (POAG)	: Glaucome primaire à angle ouvert (Primary open-angle glaucoma)
HRT	: Heidelberg retina tomograph (ophtalmoscope confocal à balayage laser)
OCT	: Optical coherence tomograph (tomographe par cohérence optique)
PAO	: Pression moyenne de l'artère ophtalmique
PAS	: Périmétrie automatisée standard
PIO (IOP)	: Pression intraoculaire (Intraocular pressure)
PPO	: Pression de perfusion oculaire
SaO ₂	: Saturation en oxygène (Oxygen saturation)
SLP	: Scanning laser polarimeter (polarimètre à balayage laser)
SWAP	: Short-wavelength automated perimetry (périmétrie automatisée de courte longueur d'onde)

«Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme.» Antoine-Laurent Lavoisier

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Vasile Diaconu. Je suis très reconnaissant pour le support et l'encouragement qu'il m'a apporté non seulement tout au long de ma maîtrise, mais bien au-delà. Je ne vous remercierai jamais assez de votre précieux temps que vous m'avez accordé depuis le début du projet jusqu'à la fin.

Ensuite, j'aimerais remercier Dr Claude Giasson de m'avoir introduit à la rigueur et à l'intégrité scientifique. Je vous remercie aussi pour votre disponibilité et vos précieuses suggestions.

Aussi, j'aimerais aussi exprimer mes remerciements à Michel Chagnon pour toutes les suggestions et analyses statistiques.

Un gros merci à tous les amis et les patients qui ont accepté de participer à cette étude. Sans vous, rien ne se réalise. Merci beaucoup !

Je tiens à remercier, au plus profond de mon cœur, mes parents qui m'ont donné la vie. C'est grâce à leur amour, leur support, leur générosité, leur encouragement, leur tolérance, leur intégrité, leur éducation que j'ai pu accomplir tout ce chemin. MERCI !

Finalement, un remerciement spécial à ma femme, Magali Nguyen, qui m'a encouragé dans les moments difficiles, qui m'a donné la force de continuer et terminer ce projet, qui a été toujours à mes côtés pour me supporter et qui me donne le sourire tous les jours. Sincèrement, MERCI MAGALI !!!

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1 - Introduction

Le nombre de cas de cécité attribuables au glaucome primaire à angle ouvert (GPAO) augmente sans cesse, mais la compréhension de sa pathogenèse demeure incomplète et le traitement, parfois inefficace. C'est une maladie neuro-dégénérative traditionnellement caractérisée par une pression intraoculaire (PIO) élevée, un dommage du nerf optique et un défaut du champ visuel correspondant (Flammer et Drance, 1984). En fait, la PIO élevée constitue le facteur de risque central associé au développement et à la progression de la maladie. Le traitement du glaucome repose essentiellement sur la réduction de la PIO afin de prévenir des pertes du champ visuel des patients glaucomateux. Malheureusement, le contrôle adéquat de la PIO ne suffit pas à ralentir l'évolution du glaucome chez tous les patients, ce qui suggère que d'autres facteurs soient impliqués dans la pathogenèse du glaucome.

Même si le mécanisme du glaucome n'est pas entièrement élucidé, la détection précoce de la maladie s'avère importante dans le traitement pour préserver la vision des patients atteints. Cependant, le diagnostic précoce du glaucome reste un problème majeur pour les professionnels de la vision. Selon Quigley (2011), à l'échelle mondiale, neuf cas sur dix de glaucome ne sont pas diagnostiqués et dans les pays industrialisés, seulement un cas sur deux est identifié. En effet, le diagnostic du glaucome constitue un processus complexe, car aucun test unique ne permet de le dépister. Habituellement, il s'appuie sur l'analyse et l'interprétation des données de plusieurs tests notamment la tonométrie, le champ visuel automatisé et l'évaluation de la papille optique (Francis et al., 2011). Puisque

le glaucome représente un enjeu majeur de santé publique, la compréhension de cette maladie devient donc capitale dans la prévention des pertes visuelles.

La revue de la littérature de ce mémoire a pour but de présenter des aspects fondamentaux dans la compréhension et dans l'établissement du diagnostic du glaucome. La recension des écrits débutera par un survol des différentes études épidémiologiques en mettant l'accent sur les facteurs de risque connus pour cibler la population à risque. Ensuite, la section suivante s'attardera aux tests essentiels à effectuer pour détecter la présence du glaucome. Finalement, il sera intéressant de se pencher sur les traitements et les différentes hypothèses de la physiopathologie du glaucome afin de mieux comprendre la maladie dans son ensemble.

2 - Épidémiologie

Le glaucome représente la première cause de cécité irréversible à l'échelle mondiale et le GPAO est la forme de la maladie la plus répandue (Quigley et Broman, 2006). Selon un modèle de projection de prévalence proposé en 2006, on évaluait qu'en 2010 près de 60,5 millions de personnes seraient touchées par le glaucome; ce nombre augmenterait à 79,6 millions en 2020 (Quigley et Broman, 2006). Cette maladie occasionne environ 8,4 millions de cas de cécité bilatérale en 2010 et ce nombre s'élèverait à 11,2 millions en 2020. En réalité, plusieurs cas de cécité pourraient être évités puisqu'il existe des traitements efficaces pour prévenir sa progression si elle a été détectée au premier signe. Voilà pourquoi la connaissance des facteurs de risque et des tests spécifiques à effectuer dans le dépistage du glaucome à un stade précoce joue un rôle crucial dans la prévention des pertes du champ visuel des patients.

2.1 - Facteurs de risque

Les facteurs de risque du glaucome à angle ouvert peuvent être répartis en deux catégories : les facteurs non oculaires et les facteurs oculaires. Ces derniers seront abordés dans les prochaines sections. Les facteurs de risques non oculaires connus sont notamment l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux (Czudowska et al., 2010; Buys et al., 2012; Cedrone et al., 2012). Tout d'abord, l'âge constitue un facteur de risque important. Par exemple, la prévalence du glaucome est de 1,5% chez les 40-49 ans et s'élève à 5,1% chez les 70-79 ans (Friedman et al., 2004) et, dans une autre étude, elle augmente de 1,9% pour les 50-59 à 6,4% pour les personnes au-dessus de 80 ans (Czudowska et al., 2010).

Ensuite, la maladie n'est pas répartie de façon égale selon l'origine ethnique. Plusieurs études indiquent que la maladie touche davantage les Afro-Américains que les Caucasiens (Friedman et al., 2004; Leske et al., 2008; Cedrone et al., 2012). Par exemple, pour le même groupe d'âge, la prévalence chez les Afro-Américains est trois fois plus élevée que chez les Caucasiens (Friedman et al., 2004). Puis, ceux qui ont des antécédents familiaux de glaucome présentent des risques accrus d'être atteints par la maladie (Leske et al., 2008; Czudowska et al., 2010; Cedrone et al., 2012). De façon générale, l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux permettent de mieux cibler la population à risque afin de détecter précocement le glaucome.

Les autres facteurs de risque non oculaires, cités dans la littérature, sont encore plus ou moins controversés. Ces facteurs incluent le diabète, l'hypertension artérielle, la forte myopie, le tabagisme et l'hypotension artérielle nocturne (Bron et al., 2008; Czudowska et al., 2010; Cedrone et al., 2012; Buys et al., 2012). Certaines études montrent une corrélation positive alors que d'autres ne trouvent pas d'association. Dans le cas du diabète, l'étude de Chopra et al. (2008) montre que cette maladie augmente l'incidence du glaucome alors que les travaux de Cedrone et al. (2012) ne démontrent pas de corrélation entre les deux pathologies. Il est donc difficile de cibler la population à risque en s'appuyant sur ces facteurs non oculaires.

Établir le risque des patients en se basant sur les caractéristiques individuelles représente une étape importante dans la détection du glaucome. Cependant, des tests cliniques spécifiques doivent être effectués afin de poser un diagnostic plus adéquat de la

maladie. Les prochaines sections discuteront des différents tests et de leur interprétation lorsqu'un diagnostic de glaucome est considéré.

3 - Diagnostic

3.1.1 - Pression intraoculaire (PIO)

Le premier test dans la détection du glaucome consiste à évaluer la PIO. Même si la PIO élevée ne fait plus partie de la définition du glaucome, elle demeure toutefois un facteur de risque oculaire indiscutable dans le développement de la maladie (Czudowska et al., 2010; Quigley, 2011; Cedrone et al., 2012; Buys et al., 2012). De plus, la PIO est le seul paramètre modifiable qui permet de réduire la progression de la maladie (Heijl et al., 2002; Leske et al., 2003; Bengtsson et al., 2007). Il est donc essentiel de bien comprendre les notions concernant la pression intraoculaire. À cet égard, il y a deux aspects cliniquement importants à considérer dans l'interprétation de la PIO : sa valeur et l'importance de sa variation diurne.

3.1.2 - Valeur de la PIO

A priori, la mesure de la PIO s'avère indispensable dans le dépistage du glaucome. Les analyses statistiques tirées de l'étude de Leydhecker et al. en 1958 ont établi la PIO moyenne dans la population normale aux alentours de 15,5 mm Hg. Celle-ci est dite élevée lorsque cette valeur dépasse 21 mm Hg (voir Leydhecker et al., 1958 cité dans Schnyder et Mermoud, 2005). Autrefois, une PIO élevée était considérée nécessaire dans l'établissement du diagnostic du glaucome; il est maintenant reconnu que cette dernière ne

constitue plus un critère déterminant. Même si elle ne fait plus partie de la définition du glaucome, elle demeure toutefois un facteur de risque de première importance. Effectivement, plusieurs études démontrent qu'une PIO élevée augmente significativement la prévalence et l'incidence du glaucome (Czudowska et al., 2010; Francis BA et al., Cedron et al., 2012; Buys et al., 2012). Ainsi, une élévation de chaque mm Hg de la PIO induit une augmentation de l'incidence du glaucome chez les patients avec de l'hypertension oculaire (Czudowska et al., 2010). Donc, la mesure de la PIO est essentielle dans le dépistage du glaucome.

L'interprétation de la valeur de la PIO doit aussi tenir compte de la différence entre les deux yeux. Selon l'étude de Levine et al. (2006), l'asymétrie de la PIO interoculaire représente un facteur de risque important du glaucome. En effet, leurs résultats indiquent que chaque mm Hg de différence de la PIO entre les deux yeux constitue un risque augmenté de développer la maladie. De plus, les travaux de Williams et al. (2011) montre aussi que l'absence de l'asymétrie de la PIO confère une probabilité de 1% d'avoir le glaucome tandis qu'une différence de 3 mm Hg entre les deux yeux est associée à une probabilité de 6% d'être touchée par la maladie; ce risque augmente à 57% lorsque la différence dépasse 6 mm Hg. Ainsi, Williams et al. (2011) ont conclu qu'il y a une relation directe entre l'importance de l'asymétrie de la PIO et le risque de développer le glaucome. En d'autres mots, si un patient ayant une PIO élevée avec une asymétrie interoculaire (par exemple 25 mm Hg et 21 mm Hg), alors la probabilité d'avoir la maladie serait augmentée de façon significative par rapport à un autre patient avec une PIO élevée mais égale dans les deux yeux (par exemple 23 mm Hg et 23 mm Hg). Cela dit, l'asymétrie de la PIO

interoculaire peut être un bon indicateur pour évaluer le risque de développement du glaucome.

La PIO, qui résulte d'un équilibre dynamique entre la production et le drainage de l'humeur aqueuse, peut être évaluée à l'aide d'un tonomètre à indentation (Schiotz), à aplanation (Goldmann) ou à air pulsé. La tonométrie à aplanation de Goldmann est maintenant la technique de référence pour mesurer la PIO (International Organisation for Standardization, 2001). Toutefois, la valeur mesurée par cette méthode peut être influencée par l'épaisseur cornéenne centrale (ECC), obtenue par pachymétrie. En fait, la conception du tonomètre à aplanation de Goldmann est basée sur la loi d'Imbert-Fick qui stipule comme ceci : la pression de fluide interne agissant sur une mince membrane sphérique est égale à la pression qui est nécessaire pour aplatir une petite zone de la membrane (voir Goldmann et Schmidt, 1957 cité dans Chihara 2008). Cette loi s'applique bien pour les membranes qui sont infiniment minces, mais moins précise pour les membranes ayant une certaine épaisseur comme c'est le cas de la cornée (Liu et Robert, 2005; Elsheikh et al., 2011). Mécaniquement, en appliquant une même quantité de pression, une plus grande déformation sera produite sur une cornée mince (Liu et Robert, 2005). Ceci explique en partie une sous-estimation de la PIO pour les yeux ayant les cornées plus minces. En revanche, il nécessite une plus grande pression pour aplanir une cornée plus épaisse, ce qui contribue à surestimer la PIO. Ainsi, une PIO de 22 mm Hg obtenue sur une cornée de 495 μm d'épaisseur n'aura pas la même signification que sur une cornée de 595 μm . En effet, la PIO mesurée par la tonométrie de Goldmann est plus fiable dans le cas d'une ECC moyenne, c'est-à-dire environ 545 μm (Iester et al., 2009). La PIO

serait surévaluée pour les cornées ayant une épaisseur supérieure à cette valeur et sous-estimée dans le cas contraire. Malheureusement, il n'existe pas de relation linéaire entre l'ECC et la PIO parce que celle-ci dépend de plusieurs autres propriétés de la cornée telles que sa rigidité, sa courbure, son élasticité (Liu and Robert, 2005; Hamard, 2010; Elsheikh et al., 2011).

La première étude mettant en relation l'ECC et la PIO a été réalisée par Ehlers et al. en 1975 (cité dans Patwardhan et al., 2008). Ces auteurs ont développé un nomogramme pour corriger l'erreur de la PIO induite par la variation de l'ECC inter-individuelle (voir tableau 1 ci-dessous). Ce nomogramme est encore utilisé de nos jours dans certains pachymètres (par exemple le Pachmate DGH 55). Ainsi, en se basant sur ce nomogramme, les PIO de l'exemple précédent seraient considérées équivalentes à 26 et 18 mm Hg pour des ECC respectives de 495 μm et 595 μm . Il n'y a pas consensus pour corriger la PIO de cette manière. La méthode basée sur les travaux d'Ehlers et collaborateurs pourrait surévaluer l'effet de l'ECC sur la PIO (Gunvant et al., 2005; Elsheikh et al., 2011). Effectivement, Elsheikh et al. (2011) montre qu'un ajustement de 1,66 mm Hg pour chaque 100 μm serait plus juste. Les points de vue sont encore divergents sur la méthode de correction de la PIO en fonction des valeurs de l'ECC. Quoi qu'il en soit, il n'y a aucun doute que l'interprétation de la PIO devient plus adéquate si elle est accompagnée des mesures d'ECC.

ECC (Microns)	Correction de la PIO (mm Hg)
445	7
455	6
465	6
475	5
485	4
495	4
505	3
515	2
525	1
535	1
545	0
555	-1
565	-1
575	-2
585	-3
595	-4
605	-4
615	-5
625	-6
635	-6
645	-7

Tableau 1 : Correction de la PIO en fonction de l'ECC (adapté de Patwardhan et al., 2008)

Par ailleurs, une ECC mince constitue un facteur de risque du glaucome indépendamment des effets sur la PIO. Un patient dont l'ECC est mince a plus de risque de développer la maladie que celui qui possède une ECC plus épaisse (Gordon et al., 2002; Iester et al., 2009; Francis et al., 2011; Buys et al., 2012). Par exemple, un patient, dont l'ECC est inférieure à 555 μm , a 3,4 fois plus de risque de développer la maladie qu'un autre patient avec une ECC supérieure à 588 μm (Bron et al., 2008). Ceci justifie encore une fois l'importance de la pachymétrie dans la détection du glaucome.

Enfin, la tonométrie et la pachymétrie sont des tests indispensables dans le dépistage du glaucome. Comme la PIO représente un facteur de risque important de la maladie, une interprétation correcte de celle-ci aide grandement à diagnostiquer adéquatement la maladie. Bien que la pachymétrie contribue à une meilleure interprétation de la valeur de la pression intraoculaire, l'évaluation de la PIO à des différents moments de la journée peut aussi révéler des informations utiles dans le dépistage du glaucome.

3.1.3 - Variation diurne de la PIO

Le risque d'apparition et de progression du glaucome lié à l'élévation de la PIO a été bien documenté dans la littérature (Francis BA et al., 2011; Buys et al., 2012; Cedrone et al., 2012). La PIO n'a pas une valeur constante, mais elle fluctue considérablement durant une journée. Premièrement, cette variation peut être à court terme ou à long terme. A court terme, un excès d'ingestion de nourriture ou de boisson, une augmentation soudaine de la pression artérielle, etc. peuvent affecter temporairement la valeur de la PIO (Wilensky, 2004). Mais il n'existe pas de régularité dans cette variation. En revanche, la variation à long terme de la PIO, plus régulière, semble suivre un cycle circadien qui peut se reproduire jour après jour. En général, la PIO se trouve plus élevée en matinée et diminue progressivement durant la journée pour atteindre un creux durant la nuit. En fait, cette fluctuation coïncide avec le cycle circadien de la production de l'humeur aqueuse (Manik et al., 2010). C'est cette variation régulière qu'il faut considérer dans l'analyse de la PIO. Deuxièmement, du point de vue clinique, une fluctuation diurne de la PIO inférieure à 5 mm Hg est normale (Gobel et al., 2011). Cependant, une variation diurne

supérieure à cette valeur représente-elle un facteur de risque séparément de la PIO dans le développement du glaucome? En d'autres mots, une fluctuation de 7 mm Hg durant la journée peut-elle augmenter le risque d'être touché par la maladie? Sur cet aspect, il y a encore des controverses dans la littérature. D'une part, certaines études ne trouvent pas d'association entre la variation diurne de la PIO et le développement du glaucome (Bengtsson et al., 2007; Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group, 2007). D'autre part, plusieurs études ont mis en évidence des pertes du champ visuel plus importantes chez les patients glaucomateux dont la PIO fluctuait davantage (Caprioli et Coleman, 2008; Hong et al., 2007; Nouri-Mahdavi et al., 2004 ; Bergea et al., 1999). Certains croient que cette controverse est due probablement aux techniques employées pour mesurer la PIO, à la compréhension incomplète de sa physiologie et à la définition donnée à la variation diurne (Caprioli et Coleman, 2008; Caprioli, 2007).

Malgré ces différences, plusieurs chercheurs s'entendent: lorsqu'une variation diurne importante accompagne une PIO normale, la corrélation entre cette fluctuation et la progression du glaucome devient significative. Par opposition, quand la PIO est élevée et accompagnée d'une grande fluctuation, le rôle de cette dernière se trouve moins important, car le risque associé avec la PIO élevée prédomine (Caprioli et Coleman, 2008; Caprioli , 2007; Hong et al., 2007). Plus récemment, Singh et Sit (2011) pensent que l'évaluation du pourcentage de la variation constituerait une meilleure comparaison. Selon eux, une variation plus élevée en pourcentage comporte plus de risque de progression de la maladie. Cela explique en partie la divergence des différentes études. Bref, l'implication de la

variation diurne de la PIO dans les dommages glaucomateux demeure encore controversée, toutefois l'analyse de celle-ci peut contribuer dans l'établissement du diagnostic du glaucome.

Finalement, la PIO est un facteur de risque oculaire prépondérant dans l'apparition et la progression du glaucome. Aussi, l'interprétation correcte de la signification de sa valeur et de sa variation diurne représente une étape fondamentale pour dépister la maladie. Toutefois, la pression intraoculaire seule n'est pas suffisante pour établir le diagnostic du glaucome, il faut aussi évaluer le champ visuel et examiner la papille optique.

3.2 - Champ visuel

Chez les patients glaucomateux, la périmétrie joue un rôle majeur dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et de sa progression étant donné que la manifestation clinique du glaucome consiste en une perte progressive du champ visuel. L'identification des défauts du champ visuel peut se faire à l'aide d'une périmétrie manuelle (Goldmann), automatisée standard (PAS), automatisée de courte longueur d'onde (SWAP) ou de la technologie à doublage de fréquence (FDT). La périmétrie Goldmann n'est pratiquement plus utilisée dans le dépistage du glaucome, elle est remplacée par la PAS, la SWAP et la FDT. Bien que la PAS est considérée comme la référence dans l'évaluation des pertes du champ visuel en glaucome, il y a plusieurs études suggérant que la FDT (Brushini et al., 2006; Leeprechanon et al., 2007; Racette et al., 2008) et la SWAP (Sample et Weinreb, 1992; Johnson et al., 1993) détectent les changements du champ visuel plus tôt que la PAS.

La FDT mesure la sensibilité au contraste en créant une illusion optique qui se produit par la superposition de scintillements (flicker) d'un réseau sinusoïdal de faible fréquence spatiale et de haute fréquence temporelle. Ce stimulus active spécifiquement un sous-groupe des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) de la voie magnocellulaire (cellules M) (Anderson et Johnson, 2002). La SWAP génère un stimulus bleu-violet de 440 nm de longueur d'onde sur un fond jaune vif qui peut stimuler préférentiellement les CGR de la voie koniocellulaire (cellules K) (voir Martin et al., 1997 cité dans Racette et al., 2008) . Étant donné que les cellules M et K sont touchées en premier dans le glaucome, cette sélectivité donne une grande sensibilité aux périmétries FDT et SWAP pour déceler plus tôt les défauts du champ visuel. Par opposition, la PAS ne constitue pas un test sélectif puisque tous les sous-types des CGR sont sensibles à la stimulation achromatique (parvocellulaire, magnocellulaire et koniocellulaire) (Lamparter et al., 2012).

Les études mettant en comparaison la sensibilité et la spécificité entre la FDT Matrix (la deuxième génération de la FDT), la SWAP et la PAS pour diagnostiquer le glaucome ont rapporté des résultats divergents. Certaines études montrent que la FDT (Brushini et al., 2006; Leeprechanon et al., 2007; Racette et al., 2008) et la SWAP (Sample et Weinreb, 1992; Johnson et al., 1993) distinguent mieux que la PAS les yeux sains par rapport aux yeux glaucomateux, alors que d'autres études ne trouvent pas de différence significative entre les périmètres (FDT : Spry et al., 2005; Burgansky-Eliash et al., 2007; SWAP : Van Der Shoot et al., 2010). En comparant directement la performance de la FDT et de la SWAP, l'étude de Tafreshi et al. (2009) ne détecte pas de différence entre les deux périmètres. Cependant, en utilisant un tomographe par cohérence optique comme norme de

diagnostic afin de comparer la sensibilité et la spécificité des périmètres, l'étude récente de Liu et collaborateurs (2011) montre une supériorité de la FDT Matrix par rapport au SWAP. De plus, leurs résultats indiquent que les performances de la FDT Matrix et de la PAS sont comparables. Bref, les résultats des études sont très divergents quant aux performances de la FDT, de la SWAP et de la PAS dans le diagnostic du glaucome. Mais, selon Liu et al. (2011), le désaccord entre les différentes études est probablement lié à la sélection des sujets, à la définition d'une anomalie du champ visuel et à la fiabilité de la norme de référence pour le diagnostic du glaucome.

En résumé, les mesures fonctionnelles du champ visuel représentent une étape importante dans le diagnostic et le suivi du glaucome. La capacité de détecter précocement les défauts du champ visuel améliorerait le pronostic de la maladie. Toutefois, il convient de noter que l'utilisation de la périmétrie dans la détection précoce du glaucome demeure restreinte. En effet, il faut une perte importante des fibres nerveuses du nerf optique avant que les premiers défauts du champ visuel apparaissent lors du test. Selon les études, une perte d'au moins de 40% des fibres nerveuses doit se produire avant que la périmétrie ne puisse détecter une anomalie (Harwerth et al., 1999; Harwerth et al., 2006). Voilà pourquoi les cas de glaucome diagnostiqués par la périmétrie se trouvent à des stades modérés ou avancés.

La prochaine section s'attardera sur l'examen du nerf optique qui pourrait constituer un test permettant de détecter précocement le glaucome.

3.3 - Nerf optique

3.3.1 - Anatomie et vascularisation

Avant d'aborder les aspects du nerf optique à examiner lorsque le glaucome est suspecté, il est intéressant de faire un bref rappel de l'anatomie et de la vascularisation du nerf optique. Le nerf optique est la sortie du globe des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes via le canal scléral. La convergence bien ordonnée de ces axones forme la papille optique et celle-ci est composée d'environ 1,2 millions de fibres nerveuses (Bron et al., 1997). La taille et le nombre d'axones de la papille optique varient considérablement d'un individu à l'autre et cette variabilité rend le diagnostic du glaucome plus complexe.

La papille optique est également le point d'entrée et de sortie du système vasculaire de la rétine. La vascularisation rétinienne implique plusieurs artères pour desservir les différentes régions. Au niveau de la couche des fibres nerveuses, elle est vascularisée par les petites branches de l'artère centrale de la rétine. Tandis que la région prélaminaire et la lame criblée sont desservies par des artères choroïdiennes et ciliaires postérieures. Chez certains patients, la présence du cercle de Zinn-Haller, formé par la confluence des branches des artères ciliaires postérieures courtes, contribue aussi à la vascularisation de ces régions (voir figure 1). Quant à la région rétrolaminaire de la papille optique, elle est perfusée par deux sources : l'une provient de l'artère centrale de la rétine et l'autre, du système pial. Le drainage veineux se fait essentiellement par la veine centrale de la rétine et ses embranchements (Kiel, 2010).

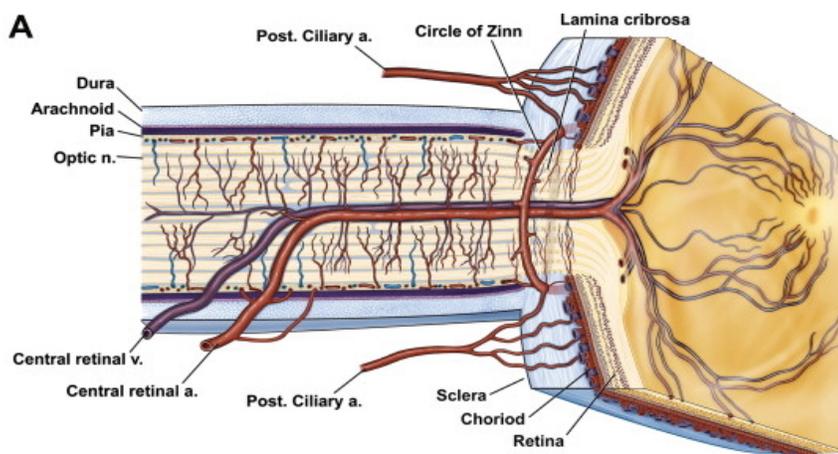


Figure 1. Anatomie de la vascularisation oculaire (adapté de Kir et al., 2012)

3.3.2 - Examen du nerf optique

L'évaluation de la papille optique représente un test déterminant dans le diagnostic du GPAO. En effet, les dommages glaucomateux se manifestent par une perte progressive des fibres nerveuses du nerf optique. Plusieurs technologies par imagerie ont été développées permettant de faire une topographie du disque optique ou de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses de la rétine afin de faciliter la détection des dommages au niveau de la papille optique. Toutefois, l'examen subjectif du fond d'œil par la biomicroscopie avec une lentille de Volk (90D, 78D ou SuperField) demeure la méthode présentement la plus utilisée en clinique. Cette technique exige une grande expertise de l'examineur pour identifier les anomalies dues à la maladie. Par exemple, le glaucome est soupçonné s'il y a présence des signes tels qu'une hémorragie au niveau de la papille optique, une encoche, une atrophie péri-papillaire, une grande excavation ou une asymétrie de l'excavation entre les deux yeux (Buys et al., 2012). Il est alors capital de rechercher des signes associés au glaucome lors de l'observation de la papille optique.

Il est connu que le glaucome induit un agrandissement de l'excavation du nerf optique avec l'évolution de la maladie. La perte progressive des fibres nerveuses provoque ce changement. C'est pourquoi l'appréciation de l'excavation et l'examen des caractéristiques de l'anneau neuro-rétinien peuvent dévoiler des signes aidant à établir le diagnostic du glaucome.

La grandeur de l'excavation est décrite par le rapport entre le diamètre de l'excavation et celui de la papille optique. Tout d'abord, la mesure de la grandeur de l'excavation verticale joue un rôle majeur dans la détection du glaucome. Effectivement, une excavation verticale supérieure à 0,7 représente un facteur de risque important (Le et al., 2003; Francis et al., 2011). Selon Francis et al. (2011), l'évaluation de l'excavation verticale constitue un outil par excellence dans le diagnostic du glaucome. Mais, à cause de la grande variabilité anatomique interindividuelle du nerf optique, une excavation supérieure à cette valeur ne signifie pas forcément un cas de glaucome. Ensuite, un autre point important à considérer lors de l'examen de la papille optique consiste à comparer l'excavation verticale entre les deux yeux. En fait, une asymétrie supérieure à 0,2 peut représenter un signe de détection précoce du glaucome (Bengtsson et Heijl, 2005). Autrement dit, un patient avec une asymétrie des excavations supérieure à 0,2 (par exemple 0,2 et 0,5) est plus susceptible de développer la maladie qu'un autre patient qui a des excavations égales dans les deux yeux (par exemple 0,5 et 0,5) si leurs papilles optiques sont de même dimension.. Il est donc important de mesurer et de comparer la grandeur de l'excavation des deux yeux du patient.

L'examen de la papille optique ne s'arrête pas à la mesure de l'excavation; il faut aussi observer les caractéristiques de l'anneau neuro-rétinien pour déceler les premiers signes du glaucome. D'abord, la présence des signes, tels qu'une hémorragie au niveau du nerf optique, une encoche, un défaut de la couche des fibres nerveuses, une atrophie péripapillaire et une pâleur papillaire, augmente significativement le risque d'être atteint par le glaucome (Buys et al., 2012). En effet, ce sont les critères de diagnostic du glaucome plutôt que les facteurs de risque. Ainsi, la présence de ces signes suggère fortement la présence de la maladie. Puis, l'observation de l'anneau neuro-rétinien consiste aussi à évaluer si sa surface respecte la règle appelée ISNT (voir figure 2). Cette règle stipule que la portion en position inférieure (I) de l'anneau neuro-rétinien est plus large qu'en position supérieure (S) qui est plus large qu'en position nasale (N) et ce dernier est plus large qu'en temporal (I>S>N>T) (voir Jonas et al., 1988 cité dans Harizman et al., 2006). La règle ISNT est encore très controversée dans la littérature, mais elle est couramment utilisée en clinique pour évaluer si un patient représente un cas suspect de glaucome ou non (Harizman et al., 2006; Fansi, 2009). Par contre, l'étude récente de Morgan et al. (2012) montre que la règle ISNT est peu utile pour diagnostiquer le glaucome. Selon ces auteurs, cette règle manque de spécificité car il existe peu de données sur la description des caractéristiques d'un disque optique normal. Alors, il faut être prudent lors de l'application de cette règle dans le diagnostic du glaucome.

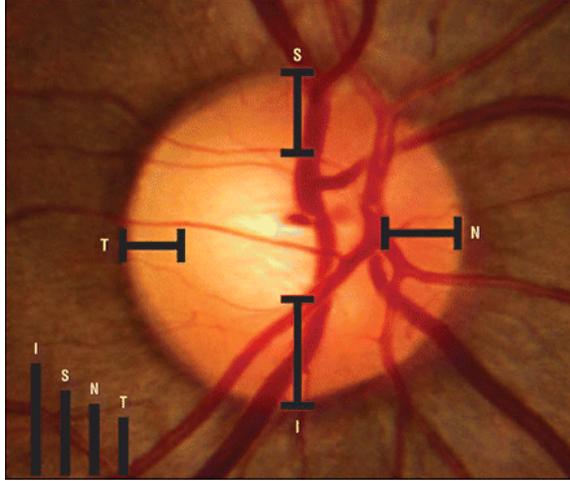


Figure 2 : la règle ISNT (adapté de Harizman et al., 2006)

La détection du changement de la papille optique et de la couche des fibres nerveuses de la rétine représente une étape fondamentale en glaucome. Cependant, l'examen subjectif par la biomicroscopie avec une lentille de Volk ou une lentille de contact pour établir son diagnostic dépend beaucoup de l'expertise de l'examineur. Certains experts peuvent détecter la présence de la maladie aux premiers signes, alors que d'autres, moins expérimentés, passent complètement à côté de ces manifestations subtiles. Les améliorations technologiques dans l'imagerie oculaire, durant les dernières décennies, ont permis de réduire ces lacunes entre les examinateurs. En fait, les études cliniques montrent que les instruments par imagerie tels que l'ophtalmoscope confocal à balayage laser (Heidelberg Retina Tomograph ou HRT), le tomographe à cohérence optique (Optical coherence tomograph ou OCT) et le polarimètre à balayage laser (scanning laser polarimeter ou SLP) peuvent caractériser le nerf optique au moins aussi bien qu'un expert en glaucome (Wollstein et al., 2000; Vessani et al., 2009). Ces technologies font appel à des différentes propriétés de la lumière et particularités des tissus rétiniens pour analyser

objectivement les caractéristiques de la papille optique ou estimer précisément l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses.

Le HRT prend une série d'images de plans frontaux qui varient en profondeur du nerf optique et reconstruit une topographie en trois dimensions de celui-ci à partir de ces images (Zangwill et Bowd, 2006). Le SLP fournit des mesures objectives de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses en appliquant les principes de la polarimétrie qui calcule le changement de polarisation du rayon lumineux réfléchi (retard) qui se produit lorsque la lumière polarisée éclaire un tissu biréfringent (Zangwill et Bowd, 2006). L'OCT utilise l'interférométrie à faible cohérence pour déterminer les distances entre les interfaces en faisant des coupes transversales (B-scan), qui sont constituées de plusieurs balayages axiaux uniques (A-scan). La combinaison des B-scans peut créer une image en trois dimensions des tissus rétiniens (Schuman, 2012).

L'imagerie oculaire est un outil précieux pour le diagnostic du glaucome et la détection de sa progression. D'une part, elle peut servir pour renforcer le diagnostic (Schuman, 2012). En effet, pour les patients qui sont soupçonnés d'avoir la maladie (par exemple les patients avec l'hypertension oculaire), l'identification d'un amincissement de la couche des fibres nerveuses peut être utilisée pour confirmer le diagnostic. D'autre part, le pouvoir de détecter les petits changements au niveau de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rend l'imagerie oculaire un outil efficace pour le suivi de la progression du glaucome (Bowd et al., 2009; Alencar et al., 2010; Grewal et al., 2012). L'analyse de la vitesse des pertes des fibres nerveuses au fil du temps peut indiquer le risque de détérioration par la maladie. Donc, les mesures précises, reproductibles, quantitatives et

objectives de la papille optique et des fibres nerveuses par le HRT, l'OCT et le SLP jouent un rôle essentiel dans la détection précoce du glaucome. Mais, il est important de souligner que ces instruments ne peuvent pas diagnostiquer le glaucome ni sa progression. Les données obtenues par l'imagerie oculaire doivent être analysées en parallèle avec d'autres tests cliniques pour confirmer le diagnostic.

En résumé, établir le diagnostic du glaucome représente un processus complexe car aucun test isolé ne permet de poser un diagnostic adéquat de la maladie. En effet, il faut analyser et interpréter correctement des données de plusieurs tests notamment la tonométrie, la pachymétrie, le champ visuel et la papille optique. De plus, dans certains cas, les facteurs de risque tels que l'âge, le groupe ethnique et l'antécédent familial peuvent aussi influencer la décision de traiter ou non le patient.

Les prochaines sections aborderont le principe de traitement du glaucome ainsi que les différentes hypothèses de la physiopathologie de cette maladie qui peuvent donner de nouvelles perspectives de traitements.

4 - Traitements et hypothèses sur la physiopathologie du glaucome

4.1 - Traitements

Le traitement du glaucome vise à ralentir les dommages du nerf optique et les pertes de champ visuel causées par la maladie. Même si la PIO élevée ne fait plus partie de la définition du glaucome, elle demeure toutefois le seul paramètre modifiable qui permet de réduire le risque d'apparition et de progression de la maladie (Heijl et al., 2002; Leske et

al., 2003; Bengtsson et al., 2007). Le contrôle de la PIO peut se faire par la médication topique, la trabéculoplastie au laser ou la chirurgie. En effet, plusieurs études ont mis en évidence que la réduction de la PIO est la méthode par excellence pour préserver la fonction visuelle des patients glaucomateux. Ainsi, une réduction moyenne de 18% par rapport à la PIO initiale retarde la progression de la maladie, évaluée pendant une période de 5 ans, d'au moins 40% (Heijl et al., 2002; Leske et al., 2003). Bengtsson et al. (2007) ont aussi montré que chaque mm de Hg de réduction de la PIO abaisse d'environ 10% le taux de progression de la maladie. Plus récemment, Peeters et al. (2010) ont conclu que chaque mm de Hg de baisse de PIO diminue de 14% le risque de convertir l'hypertension oculaire en glaucome. Le traitement par réduction de la PIO est donc considéré comme un moyen nécessaire pour diminuer le risque d'apparition et de progression de la maladie.

4.2 - Hypothèse mécanique du glaucome

Le traitement de la maladie en réduisant la PIO repose essentiellement sur l'hypothèse mécanique de la pathogenèse du glaucome. Selon ce courant de pensée, l'augmentation de la PIO exerce une pression sur la lame criblée et la déforme (voir Goldberg, 2011 cité dans Chang et Goldberg, 2012). L'augmentation de la PIO peut alors endommager les axones de façon directe en les comprimant ou de façon indirecte en déformant le tissu. L'élévation de la PIO altère le transport axonal des cellules ganglionnaires de la rétine ce qui entraîne la mort progressive des fibres nerveuses. Bien que les réactions biochimiques impliquées dans la mort cellulaire restent encore à clarifier, les cellules ganglionnaires de la rétine meurent par apoptose dans le glaucome (Goldberg et

Corredor, 2009). L'apoptose peut être déclenchée par divers mécanismes incluant une ischémie intermittente chronique, une libération excessive de neurotransmetteurs comme le glutamate, une altération du transport axonal, une perte d'activité électrique et un stress oxydatif (Chang et Goldberg, 2012). Autrefois, l'élévation de la PIO était considérée comme le facteur principal pouvant provoquer l'apoptose des cellules ganglionnaires de la rétine. Voilà pourquoi, le traitement du glaucome était fondé principalement sur la réduction de la PIO. Cependant, même un contrôle adéquat de la PIO, certains patients continuent à subir des dommages du nerf optique et des pertes du champ visuel. Étant donné que le traitement par réduction de la PIO est insuffisant pour arrêter la progression du glaucome chez tous les patients, d'autres approches de traitements ont été explorées telles que la neuro-protection, la neuro-régénération et la neuro-fortification (Chang et Goldberg, 2012). Aussi, l'amélioration de la perfusion du nerf optique a été largement étudiée par plusieurs groupes de chercheurs.

4.3 - Hypothèse vasculaire de la physiopathologie du glaucome

La progression du glaucome, même dans les cas où le contrôle de la PIO est adéquat, suggère qu'il existe d'autres facteurs en dehors de l'aspect mécanique contribuant à la pathogenèse du glaucome. Certains chercheurs considèrent que les dommages glaucomateux au nerf optique résultent d'une altération vasculaire, comme une insuffisance de l'apport sanguin causée par des facteurs tels que la migraine, l'hypotension nocturne, les maladies cardiovasculaires, une PIO élevée ou un dysfonctionnement du mécanisme d'autorégulation des artérioles (Flammer et al., 2002; Stefansson, 2005; Resch et al., 2009).

Selon ces hypothèses, l'ischémie suite à l'hypoxie provoquerait des dommages progressifs aux fibres nerveuses. Pour confirmer l'hypothèse de la physiopathologie vasculaire du glaucome, plusieurs chercheurs se sont penchés sur l'étude de la variation du débit sanguin oculaire et de l'état de l'oxygénation sanguine au niveau de la papille optique des patients glaucomateux par rapport aux patients sains.

4.4 - Le débit sanguin oculaire ou le flux sanguin oculaire (FSO)

Le flux sanguin oculaire est modulé par la pression de perfusion oculaire (PPO) et la résistance vasculaire (R) (Stefansson, 2008; Caprioli et Coleman, 2010). En effet, l'équation de Hagen-Poiseuille exprime bien cette relation :

$$F = \Delta P/R$$

Dans cette équation, F représente le FSO, ΔP est la PPO et R constitue la résistance vasculaire. D'abord, la PPO est calculée par la différence entre la pression sanguine moyenne au niveau de l'artère ophtalmique (PAO) et celle de la veine centrale de la rétine. En considérant que cette dernière est similaire avec la PIO (Schmidl et al., 2011), alors :

$$PPO = PAO - PIO$$

En général, la PAO est considéré égale au 2/3 de la pression moyenne de l'artère brachiale (Schmidl et al., 2011).

Ensuite, la résistance vasculaire dépend du rayon du vaisseau sanguin (r), sa longueur (l) et de la viscosité du sang (η).

$$R = 8 \eta l / \pi r^4$$

Ainsi, en substituant toutes ces variables, l'équation de Hagen-Poiseuille adaptée pour l'œil devient :

$$FSO = (PAO - PIO) \pi r^4 / 8 \eta l$$

L'équation de Hagen-Poiseuille décrit le mécanisme de régulation du FSO. En effet, les artérioles rétiniennes possèdent la capacité de modifier leur diamètre de manière à s'adapter aux changements de la PPO et maintenir le FSO stable (Caprioli et Coleman, 2010; Schmidl et al., 2011). De fait, comme le rayon du vaisseau sanguin représente une variable importante dans l'équation de Hagen-Poiseuille (r est à la puissance quatre), une petite variation de celui-ci pourrait suffire pour compenser d'amples fluctuations de la PPO. Par exemple, un patient dont la pression artérielle brachiale moyenne est de 90 mm Hg a une PAO de 60 mm Hg. Si sa PIO passait de 15 à 30 mm Hg, alors sa PPO diminuerait de 45 à 30 mm Hg. Dans ce cas, une vasodilatation de 10-11% des artérioles, possible dans le cas de la circulation rétinienne d'un patient sain, suffirait pour compenser le changement de la PPO (Stefansson, 2008). Par contre, si sa PIO augmentait plutôt de 15 à 45 mm Hg, alors sa PPO chuterait à 15 mm Hg. Dans ces conditions, il faudrait une vasodilatation de 32% pour contrebalancer la diminution de la PPO. Ceci dépasse la capacité des artérioles rétiniennes (Stefansson, 2008). En effet, chez des sujets normaux, Garhofer et al. (2005) ont démontré que le mécanisme d'autorégulation reste intact jusqu'à une PIO de 43 mm Hg. Par conséquent, si le changement de la PPO excède la limite de l'autorégulation, alors la rétine pourrait se trouver dans un état ischémique.

Les technologies d'imagerie les plus souvent utilisées pour mesurer le FSO sont : l'imagerie Doppler couleur, l'angiographie ophtalmoscopique confocale par laser à balayage, le débitmètre sanguin au laser Canon, la vélocimétrie Doppler par laser à balayage et la tomographie Doppler optique, une technologie qui combine la tomographie par cohérence optique et les principes Doppler par laser (Harris et al., 2008; Schmidl et al., 2011). Les études utilisant l'une ou l'autre de ces technologies ont démontré une diminution du FSO dans l'œil glaucomateux par rapport à l'œil sain (Flammer et al., 2002; Caprioli et Coleman, 2010; Schmidl et al., 2011; Hwang et al., 2012). De plus, une pression de perfusion oculaire faible augmente de façon significative l'incidence, la prévalence et la progression du glaucome (Leske et al., 2008). Dans les faits, la relation entre une PPO faible et une diminution du FSO n'est pas clairement démontrée chez l'humain (Caprioli et Coleman, 2010; Schmid et al., 2011). Mais, certains pensent qu'une PPO faible peut conduire à une diminution du FSO causant ainsi une ischémie et une hypoxie qui endommagent progressivement les fibres nerveuses (Flammer et al., 2002; Caprioli et Coleman, 2010; Schmidl et al., 2011). D'autres études révèlent aussi une altération ou une absence du mécanisme d'autorégulation au niveau des structures des lits capillaires chez les patients glaucomateux (Feke et Pasquale, 2008; Schmidl et al., 2011). Enfin, les facteurs vasculaires semblent jouer un rôle critique dans la pathogenèse du glaucome.

Ces évidences de la contribution vasculaire dans le développement du glaucome amènent un questionnement : la réduction du FSO est-elle une conséquence des pertes des fibres nerveuses diminuant d'abord la demande métabolique des tissus du nerf optique et,

par conséquent, l'apport sanguin ou si l'ischémie causée par une mauvaise perfusion conduirait à de pertes des fibres nerveuses (Flammer et al., 2002; Stefansson, 2005; Stefansson, 2008; Caprioli et Coleman, 2010). En d'autres mots, la réduction du FSO est-elle la cause ou la conséquence des dommages glaucomateux du nerf optique? Dans une étude très récente, Hwang et al. (2012) ont signalé qu'il n'y a pas de corrélation entre la diminution du FSO et les pertes des fibres nerveuses. Selon ces auteurs, la diminution du FSO dans le glaucome ne représente ni la cause, ni la conséquence de la dégénérescence des fibres nerveuses. Cependant, leurs résultats montrent qu'une diminution du FSO prédispose les patients glaucomateux aux pertes du champ visuel. D'autres investigations seront nécessaires afin d'éclaircir l'implication des variations du FSO dans le glaucome.

Bref, la pathogenèse du glaucome n'est pas entièrement comprise. Selon l'hypothèse vasculaire, une PPO faible et une déficience du mécanisme de l'autorégulation des artérioles pourraient être la cause de la réduction du FSO en contribuant de façon importante à la progression de la maladie. Toutefois, il ne faut pas postuler que la PPO reflète le débit sanguin ou l'activité métabolique au niveau du nerf optique car les technologies actuelles ne mesurent qu'une partie du système vasculaire rétinien pour déduire le FSO dans sa totalité (Harris et al., 2008; Caprioli et Coleman, 2010). Comme l'équation de Hagen-Poiseuille le démontre, la relation entre le FSO et la PPO est complexe. Quoi qu'il en soit, de plus en plus d'études ont démontré qu'il y a effectivement une diminution du FSO chez les patients glaucomateux (Flammer et al., 2002; Caprioli et Coleman, 2010; Schmidl et al., 2011; Hwang et al., 2012).

Après ce survol des différentes hypothèses et études qui montrent l'implication vasculaire dans le glaucome, il serait intéressant d'examiner si les traitements actuels du glaucome ont aussi un effet sur le FSO en plus de la réduction de la PIO. D'abord, physiologiquement, pour induire un effet sur le FSO, les médicaments topiques doivent pénétrer les surfaces antérieures de l'œil et atteindre une concentration suffisante dans les tissus vasculaires de la rétine (Siesky et al., 2008; Siesky et al., 2012). Certains médicaments tels que la combinaison de brimonidine et timolol ainsi que la combinaison de dorzolamide et timolol font augmenter le FSO (Siesky et al., 2010; Siesky et al., 2012); d'autres comme le latanoprost, n'ont pas d'effet sur le FSO (Harris et al., 2009). Plusieurs autres groupes de chercheurs ont évalué la variation du FSO après la réduction de la PIO obtenue par trabéculéctomie chirurgicale. Quelques études ont trouvé une amélioration post-opératoire du FSO (Hafez et al., 2003; Berisha et al., 2005), tandis que d'autres études n'ont pas observé de changement significatif du FSO après l'intervention chez les patients glaucomateux (Cantor, 2001; Tamaki et al., 2001). Donc, la réduction de la PIO n'entraîne pas forcément une augmentation du FSO. Selon Schmidl et al. (2011), la réduction de la PIO pourrait faciliter le mécanisme de l'autorégulation chez les patients glaucomateux ce qui peut avoir comme effet de réduire le risque de la progression de la maladie. En fait, d'après l'équation de Hagen-Poiseuille, une diminution de la PIO résulterait en une augmentation de la PPO ce qui signifierait une plus faible modification du rayon des artérioles pour maintenir la stabilité du FSO.

D'ailleurs, certains chercheurs se demandent si l'augmentation de la pression de perfusion au niveau du nerf optique pourrait constituer une option de traitement pour

améliorer le pronostic du glaucome. En d'autres termes, l'amélioration du FSO protégerait-elle mieux des cellules ganglionnaires de la rétine des dommages glaucomateux du nerf optique? En effet, pour considérer cette option de traitement, il faut savoir exactement quelles sont les implications vasculaires dans la pathogenèse du glaucome, par exemple quels sont les vaisseaux sanguins cibles, quel est le débit sanguin optimal. À l'heure actuelle, la connaissance de l'implication vasculaire du glaucome demeure restreinte, le traitement par amélioration du FSO n'est pas encore une option envisageable (Caprioli et Coleman, 2010). Il n'y a pas encore d'étude concluante supportant cette idée.

Donc, les études de mesures du débit sanguin au niveau des structures de la rétine ont contribué à mieux comprendre la physiopathologie du glaucome. Mais, elles ont eu peu ou pas d'influence clinique dans le diagnostic et le traitement du glaucome. En effet, le diagnostic du glaucome ne se base pas sur les mesures du FSO et il n'existe actuellement aucun traitement qui met en priorité la modification du FSO au niveau de la papille optique.

Les différentes études hémodynamiques cherchent à évaluer l'activité métabolique des cellules ganglionnaires de la rétine des patients glaucomateux afin de comprendre l'impact de l'ischémie sur celles-ci. En fait, le métabolisme d'un tissu dépend à la fois du débit sanguin et de la quantité d'oxygène transférée et consommée par le tissu. Donc, en mesurant le débit sanguin, seulement une variable du problème liée au métabolisme est résolue, mais l'autre variable importante qui représente la quantité d'oxygène transférée et consommée par le système reste inconnue. Par conséquent, il serait difficile de comprendre

réellement ce qui se passe au niveau du métabolisme de la papille optique dans le cas du glaucome sans savoir son état d'oxygénation.

4.5 - Oxygénation

La consommation d'oxygène par les tissus rétiniens est importante afin d'en étudier le métabolisme. Les mesures d'oxygénation, ou l'oxymétrie rétinienne, peuvent révéler des informations plus représentatives et plus directes sur l'activité métabolique des cellules ganglionnaires de la rétine étant donné qu'il est possible d'estimer le pourcentage d'oxygène consommé (Harris et al., 2008). D'une part, pour calculer la consommation d'oxygène d'un tissu, il suffit de mesurer et de soustraire la saturation en oxygène (SaO_2) d'une veine de celle de l'artère correspondante. Par exemple, si les SaO_2 de l'artère et de la veine sont respectivement de 95% et 55%, alors le pourcentage d'oxygène consommé par le tissu est égal à 40% (95% - 55%). Ce modèle de calcul présume que durant l'estimation sur les mesures d'oxygénation, le débit sanguin demeure constant. D'autre part, les mesures de la SaO_2 ont une grande fiabilité. Par exemple, la technique d'oxymétrie utilisant des longueurs d'onde dans la zone bleu-vert du spectre comporte une variance de l'ordre de 2% (Denninghoff et al., 2011). Ou encore, l'oxymètre rétinien Oxymap T1 peut déterminer la SaO_2 d'un vaisseau sanguin avec une variation de 1% près d'une mesure à l'autre (Palsson et al., 2012). Par conséquent, l'évaluation de la SaO_2 du nerf optique qui reflète son niveau d'activité métabolique permet d'étudier davantage le rôle de l'oxygène dans le développement du glaucome.

Le principe des oxymètres rétinien repose sur les absorptions spectrales différentes dans le visible et l'infrarouge du sang oxygéné et désoxygéné. Ainsi, un faisceau lumineux de près de 600 nm de longueur d'onde présente une grande sensibilité d'absorption quand l'oxygène est lié à l'hémoglobine (Boeckert et al., 2012; Palsson et al., 2012). En analysant l'absorption lumineuse du sang avec deux ou plusieurs longueurs d'onde, il serait alors possible d'estimer la SaO₂ d'un vaisseau sanguin (Hardarson et al., 2006; Mordant et al., 2011; Denninghoff et al., 2011). Concrètement, la SaO₂ représente le rapport entre la quantité des oxyhémoglobines et la quantité totale des hémoglobines dans un volume sanguin donné. Elle est souvent exprimée en pourcentage. Par exemple, une SaO₂ de 95% signifie que 95% des hémoglobines du sang sont liées à l'oxygène.

Ces nouvelles technologies non invasives permettent d'étudier l'oxygénation rétinienne *in vivo* chez l'humain. D'une part, des mesures d'oxygénation rétinienne montrent que, chez un patient sain, la SaO₂ artérielle se situe entre 90-100% tandis que la SaO₂ veineuse se trouve entre 50-60% (Michelson et Scibor, 2006; Hardarson et al., 2006; Hardarson et al., 2009; Denninghoff et al., 2011; Boeckert et al., 2012; Palsson et al., 2012). D'autre part, les différentes études sur l'oxygénation rétinienne chez les patients glaucomateux indiquent que l'ischémie pourrait être impliquée dans la pathogenèse du glaucome.

D'un côté, les travaux de plusieurs chercheurs suggèrent que l'hypoxie pourrait jouer un rôle important dans le glaucome. Tout d'abord, Tezel et Wax (2004) ont mis en évidence la présence plus élevée des molécules induisant l'hypoxie chez les patients glaucomateux que chez les normaux. Ensuite, d'autres études sur les animaux montrent

qu'une augmentation de la PIO entraîne une diminution du niveau d'oxygénation au niveau du nerf optique (La Cour et al., 2000; Stéfansson et al., 2005). En effet, les variations d'oxygénation commencent à être significatives lorsque la PIO dépasse 40 mm Hg (La Cour et al., 2000). Ainsi, à une PIO inférieure à 40 mm Hg, le mécanisme d'autorégulation pourrait maintenir constants le débit sanguin et le niveau d'oxygénation. Par la suite, Ito et al. (2008) ont trouvé que la SaO₂ mesurée par oxymétrie non invasive des tissus péri-papillaires des patients glaucomateux était inférieure à celle des normaux. La diminution devenait plus importante chez les patients dont les pertes du champ visuel étaient plus sévères. Décidément, toutes ces études suggèrent que l'hypoxie pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie du glaucome.

Par contre, certains chercheurs pensent plutôt que le métabolisme de l'oxygène soit altéré dans le glaucome. L'étude menée par Michelson et Scibor (2006) ne décèle pas de signe d'hypoxie chez les patients ayant le glaucome à angle ouvert. Ils ont trouvé au contraire que la SaO₂ veineuse était plus élevée chez ces patients. Aussi, la SaO₂ semblait corrélée avec les pertes du champ visuel : plus les pertes du champ visuel étaient importantes, plus la SaO₂ veineuse était élevée. Cependant, leurs résultats ne sont statistiquement pas significatifs. Récemment, les travaux d'Olafsdottir et al. (2011) ont permis de confirmer ces résultats. Effectivement, les résultats démontraient que la SaO₂ veineuse des patients glaucomateux était plus élevée et la différence de la SaO₂ entre l'artère et la veine diminuait en corrélation avec la sévérité du déficit du champ visuel. Ainsi, ils ont conclu qu'il n'y avait pas de signe d'hypoxie dans les vaisseaux sanguins rétiniens des patients glaucomateux participants dans leur étude. En réalité, si l'apport en

oxygène était insuffisant pour la demande, le tissu hypoxique devrait extraire une proportion plus importante d'oxygène provenant du sang, ce qui ferait diminuer la SaO₂ veineuse. Selon Olafsdottir et al. (2011), la SaO₂ veineuse plus élevée était probablement due à une réduction de la consommation de l'oxygène dans le tissu qui est atrophié. Toutefois, leurs résultats n'excluent pas que l'hypoxie soit impliquée dans la pathogenèse du glaucome car les patients participants à l'étude étaient traités activement pour la maladie.

D'autres groupes de chercheurs se sont intéressés aussi à savoir si les traitements du glaucome agissaient sur l'état de l'oxygénation de la papille optique. D'abord, Siesky et al. (2010) ont étudié l'effet combiné de la dorzolamide et du timolol. Ils ont rapporté une amélioration du débit sanguin oculaire suite à l'ajout de la dorzolamide au timolol par rapport à la monothérapie du timolol. Ainsi, ils ont extrapolé que l'apport en oxygène à la rétine avait augmenté sans avoir mesuré l'oxygénation. D'autre part, la trébuchectomie chirurgicale qui réduit la PIO n'influence peu ou pas la SaO₂ rétinienne (Hardarson et al., 2009). Cela dit, réduire la PIO n'implique pas forcément une amélioration de l'oxygénation rétinienne.

En fin de compte, le rôle exact de l'oxygène dans le glaucome reste encore à clarifier. D'autres investigations sur l'état de l'oxygénation sanguine au niveau des différentes structures de la rétine sont nécessaires afin d'en comprendre l'influence dans le glaucome et de traiter efficacement les patients atteints pour préserver leur vision.

OBJECTIF ET HYPOTHÈSES

Objectif de l'étude

Le traitement actuel du glaucome met l'accent essentiellement sur la réduction de la PIO. Cependant, même avec un contrôle adéquat de celle-ci, la maladie continue à progresser chez certains patients glaucomateux. Cela montre qu'il existe d'autres facteurs impliqués dans la pathogenèse du glaucome. Certains pensent que l'effet bénéfique du traitement pourrait être attribué à une meilleure perfusion oculaire qui contribuerait à faciliter le mécanisme de l'autorégulation et une amélioration du taux d'oxygénation du nerf optique plutôt qu'une réduction directe de la PIO (La Cour, 2000; Stéfansson, 2005; Schmidl et al. 2011; Siesky et al., 2012). La physiopathologie du glaucome n'est pas entièrement comprise, mais les études récentes indiquent qu'un dérèglement de l'oxygène est associé à son développement.

En utilisant une nouvelle technologie multi-spectrale capable de mesurer in vivo le taux d'oxygénation dans les structures capillaires de la rétine, cette étude préliminaire désire déterminer si un état anormal d'oxygénation pourrait se retrouver à la papille optique des patients souffrant de glaucome. L'étude compare l'état d'oxygénation des lits capillaires de la papille optique des patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert avec celui de sujets sains. Une meilleure compréhension du rôle de l'oxygène pourrait contribuer à donner de nouvelles perspectives dans le diagnostic et le traitement du glaucome.

Hypothèses

L'étude tentera de répondre aux questions suivantes :

Premièrement, l'oxygénation, définie par la saturation en oxygène, varie-t-elle d'une région à l'autre de la papille optique de sujets sains dans les positions supérieure, temporale et inférieure? Selon l'étude d'Ito et al. (2008), il n'y a pas de différence du taux d'oxygénation dans les régions péri-papillaires chez les patients en bonne santé. Il est donc probable que le taux d'oxygénation soit aussi comparable d'une région papillaire à l'autre (hypothèse 1).

Deuxièmement, y a-t-il une région du nerf optique dont l'oxygénation est plus facile à mesurer? Dans les régions où qu'il y a de nombreux vaisseaux sanguins, la mesure de l'oxygénation peut être plus variable. En fait, si la mesure était directement sur une artériole, alors l'oxygénation serait plus élevée et le contraire dans le cas d'une veine. La région temporale du nerf optique a moins de vaisseaux sanguins que d'autres régions, alors la variabilité des mesures d'oxygénation devrait être moindre dans cette région (hypothèse 2).

Troisièmement, y a-t-il une différence du taux d'oxygénation des patients souffrant de glaucome primaire à angle ouvert par rapport aux patients en bonne santé? Les études récentes indiquent que l'hypoxie pourrait être impliquée dans le développement du glaucome. Il est donc plausible de penser que le taux d'oxygénation de la zone affectée du nerf optique des patients glaucomateux est plus faible que chez les patients sains (hypothèse 3).

ARTICLE

Optic Nerve Capillaries Blood Oxygenation in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma

Van Loc Tran ¹ and Vasile Diaconu ^{1,2}

School of Optometry¹, University of Montréal, CP 6128 Succursale Centre-Ville, Montréal
Québec H3C 3J7 ; 3744 rue Jean-Brillant, Montréal, Québec H3T 1P1, Canada

Biomedical Engineering², University of Montréal, CP 6128 Succursale Centre-Ville,
Montréal Québec H3C 3J7 ; 3744 rue Jean-Brillant, Montréal, Québec H3T 1P1, Canada

À soumettre : Investigative Ophthalmology and Visual Science

ABSTRACT

OBJECTIVE. To explore whether oxygen saturation (O₂Sa) at the optic nerve head is affected in primary open-angle glaucoma patients.

METHODS. A non-invasive retinal oximeter using a multichannel spectroscopy technique was used to measure O₂Sa in seven healthy patients and eight glaucoma patients in superior, temporal and inferior areas of the optic disc. One-way repeated measures ANOVAs were used to separately test if the position factor exerted a significant influence on oxygen saturation and on its variability in healthy subjects. An additional sample of 28 healthy patients from a database was included for comparison purposes. In order to compare the O₂Sa of subjects from the glaucoma group to the one from the control group, the lowest O₂Sa of the three positions measured in each glaucoma patient was regrouped into a distribution and the highest O₂Sa into another distribution. U-test was used to detect a difference between the healthy group and the glaucoma group for both the lowest and the highest O₂Sa distributions.

RESULTS. One-way repeated measures ANOVAs revealed that the position factor had no effect on O₂Sa measurement and its variability in healthy subjects. Average O₂Sa of 35 normal subjects range from 58.5% to 72.6%. In glaucoma group, the lowest distribution of O₂Sa varied from 50.4% to 74.3% and the highest distribution spanned from 54.7% to 79.2%. Mann-Whitney U-test showed the absence of statistically significant differences when the distribution of O₂Sa of healthy subjects was compared to 1- the distribution of the highest O₂Sa of the glaucoma group (p = 0.332) and 2- the distribution of the lowest O₂Sa of the glaucoma group (p = 0.288).

CONCLUSION. The «normal» O₂Sa measured in glaucomatous eyes does not necessarily exclude that hypoxia is not involved in the pathogenesis of glaucoma because glaucoma patients were under treatment with topical drops that lowered IOP, which could affect the O₂Sa of capillary beds of the optic disc.

INTRODUCTION

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide and open-angle glaucoma is by far the most prevalent (Quigley and Broman, 2006). According to the projection model of prevalence, it was estimated that in 2010 nearly 60.5 million people would be affected by glaucoma. This number is expected to rise to 79.6 millions in 2020 (Quigley and Broman, 2006). The disease caused about 8.4 million cases of bilateral blindness in 2010, a number that should reach 11.2 millions in 2020.

Traditionally, open-angle glaucoma was defined as a neurodegenerative disease characterized by high intraocular pressure (IOP), progressive retinal cell death with subsequent visual field loss (Flammer and Drance, 1984). Elevated IOP has been identified as one of the major risk factors for glaucomatous optic nerve (GON) damage and current treatment of glaucoma aims to reduce IOP to prevent visual loss (Heijl et al., 2002; Leske et al., 2003; Bengtsson et al., 2007; Czudowska et al., 2010; Quigley, 2011; Cedrone et al., 2012; Buys et al., 2012). However, adequate IOP control cannot prevent progression of the disease in all patients.

The exact pathogenesis of glaucoma is still unknown. In the past, two hypotheses were presented to explain the mechanisms that could be involved in the progression of the disease. The first one suggests that increased IOP causes a mechanical stress on the optic nerve head and leads directly to retinal ganglion cell death by tissue deformation or indirectly by disturbing the axoplasmic transport (Schmidl et al., 2011; Chang et Goldberg, 2012). The other one considers GON as a consequence of vascular alterations due to either increased IOP or others risk factors (aging of the vasculature, migraine, cardiovascular disease, nocturnal hypotension...) that result to an insufficient blood supply and in turn may lead to ischemia, hypoxia and eventually tissue damage (Flammer et al., 2002; Stefansson, 2005; Resch et al., 2009; Schmidl et al., 2011). Several studies support the latter hypothesis. These studies found that glaucomatous eyes have either reduced ocular blood flow (OBF) or impaired autoregulation compared with normal eyes (Flammer et al., 2002; Caprioli et Coleman, 2010; Schmidl et al., 2011; Hwang et al., 2012). In

addition, low ocular perfusion pressure has been identified as an important risk factor for the prevalence, incidence and progression of the disease (Leske et al., 2008). However, it is difficult to know whether the reduced blood flow observed in glaucoma is a primary event and the cause of GON or a secondary consequence of the optic nerve atrophy. Autoregulation could then reduce blood flow in response to decreased metabolic demand and oxygen consumption of the atrophic tissue (Flammer et al., 2002; Caprioli et Coleman, 2010). In other words, is it the cause or the consequence? In a recent study, Hwang et al. (2012) tried to determine the relationship between reduced OBF, neural structure loss and visual field defect in glaucoma. Their results suggest that there is no correlation between reduced OBF and neural tissue loss in glaucoma. Reduced blood flow in glaucoma appears to be neither a major consequence nor a strong driver of neural tissue loss. However, reduced OBF could be a good predictor of visual field loss in glaucoma patients.

With evidence of vascular contributions to the disease, it is interesting to determine what effects current glaucoma treatments have on ocular blood flow in addition to IOP reduction. Physiologically, to induce an effect on the OBF, topical medications must penetrate the anterior surfaces of the eye and reach a sufficient concentration in the vascular tissue of the retina (Siesky et al., 2008; Siesky et al., 2012). Some medications increase OBF, such as the combination of brimonidine and timolol increase OBF (Siesky et al., 2012), while latanoprost, a prostaglandin analogue that reduces IOP by increasing the uveoscleral outflow, has no effect on OBF (Harris et al., 2009). Moreover, other groups of researchers also evaluated the change in OBF after trabeculectomy, which lowered intraocular pressure. Some studies reported an increased OBF (Hafez et al., 2003; Berisha et al., 2005), whereas others did not find any change in OBF after the surgery (Cantor, 2001; Tamaki et al., 2001). Therefore, IOP reduction does not enhance necessarily OBF. It is still unclear how elevated IOP and reduced OBF affect glaucoma.

In general, different hemodynamic studies sought to evaluate the metabolic status of retinal ganglion cells in glaucoma patients in order to understand the impact of ischemia on them (Harris et al., 2008). But, the metabolism of a tissue depends on both blood flow and the amount of oxygen transferred and consumed by the tissue (Michelson et Scibor, 2006;

Siesky et al., 2010; Olafsdottir et al., 2011). So, it would be difficult to understand the metabolism of the optic disc in glaucoma without knowing its oxygenation state. Besides, studies support that hypoxia may contribute to retinal ganglion cell death. Tezel and Wax (2004) have demonstrated an increased activity of a transcription factor, the hypoxia-induced factor (HIF-1 α), in glaucomatous eyes, compared to controls. Then, animal studies have showed that if IOP increased to high levels, the optic nerve oxygen tension would decrease (La Cour et al., 2000; Stefansson et al., 2005). Furthermore, Ito et al. (2008) reported lower oxygen saturation levels in the juxta-papillary areas in open-angle glaucoma patients compared with corresponding areas of healthy patients. These studies suggest that abnormal oxygen levels may play a critical role in glaucoma.

Using a new multi-spectral detection system of oxygen saturation, this study determined whether an abnormal state of oxygenation at the optic disc could be found in glaucoma patients. The study aims to compare the oxygen saturation of capillary beds of the optic disc in primary open-angle glaucoma patients with the one of healthy patients. Knowledge about the influence of the oxygen in glaucoma may help to improve the pronostic of the disease.

HYPOTHESES

There should be no significant difference in the oxygen saturation (O₂Sa) between the superior, temporal and inferior areas of the optic disc of normal patients. As there are fewer blood vessels in the temporal side of the optic nerve, measurements of O₂Sa in this area should be less variable. The O₂Sa of the affected area at the optic nerve head of glaucoma patients should be lower than the one of normal patients.

METHODS AND MATERIALS

Subjects

Seven healthy patients and eight glaucoma patients volunteered to participate in this study. Open-angle glaucoma diagnosis was established by an ophthalmologist and all patients with glaucoma were under treatment with different topical medications to lower IOP. Table 1 presents clinical data of glaucoma patients. All volunteers underwent a complete ophthalmic examination before the study. Ocular data included refraction, best corrected visual acuity, ocular alignment and motility, pupil reactivity, visual field by automated perimetry, slit lamp biomicroscopy, tonometry, fundus and disc examination by fundus biomicroscopy with Volk 90D lens. All participants had visual acuity of 20/20 or better and no history of either ocular disease or any systemic disease with known ocular complications other than open-angle glaucoma. Informed consent was obtained after explaining the procedure and potential consequences of the study. The research protocols followed the tenets of the Declaration of Helsinki.

An additional sample of 28 healthy patients from a database was considered to include for comparison purposes. Nine of these patients came from another study (Hilal, 2011) and the other volunteers were subjects of the laboratory.

Table 1. Clinical data of glaucoma patients

Characteristics	
Patients, n	8
Age, mean \pm SD, years	53.4 \pm 6.6
IOP, mean \pm SD, mm Hg	15.3 \pm 3.1
Drugs for glaucoma	
Latanoprost	5
Timolol	1
Travoprost	1
Latanoprost + Cosopt	1

Blood oxygenation measurement

A non-invasive retinal oximeter using a multichannel spectroscopy technique was used to measure the oxygenation. The system operated with 1200 discrete wavelengths between 400 nm to 700 nm with 500 millisecond integration times. Figure 1 shows a schematic view of the instrument. More details on the apparatus and the technique of measurement were previously presented in another study (Diaconu, 2009). In brief, the instrument consists of a modified fundus camera device coupled with a CCD detector camera that capture the light reflected from eye structures. As the spectrum of hemoglobin changes depending on its association with oxygen, the analysis of light absorption of blood allows to determine the O_2Sa of capillary beds. The device is connected to computer software that derives the rate of oxygenation in real time.

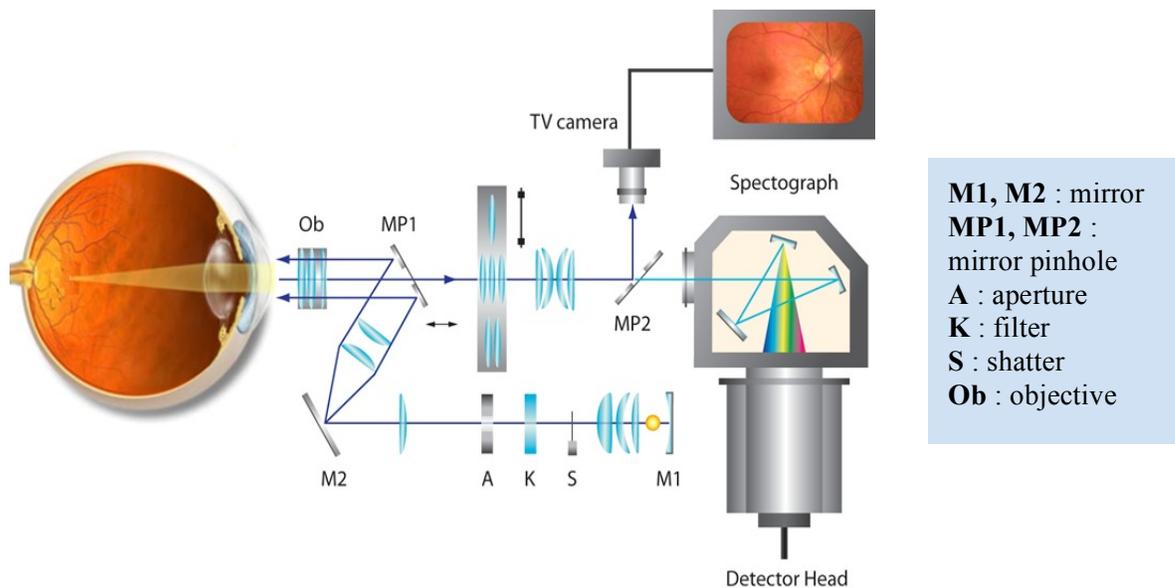


Figure 1. Schematic's view of the retinal oximeter. More details on the apparatus and the measurement technique were previously published (Diaconu, 2009; Vucea et al., 2011)

Experimental protocol

Pupils were dilated with 1% tropicamide and 2.5% phenylephrine eye drops. Then, the patient was seated in front of the retinal oximeter and instructed to look at the fixation target. Twenty measures of oxygenation were recorded during a measurement session that lasted 10 seconds. If the measurement was not appropriate because of an involuntary eye movement or blink, a second measurement session was used for the analysis. There is no need to perform several measurement sessions for each position evaluated in a subject because in a previous study with the same apparatus Hilal (2011), it has been shown that the oxygen saturation remains very stable from one measurement to another in healthy subjects. In fact, the study was conducted with a group of 9 healthy subjects (3 men and 6 women) where measurements of oxygenation were organized for each subject every two days for 30 consecutive days. O_2Sa was computed from the average of twenty measurements. By this procedure, O_2Sa was evaluated in superior, temporal and inferior areas of the optic nerve for healthy and glaucoma patients (Figure 2).

An additional sample of 28 healthy patients in the database was also used in the analysis. The measures of O_2Sa had been taken only in the temporal position. So, to be able to include these healthy patients in the analysis, O_2Sa evaluated in seven healthy patients should not vary from one position to the another.

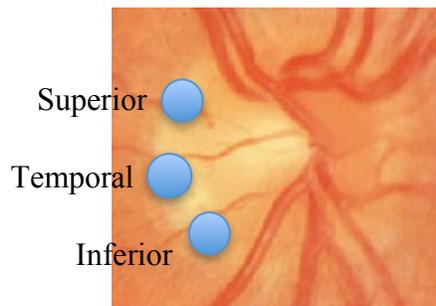


Figure 2. Fundus of right eye showing three areas where oxygen saturation were measured.

Statistical analysis

All the results were analyzed in collaboration with the statistical consulting service of the Mathematics and Statistics department of the Université de Montréal. One-way repeated measure ANOVAs were used to separately test if position factor exerted a significant influence on oxygen saturation and on its variability. For this last purpose, the average standard deviation of twenty measures of a recording session (three levels: superior, temporal and inferior) of the healthy group were considered.

The study aimed to detect if O₂Sa of the affected area at the optic nerve head of glaucoma group is different from that of the normal group. In order to compare the oxygen saturation of subjects from the glaucoma group to the one from the control group, the lowest O₂Sa of the three positions measured in each glaucoma patient was regrouped into a distribution and the highest O₂Sa into another distribution. If oxygen saturation in glaucoma patients was effectively lower (higher) than healthy patients, then the distribution of the lowest (highest) oxygen saturation would show significant difference compared to the lowest (highest) O₂Sa of temporal position of the healthy group. Mann-Whitney test was used to detect a difference between the control group and the glaucoma group for both the lowest and the highest O₂Sa distributions. All statistical analyses were performed with SPSS software version 20. For all analyzes, $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Effect of position - healthy subjects

Table 2 presents the mean, minimum, median and maximum O₂Sa measured in three positions for a sample of seven healthy patients. Each oxygen saturation and standard deviation is an average of twenty measurements in a recording session for each position of these seven healthy subjects.

Table 2. Mean, minimum, median and maximum O₂Sa (average ± SD) of the three areas for 7 healthy subjects.

N = 7	Mean ± SD	Minimum	Median	Maximum
Inferior - O ₂ Sa (%)	65.3 ± 5.2	57.7 ± 1.1	64.7 ± 2.4	72.4 ± 3.8
Temporal - O ₂ Sa (%)	65.3 ± 4.7	59.3 ± 1.4	65.9 ± 1.9	71.4 ± 3.1
Superior - O ₂ Sa (%)	67.8 ± 5.2	60.4 ± 1.0	67.3 ± 2.0	75.6 ± 3.9

A one-way repeated measure ANOVA revealed that there were no statistically significant differences in mean O₂Sa levels among the three examined areas of the optic discs ($p = 0.177$). This indicates that any of these mean areas may be used to analyze the results. Was the estimated oxygen saturation level more variable in any position, as hypothesized?

Table 3 shows the average of the SD of a recording session for each area of seven healthy patients. There were no statistically significant differences in the variability of measurements in superior, temporal and inferior positions ($p = 0.205$) as tested also with a one-way repeated measures ANOVA.

Table 3. Average SD of a recording session of twenty measurements for each area.

N = 7	Average SD
Inferior - SD - O ₂ Sa (%)	2.4 ± 1.0
Temporal - SD - O ₂ Sa (%)	2.0 ± 0.6
Superior - SD - O ₂ Sa (%)	2.3 ± 0.9

Distribution of O₂Sa in 35 healthy patients

As there were no statistically significant differences of O₂Sa levels and its variability among the three areas measured in seven healthy patients, it was possible to use

only O₂Sa in the temporal position and to add to this file the saturations from 28 healthy patients in the database for whom the measures of O₂Sa had been done only at that position. Including these patients, there are in total 35 healthy patients. Table 4 summarizes the minimum, median, maximum and average temporal O₂Sa for this combined sample of healthy subjects. Figure 3 represents the distribution of O₂Sa of 35 healthy patients. The minimum and maximum O₂Sa measured in healthy patients are 58.5% and 72.6%, respectively. This information will provide saturation percentages to which saturations of glaucoma subjects will be compared in the next section.

Table 4. Minimum, median, maximum and average O₂Sa of 35 healthy patients

N = 35	Average	Minimum	Median	Maximum
O ₂ Sa (%)	65.3 ± 4.1	58.5 ± 1.2	65.7 ± 2.2	72.6 ± 5.3

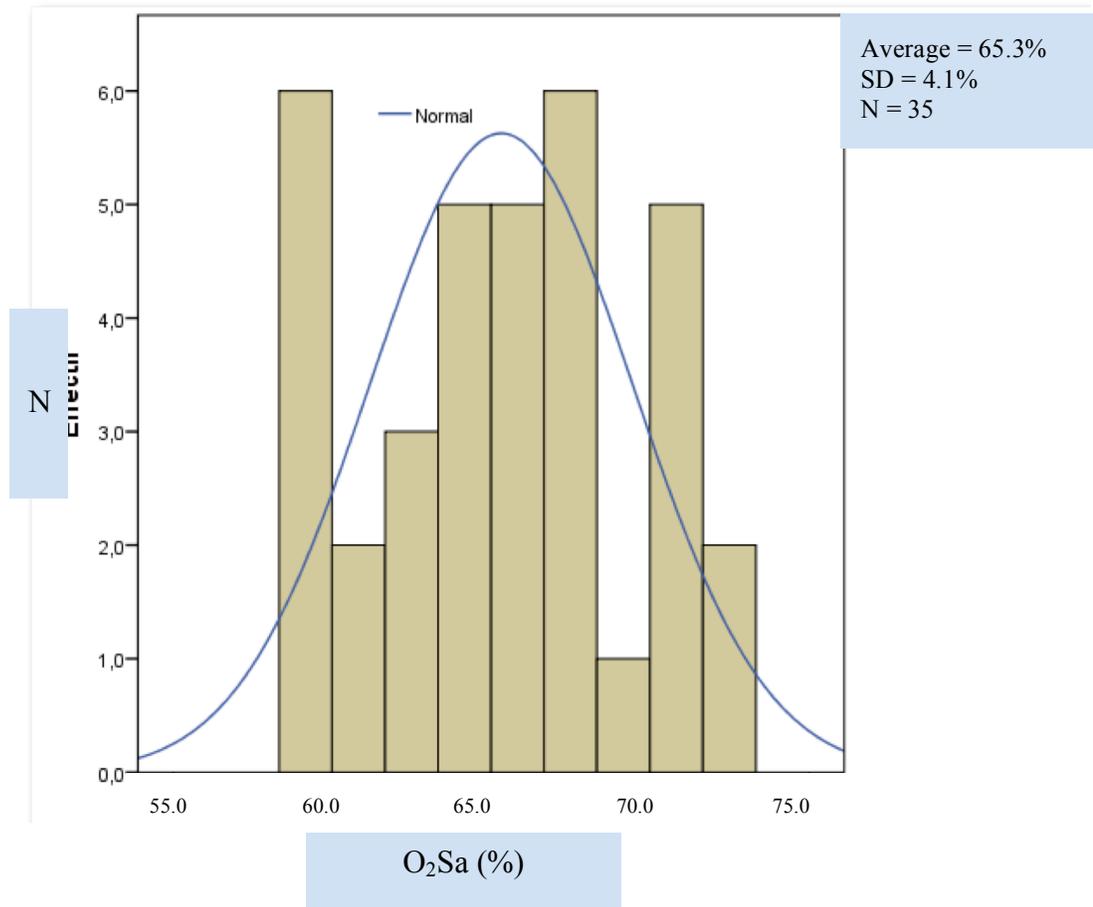


Figure 3. Frequency distribution of O₂Sa in 35 healthy patients.

Analysis of the position factor on oxygen saturation at the optic nerve head in glaucoma patients is not interesting because it has no effect in normal subjects and does not include the area affected by glaucoma.

Lowest and highest O₂Sa of glaucoma patients compared to healthy patients

Table 5 lists key statistics of healthy group, lowest and highest O₂Sa of the three areas measured in glaucoma patients. For the healthy group, the lowest and highest O₂Sa

were defined by measurement of O₂Sa in temporal positions, as they were not different from other positions. Figure 4 shows the distribution of O₂Sa of healthy group and the highest O₂Sa of glaucoma group. Mann-Whitney test showed that there were no statistically significant differences of distribution of O₂Sa between two groups (p = 0.332). Figure 5 compares the distribution of O₂Sa of healthy group and the lowest O₂Sa of glaucoma group. There were also no statistically significant differences of distribution of O₂Sa between two groups (p = 0.288). However, there are two glaucoma patients with O₂Sa lower than the minimum O₂Sa measured in healthy patients.

Table 5. Key statistics of healthy group, lowest and highest distribution of O₂Sa of the three areas measured in glaucoma group.

		Group	
		Healthy	Glaucoma
Highest O₂Sa (%)	N	35	8
	Average	65.3	67.5
	SD	4.1	7.9
	Minimum	58.5	54.7
	Median	65.7	68.2
	Maximum	72.6	79.2
Lowest O₂Sa (%)	N	35	8
	Average	65.3	62.3
	SD	4.1	7.8
	Minimum	58.5	50.4
	Median	65.7	62.6
	Maximum	72.6	74.3

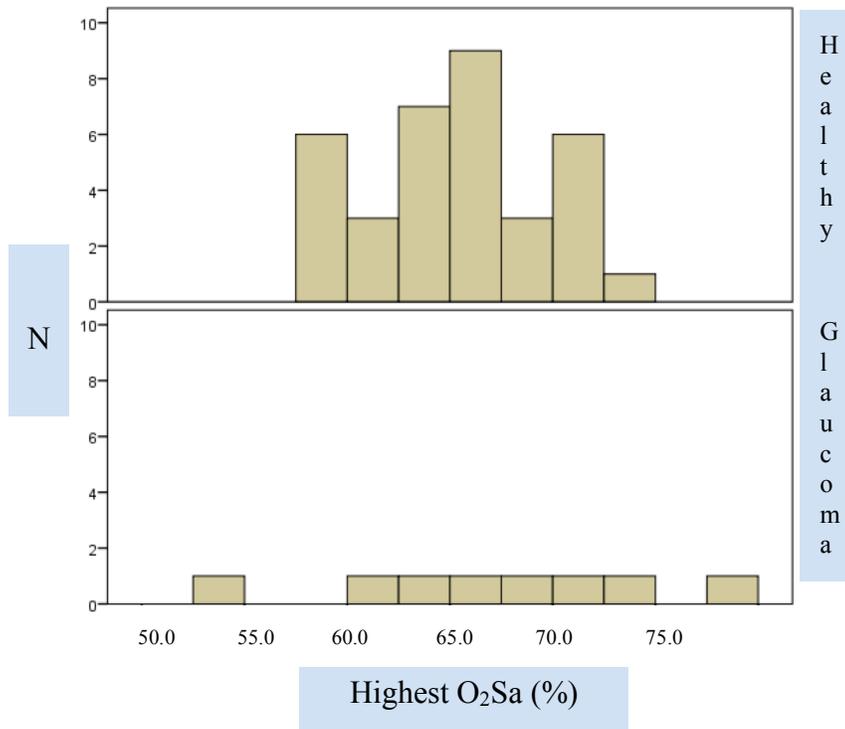


Figure 4. Distribution of O₂Sa of healthy group and the highest O₂Sa of glaucoma group.

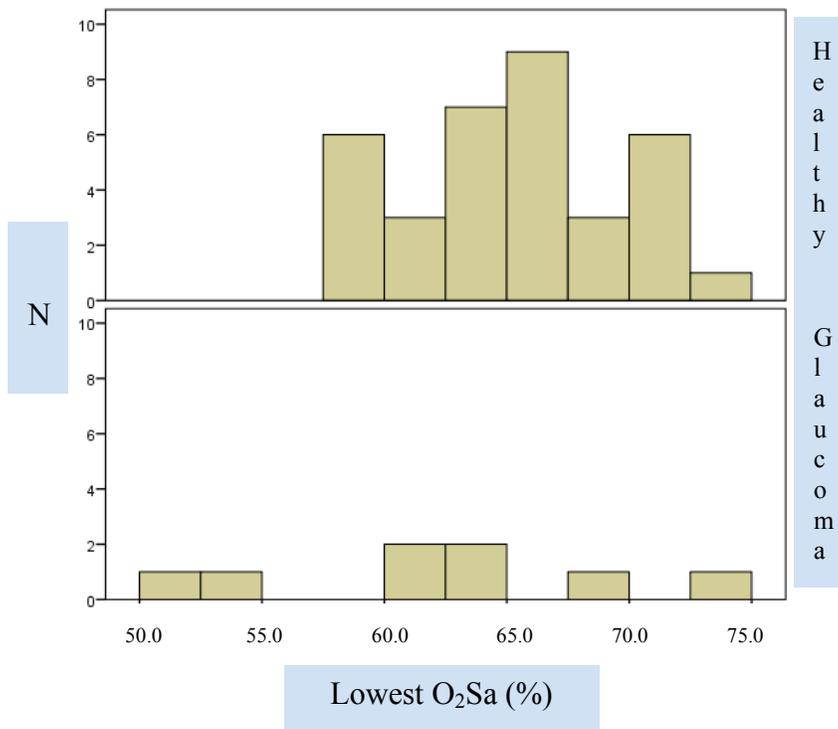


Figure 5. Distribution of O₂Sa of healthy group and the lowest O₂Sa of glaucoma group.

DISCUSSION

This pilot study aimed to compare the oxygen saturation (O_2Sa) of capillary beds at the optic nerve head of healthy patients with the one of primary open-angle glaucoma patients to determine whether O_2Sa is affected among them. Measurements of oxygen saturation were obtained using a non-invasive retinal oximeter based on the principle of multichannel spectro-reflectometry technique.

The first part of the study was dedicated to determining the distribution of oxygenation in normal subjects as well as the variability of the measurements of O_2Sa in three areas of the optic nerve head (in superior temporal and inferior). Firstly, a one-way repeated measures ANOVA indicates that there are no statistically significant differences in the distribution of O_2Sa in these three areas. In other words, in normal subjects, measurements of O_2Sa in a single region of the optic disc may be sufficient. These results are similar to what Ito et al. (2008) have found in their study. In fact, their results did not show any difference in the rate of oxygenation in different peri-papillary areas in healthy eyes. Then, the results of this study also suggest that the variability of the measurements of O_2Sa in the three areas is not different from one region to another. This leads to believe that the measures of oxygenation in the optic nerve can be accessed at any of these regions in healthy eyes. Ultimately, the distribution and variability of measures of oxygenation in superior, temporal and inferior of the optic disc in normal eyes do not show statistically significant differences.

This part of the study represents an important step in the interpretation of oxygenation in normal versus glaucomatous patients. Indeed, it reports data of O_2Sa measured directly at the optic nerve head of the human eye. These data can be used as reference values to compare with the state of oxygenation in patients with glaucoma. In fact, there are several studies conducted by other research groups on retinal oxygenation in glaucoma patients, but these studies evaluated the difference in O_2Sa between the artery and the vein of the retina (Michelson and Scibor, 2006; Hardarson et al., 2009; Olafsdottir et al., 2011) or the O_2Sa in peri-papillary tissue (Ito et al., 2008). No study has yet measured the O_2Sa directly on capillary beds of the optic disc.

The second part of the study compared the O₂Sa of healthy patients with the one of glaucoma patients to determine whether a hypoxic state may be present at the optic nerve head in the latter. Mann-Whitney test shows no difference in the distribution of O₂Sa at the optic nerve head of glaucoma subjects compared to normal subjects. This seems to suggest that there is no hypoxia in the optic disc in glaucoma patients participating in this study. Indeed, if the oxygen supply was insufficient for the metabolic demand, then the hypoxic tissue should extract a higher quantity of oxygen to satisfy its metabolism, which would lead to a reduction of O₂Sa at the optic nerve head (Olafsdottir et al., 2011). However, the «normal» O₂Sa measured in glaucomatous eyes at the time of the study does not necessarily exclude that hypoxia is not involved in the pathogenesis of glaucoma. Actually, intraocular pressure (IOP) was well controlled with topical drops for these patients. Previous studies reported that IOP reduction could improve ocular blood flow (OBF), facilitate autoregulation of ocular capillary beds and increase the capacity for oxygen supply to the retina (La Cour et al., 2000; Stefansson et al., 2005; Hardarson et al., 2006; Siesky et al., 2010; Schmidl et al., 2011). This could explain the «normal» O₂Sa measured in glaucoma patients. However, in the distribution of the minimum O₂Sa of the three regions measured in glaucoma group, it is interesting to note that there are two patients with O₂Sa lower than the minimum O₂Sa obtained in normal eyes. The reason for this decrease in the O₂Sa in these patients remains to be clarified. But, is it possible that a lower O₂Sa could be a risk factor for progression of glaucoma even if the IOP is adequately controlled?

The results of this study are in disagreement with other studies of retinal oxygenation in glaucoma patients. On the one hand, Ito et al. (2008) found a decrease O₂Sa of the tissue inferotemporal peri-papillary in open-angle glaucoma patients and this decrease became more significant in patients with more severe visual field defects. On the other hand, Olafsdottir et al. (2011) reported an increase O₂Sa in open-angle glaucoma patients. Indeed, their results show that O₂Sa in the veinule of these patients is higher and the arteriovenous difference in oxygen saturation decreases in correlation with the severity of visual field defects. The divergence of the results of this study compared to other groups of

researchers could be due to site assessment of oxygenation. Ito et al. (2008) evaluated the oxygen saturation in peri-papillary tissue (Ito et al., 2008) while Olafsdottir et al. (2011) estimated the difference O₂Sa between the artery and vein of the retina. However, this study measured the O₂Sa directly at the optic nerve head.

Limitations

This pilot study has several limitations. First, the size of the sample of primary open-angle glaucoma patients was small. Second, glaucoma patients were under treatment with topical drops that lowered IOP, which could affect the O₂Sa of capillary beds of the optic disc. Previous studies have shown that IOP reduction improves the ocular blood flow and potentially increases oxygen supply to the retina (La Cour et al., 2000; Stefansson et al., 2005; Hardarson et al., 2006; Siesky et al., 2010; Schmidl et al., 2011). Third, the three areas selected to measure the O₂Sa for glaucoma patients may be insufficient to detect abnormal oxygenation at the optic nerve head. Indeed, glaucomatous optic nerve damage is not limited only in superior, temporal and inferior areas, but it can occur in any region of the optic disc. If measurements were not in the affected area, then oxygenation could be comparable to normal patients. Therefore, it would be interesting in a future study to evaluate O₂Sa in several regions of the optic disc in glaucomatous patients before initiating treatment in order to better understand the role of oxygen in glaucoma.

CONCLUSION

In conclusion, this pilot study aimed to explore whether O₂Sa at the optic nerve head is affected in primary open-angle glaucoma patients. The results of the study show no significant difference in O₂Sa between the control group and the glaucoma group. However, two glaucoma patients (two of eight) have a rate of oxygenation lower than the minimum value measured in normal patients. Could a lower rate of oxygenation at the optic nerve head could it be a risk factor for progression of glaucoma even if the intraocular pressure is adequately controlled? Further clinical investigations on the retinal oximetry are needed to better understand the role of oxygen in the pathogenesis of glaucoma in order

to improve the treatment of this neurodegenerative disease that causes millions of cases of blindness in the world.

REFERENCES

1. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, et al. 2007. *Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial*. Ophthalmology; 114:205–9.
2. Berisha F, Schmetterer K, Vass C, et al. 2005. *Effect of trabeculectomy on ocular blood flow*. Br J Ophthalmol; 89: 185–188.
3. Buys YM, Harasymowycz P, Gaspo R, et al. 2012. *Comparison of Newly Diagnosed Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Ocular Variables, Risk Factors, and Disease Severity*. Journal of Ophthalmology; 2012: 1-9.
4. Cantor LB. 2001. *The effect of trabeculectomy on ocular hemodynamics*. Trans Am Ophthalmol Soc; 99: 241–252.
5. Caprioli J, Coleman AL. 2010. *Perspective blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma*. Am j Ophthalmol; 149: 704-12.
6. Cedrone C, Mancino R, Ricci F, et al. 2012. *The 12-year Incidence of Glaucoma and Glaucoma-related Visual Field Loss in Italy: The Ponza Eye Study*. J Glaucoma; 21: 1-6.
7. Chang EE, Goldberg JL. 2012. *Glaucoma 2.0: Neuroprotection, Neuroregeneration, Neuroenhancement*. Ophthalmology; 119: 979-86.
8. Chihara E. 2008. *Assessment of true intraocular pressure: the gap between theory and practical data*. Survey of Ophthalmol; 53: 203-18.
9. Czudowska MA, Wishal D, Ramdas WD, Wolfs RCW, MD, et al. 2010. *Incidence of Glaucomatous Visual Field Loss: A Ten-Year Follow-up from the Rotterdam Study*. Ophthalmology; 117: 1705-12.
10. Diaconu V. 2009. *Multichannel spectroreflectometry: a noninvasive method for assessment of on-line hemoglobin derivatives*. Appl Opt; 48: 52-61.
11. Flammer J, Drance SM. 1984. *Correlation between color vision scores and quantitative perimetry in suspected glaucoma*. Arch Ophthalmol ; 102 : 38-9.
12. Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. 2002. *The impact of ocular blood flow in glaucoma*. Prog Retin Eye Res ; 21 : 359-93.

13. Goldberg JL, Corredor RG. 2009. *Retinal ganglion cell life and death: mechanisms and implications for ophthalmology*. Eur Ophthalmic Rev; 3: 109-12.
14. Hafez AS, Bizzarro RL, Rivard M, Lesk MR. 2003. *Changes in optic nerve head blood flow after therapeutic intraocular pressure reduction in glaucoma patients and ocular hypertensives*. Ophthalmology ; 110 : 201–210.
15. Hardarson SH, Harris A, Karlsson RA, et al. 2006. *Automatic retinal oximetry*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 47: 5011-16.
16. Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Halldorsson GH, et al. 2009. *Glaucoma filtration surgery and retinal oxygen saturation*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 50: 5247-50.
17. Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, et al. 2008. *Measuring and interpreting ocular blood flow and metabolism in glaucoma*. Can J Ophthalmol; 43: 328-36.
18. Harris A, Garzosi J, McCranor L, et al. 2009. *The effect of latanoprost on ocular blood flow*. Int Ophthalmol; 29: 19-26.
19. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. 2002. *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial*. Arch Ophthalmol; 120: 1268—79.
20. Hilal J. 2011. *Étude sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique au cours du cycle menstruel chez les femmes* (Mémoire de maîtrise inédit). Université de Montréal, Montréal, QC.
21. Hwang JC, Konduru R, Zhang X, et al. 2012. *Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 53 : 3020-26.
22. Ito M, Murayama K, Deguchi, et al. 2008. *Oxygen saturation levels in the juxta-papillary retina in eyes with glaucoma*. Experimental Eye Research; 86: 512-18.
23. La Cour M et al. 2000. *Optic nerve oxygen tension : effects of intraocular pressure and dorzolamide*. Br J Ophthalmol; 84:1045-1049.
24. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. 2003. *Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial*. Arch Ophthalmol; 121: 48-56.
25. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. 2008. *Risk Factors for Incident Open-angle Glaucoma: the Barbados eye studies*. Ophthalmology; 115:85–93.

26. Michelson G, Scibor M. 2006. *Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects*. Acta Ophthalmol Scand; 84: 289-95.
27. Olafsdottir OB, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Harris A, Stefansson E. 2011. *Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 52: 6409-13.
28. Quigley HA, Broman AT. 2006. *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020*. Br J Ophthalmol; 90:262-267.
29. Quigley HA. 2011. *The Glaucoma*. Lancet; 377: 1367-77.
30. Resch H, Garhofer G, Fuchsjager-Maryl G, Hommer A, Schmetterer L. 2009. *Endothelial dysfunction in glaucoma*. Acta Ophthalmol; 1: 4-12.
31. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. 2011. *The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow – Relevance for glaucoma*. Experimental Eye Research; 93: 141-55.
32. Siesky B, Harris A, Cantor LB, et al. 2008. *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; 92:500-4.
33. Siesky B, Harris A, Kagemann L, et al. 2010. *Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy*. Acta Ophthalmol; 88: 142-49.
34. Siesky B, Harris A, Ehrlich, et al. 2012. *Short-term effects of brimonidine/timolol and dorzolamide/timolol on ocular perfusion pressure and blood flow in glaucoma*. Adv Ther; 29: 53-63.
35. Stefansson E, Pedersen DB, Jensen PK, et al. 2005. *Optic nerve oxygenation*. Prog in Retin Eye Res; 24: 307-32.
36. Tamaki Y, Araie M, Hasegawa T, Nagahara M. 2001. *Optic nerve head circulation after intraocular pressure reduction achieved by trabeculectomy*. Ophthalmology; 108: 627–32.
37. Tezel G, Wax MB. 2004. *Hypoxia-inducible factor 1 α in the glaucomatous retina and optic nerve head*. Arch Ophthalmol; 122: 1348–56.

38. Vucea V, Bernard JB, Sauvageau P, Diaconu V. 2011. *Blood oxygenation measurements by multichannel reflectometry on the venous and arterial structures of the retina.* Appl Opt; 50(26): 85-91.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Discussion

Cette étude préliminaire comparait la saturation en oxygène (SaO_2) des lits capillaires à la papille optique des patients sains avec celle des patients souffrant de glaucome primaire à angle ouvert afin de déterminer si un état anormal d'oxygénation pourrait se retrouver chez ces derniers. Les mesures de la SaO_2 ont été obtenues en utilisant un oxymètre rétinien non invasif basé sur le principe de la réflectométrie multi-spectrale.

La première partie de l'étude a été consacrée à déterminer la distribution de l'oxygénation chez les patients normaux ainsi que la variabilité des mesures dans les trois régions de la papille optique (en supérieure, temporale et inférieure). Tout d'abord, les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différences statistiquement significatives dans la distribution de la SaO_2 dans ces trois régions. Autrement dit, chez les patients normaux, prendre la mesure de l'oxygénation d'une seule région de la papille optique pourrait être suffisante. Ces résultats sont comparables avec l'étude d'Ito et al. (2008). En fait, ces chercheurs n'ont également pas détecté de différence du taux d'oxygénation dans les différentes régions péri-papillaires des yeux sains. Ensuite, les résultats de la présente étude montrent que la variabilité des mesures des trois régions n'est pas différente d'une région à l'autre. Ceci laisse à croire que les mesures de l'oxygénation à la papille optique peuvent aussi bien être accessibles d'une région que l'autre chez les patients sains. En fin de compte, la distribution et la variabilité des mesures de l'oxygénation dans les régions supérieure, temporale et inférieure chez les normaux ne présentent pas de différences statistiquement significatives.

Cette partie de l'étude représente une étape importante dans l'interprétation de l'oxygénation chez les normaux par rapport aux patients glaucomateux. En effet, elle permet de rapporter des données sur la SaO₂ mesurée directement à la papille optique de l'œil humain. Ces données peuvent servir comme valeurs de référence afin de comparer avec l'état d'oxygénation chez les patients glaucomateux. En d'autres mots, pour juger un état d'oxygénation anormal, il faut savoir ce qui représente la normalité. En réalité, il y a plusieurs études portant sur l'oxygénation rétinienne réalisées par d'autres groupes de chercheurs sur les patients glaucomateux, mais ces études évaluaient soit la différence de la SaO₂ entre l'artère et la veine de la rétine (Michelson et Scibor, 2006; Hardarson et al., 2009; Olafsdottir et al., 2011), soit l'état d'oxygénation des tissus péri-papillaires (Ito et al., 2008). Aucune étude n'a encore mesuré l'oxygénation directement sur les lits capillaires de la papille optique.

La deuxième partie de l'étude comparait le taux d'oxygénation des patients sains avec celui des patients glaucomateux afin de vérifier si un état hypoxique pourrait être présent à la papille optique chez ces derniers. Les résultats de l'étude ne montrent pas de différence dans la distribution des taux d'oxygénation à la papille optique des patients glaucomateux par rapport aux patients normaux. Cela semble suggérer qu'il n'y a pas d'hypoxie au niveau du nerf optique chez les patients glaucomateux participants dans cette étude. En effet, si l'apport en oxygène était insuffisant pour la demande métabolique des structures de la papille optique, alors le tissu hypoxique devrait extraire une quantité d'oxygène plus importante pour son métabolisme ce qui entrainerait une réduction du taux d'oxygénation des lits capillaires (Olafsdottir et al., 2011). Cependant, le taux

d'oxygénation « normal » mesuré dans les structures capillaires de la papille optique des patients glaucomateux au moment de l'étude n'exclue pas nécessairement que l'hypoxie ne soit pas impliquée dans la pathogenèse du glaucome. En fait, au moment de l'étude, la pression intraoculaire (PIO) des patients était bien contrôlée par des gouttes anti-glaucomateuses et selon plusieurs chercheurs, la réduction de la PIO pourrait améliorer le flux sanguin oculaire (FSO), faciliter le mécanisme d'autorégulation des artérioles et ainsi augmenter l'apport d'oxygène à la rétine (La Cour et al., 2000; Stéfansson et al., 2005; Hardarson et al., 2006; Siesky et al., 2010; Schmidl et al., 2011). Ceci pourrait expliquer l'état d'oxygénation « normal » mesuré chez les patients glaucomateux. Par ailleurs, dans la distribution des taux d'oxygénation du minimum des trois régions mesurées du groupe de glaucome, il est intéressant de noter qu'il y a deux patients dont la SaO₂ est inférieure à la valeur minimale mesurée chez les normaux. La raison de cette diminution du taux d'oxygénation de ces patients reste à clarifier. Cependant, serait-il possible qu'une SaO₂ plus faible pourrait constituer un facteur de risque de progression du glaucome même si la PIO est adéquatement contrôlée?

Les résultats de la présente étude sont en désaccord avec d'autres études portant sur l'oxygénation rétinienne des patients glaucomateux. D'une part, l'étude d'Ito et al. (2008) a trouvé une diminution du taux d'oxygénation en inférotemporal du tissu péri-papillaire des patients ayant le glaucome primaire à angle ouvert et cette diminution devenait plus importante chez les patients dont les pertes du champ visuel étaient plus sévères. D'autre part, Olafsdottir et al. (2011) ont rapporté une augmentation de la SaO₂ chez les patients glaucomateux. En fait, leurs résultats montrent une augmentation de la SaO₂ veineuse de

ces patients et une diminution de la différence de la SaO₂ entre l'artère et la veine de la rétine en corrélation avec la sévérité du déficit du champ visuel. Ainsi, la divergence des résultats de cette étude par rapport à d'autres groupes de chercheurs pourrait être due au site de l'évaluation de l'oxygénation. La présente étude mesurait directement la SaO₂ à la papille optique alors que l'étude d'Ito et al. (2008) évaluait la SaO₂ des régions péri-papillaires et celle d'Olafsdottir et al. (2011) estimait la différence de la SaO₂ entre l'artère et la veine de la rétine.

Cette étude préliminaire comporte plusieurs limites. Premièrement, la taille de l'échantillon des patients ayant le glaucome primaire à angle ouvert est trop petite. Deuxièmement, les patients glaucomateux participés à l'étude ont été traités avec les gouttes anti-glaucomateuses ce qui pourrait avoir une influence sur la SaO₂ des lits capillaires de la papille optique. En effet, des études ont montré que la réduction de la PIO améliore le flux sanguin oculaire et potentiellement augmente l'apport en oxygène à la rétine (La Cour et al., 2000; Siesky et al., 2010; Siesky 2012). Troisièmement, les trois régions sélectionnées pour les mesures de la SaO₂ des patients glaucomateux pourraient être insuffisantes pour détecter une anomalie de l'oxygénation au niveau du nerf optique. En fait, les dommages glaucomateux du nerf optique ne se limitent pas seulement dans les régions supérieure, temporale et inférieure, mais ils peuvent se produire dans n'importe quelle région du nerf optique. Si les mesures n'étaient pas sur la région atteinte, alors l'oxygénation pourrait être comparable aux patients normaux. Il serait donc intéressant, dans une prochaine étude, de mesurer la SaO₂ dans plusieurs régions de la papille optique

des patients glaucomateux avant d'initier le traitement afin de mieux comprendre le rôle de l'oxygène dans le glaucome.

Conclusion

En conclusion, cette étude préliminaire avait pour but de déterminer si la saturation en oxygène à la papille optique est affecté chez les patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert. Les résultats de la présente ne montrent pas de différence de la SaO₂ entre le groupe de contrôle et le groupe de glaucome. Cependant, deux patients glaucomateux (deux sur huit) ont un taux d'oxygénation plus faible que la valeur minimale mesurée chez les patients normaux. Ainsi, un taux d'oxygénation plus faible à la papille optique pourrait-il constituer un facteur de risque de progression du glaucome même si la PIO est adéquatement contrôlée? D'autres investigations sur l'oxymétrie rétinienne seront nécessaires pour mieux comprendre le rôle de l'oxygène dans la pathogenèse du glaucome afin d'améliorer le traitement de cette maladie neuro-dégénérative qui cause des millions de cas de cécité dans le monde.

RÉFÉRENCES

Bibliographie

1. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. 2010. *Agreement for detecting glaucoma progression with the GDx Guided Progression Analysis, automated perimetry, and optic disc photography*. *Ophthalmology* ; 117 : 462-70.
2. Bengtsson B, Heijl A. 2005. *A Long-Term Prospective Study of Risk Factors for Glaucomatous Visual Field Loss in Patients With Ocular Hypertension*. *J Glaucoma* ; 14 : 135-38.
3. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, et al. 2007. *Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial*. *Ophthalmology*; 114:205–9.
4. Bergea B, Bodin L, Svedbergh B. 1999. *Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma*. *Ophthalmology*; 106:997–1004, discussion 1004-5.
5. Berisha F, Schmetterer K, Vass C, et al. 2005. *Effect of trabeculectomy on ocular blood flow*. *Br J Ophthalmol*; 89: 185–188.
6. Boeckeaert J, Vandewalle E, Stalmans I. 2012. *Oximetry: recent insights into retinal vasopathies and glaucoma*. *Bull Soc Belge Ophthalmol*; 319: 75-83.
7. Bowd C, Balasubramanian M, Weinreb RN, et al. 2009. *Performance of confocal scanning laser tomograph topographic change analysis (TCA) for assessing glaucomatous progression*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 50:691-701.
8. Bron JA, Tripathi RC, Tripathi BJ. 1997. *Wolff's anatomy of the eye and orbit* (8^e éd). *New York, NY: Arnold*.
9. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Patel A, et al. 2007. *Glaucoma detection with Matrix and standard achromatic perimetry*. *Br J Ophthalmol*; 91;933-38.
10. Bron A, Chaine G, Villain M, et al. 2008. *Les facteurs de risque du glaucome primitif à angle ouvert*. *J Fr Ophtalmol*; 31: 435-444.
11. Buys YM, Harasymowycz P, Gaspo R, et al. 2012. *Comparison of Newly Diagnosed Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Ocular Variables, Risk Factors, and Disease Severity*. *Journal of Ophthalmology*; 2012: 1-9.
12. Cantor LB. 2001. *The effect of trabeculectomy on ocular hemodynamics*. *Trans Am*

Ophthalmol Soc; 99: 241–252.

13. Caprioli J. 2007. *Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma?* Arch Ophthalmol; 125:1124–5.
14. Caprioli J, Coleman AL. 2010. *Perspective blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma.* Am j Ophthalmol; 149: 704-12.
15. Cedrone C, Mancino R, Ricci F, et al. 2012. *The 12-year Incidence of Glaucoma and Glaucoma-related Visual Field Loss in Italy: The Ponza Eye Study.* J Glaucoma; 21: 1-6.
16. Chang EE, Goldberg JL. 2012. *Glaucoma 2.0: Neuroprotection, Neuroregeneration, Neuroenhancement.* Ophthalmology; 119: 979-86.
17. Chopra V, Varma R, Francis BA, et al. 2008. *Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma.* Ophthalmology; 115: 227-32.
18. Czudowska MA, Wishal D, Ramdas WD, Wolfs RCW, MD, et al. 2010. *Incidence of Glaucomatous Visual Field Loss: A Ten-Year Follow-up from the Rotterdam Study.* Ophthalmology; 117: 1705-12.
19. De Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, et al. 2006. *Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? the Rotterdam study.* Ophthalmology; 113: 1827–31.
20. Denninghoff KR, Sieluzycka KB, Hendryx JK, et al. 2011. *Retinal oximeter for the blue-green oximetry technique.* Journal of Biomedical Optics; 16 (107004) : 1-6.
21. Diaconu V. 2009. *Multichannel spectroreflectometry: a noninvasive method for assessment of on-line hemoglobin derivatives.* Appl Opt; 48: 52-61.
22. Elsheikh A, Alhasso D, Gunvant P, Garway-Heath D. 2011. *Multiparameter Correction Equation for Goldmann Applanation Tonometry.* Optom Vis Sci; 88: E102–E112.
23. Flammer J, Drance SM. 1984. *Correlation between color vision scores and quantitative perimetry in suspected glaucoma.* Arch Ophthalmol; 102: 38-9.
24. Fansi AAK. 2009. *Une nouvelle méthode de détection du glaucome par la mesure de l'asymétrie interoculaire : L'asymétrie du rapport de la surface neuro-rétinienne sur la surface du disque optique ou rim area to disc optic asymetry ratio (RADAAR) (Thèse de doctorat inédite).* Université de Montréal, Montréal, QC.

25. Feke GT, Pasquale, LR. 2008. *Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects*. *Ophthalmology*; 2: 246-52.
26. Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. 2002. *The impact of ocular blood flow in glaucoma*. *Prog Retin Eye Res*; 21: 359-93.
27. Francis BA, Verma R, Vigen C, et al. 2011. *Population and high risk group screening for glaucoma : The Los Angeles Latinos Eye Study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 52: 6257-64.
28. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. 2004. *Eye Diseases Prevalence Research Group: prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States*. *Arch Ophthalmol*; 122:532-538.
29. Garhofer G, Resch H, Weigert G, Lung S, Simader C, Schmetterer. 2005. *Short-term increase of intraocular pressure does not alter the response of retinal and optic nerve head blood flow to flicker stimulation*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 5:1721-25.
30. Göbel K, Rüfer F, Erb C. 2011. [*Physiology of aqueous humor formation, diurnal fluctuation of intraocular pressure and its significance for glaucoma.*] *Klin Monbl Augenheilkd*; 228:104-8. (Résumé en anglais)
31. Goldberg JL, Corredor RG. 2009. *Retinal ganglion cell life and death : mechanisms and implications for ophthalmology*. *Eur Ophthalmic Rev*; 3: 109-12.
32. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. 2002. *The Ocular Hypertension Treatment Study Group. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma*. *Arch Ophthalmol*; 120: 714-20.
33. Grewal DS, Sehi M, Paauw DJ, et al. 2012. *Detection of progressive retinal nerve fiber layer thickness loss with optical coherence tomography using 4 criteria for functional progression*. *J Glaucoma*; 21: 214-20.
34. Gunvant P, O'Leary DJ, Baskaran M, et al. 2005. *Evaluation of tonometric correction factors*. *J Glaucoma*; 14: 337-43.
35. Hafez AS, Bizzarro RL, Rivard M, Lesk MR. 2003. *Changes in optic nerve head blood flow after therapeutic intraocular pressure reduction in glaucoma patients and ocular hypertensives*. *Ophthalmology* ; 110 : 201–210.
36. Hamard P. 2010. *Que faire si la mesure de la pression intraoculaire semble peu fiable*. *Journal Français d'ophtalmologie*; 33 : 279-84.

37. Hardarson SH, Harris A, Karlsson RA, et al. 2006. *Automatic retinal oximetry*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 47: 5011-16.
38. Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Halldorsson GH, et al. 2009. *Glaucoma filtration surgery and retinal oxygen saturation*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 50: 5247-50.
39. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. 2006. *The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes*. Arch Ophthalmol; 124: 1579-83.
40. Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, et al. 2008. *Measuring and interpreting ocular blood flow and metabolism in glaucoma*. Can J Ophthalmol; 43: 328-36.
41. Harris A, Garzosi J, McCranor L, et al. 2009. *The effect of latanoprost on ocular blood flow*. Int Ophthalmol; 29: 19-26.
42. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL III. 1999. *Ganglion cell losses underlying visual field defects from glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 40 : 2242-50.
43. Harwerth RS, Quigley HA. 2006. *Visual Field Defects and Retinal Ganglion Cell Losses in Patients With Glaucoma*. Arch Ophthalmol; 853-9.
44. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. 2002. *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial*. Arch Ophthalmol; 120: 1268—79.
45. Hilal J. 2011. *Étude sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique au cours du cycle menstruel chez les femmes* (Mémoire de maîtrise inédit). Université de Montréal, Montréal, QC.
46. Hong S, Seong GJ, Hong YJ. 2007. *Long-term intraocular pressure fluctuation and progressive visual field deterioration in patients with glaucoma and low intraocular pressures after a triple procedure*. Arch Ophthalmol; 125:1010 –3.
47. Hwang JC, Konduru R, Zhang X, et al. 2012. *Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 53 : 3020-26.
48. Iester M, Mete M, Figus M, Frezzotti P. 2009. *Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma*. J Cataract Refract Surg; 35: 1623-28.
49. International Organization for Standardization. 2001. *Ophthalmic Instruments—*

Tonometers: ISO8612: 2001. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization.

50. Ito M, Murayama K, Deguchi, et al. 2008. *Oxygen saturation levels in the juxta-papillary retina in eyes with glaucoma*. *Experimental Eye Research*; 86: 512-18.
51. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, et al. 1993. *Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry*. *Arch Ophthalmol*; 111;651-56.
52. Kiel JW. 2010. *The ocular circulation*. *San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences*.
53. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. 2012. *Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in healthy and disease*. *Progr Retina Eye Res*; 31: 377-406.
54. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. 2003. *Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* ; 44 : 3783-9.
55. Leeprechanon N, Giaconi JA, Manassakorn A, et al. 2007. *Frequency doubling perimetry and short-wavelength automated perimetry to detect early glaucoma*. *Ophthalmology* ; 114 :931-37.
56. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. 2003. *Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial*. *Arch Ophthalmol*; 121: 48-56
57. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. 2008. *Risk Factors for Incident Open-angle Glaucoma: the Barbados eye studies*. *Ophthalmology*; 115:85–93.
58. Liu J, Robert CJ. 2005. *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement*. *J Cataract Refract Surg*; 31:146-55.
59. Liu S, Lam S, Weinreb RN, et al. 2011. *Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 52:7325-31.
60. Manik G, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. 2010. *Aqueous Humor Dynamics: A Review*. *The Open Ophthalmology Journal*; 4:52-59.

61. Michelson G, Scibor M. 2006. *Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects*. Acta Ophthalmol Scand; 84: 289-95.
62. Morgan JE, Bourtsoukli I, Rajkumar KN, et al. 2012. *The Accuracy of the Inferior>Superior>Nasal>Temporal Neuroretinal Rim Area Rule for Diagnosing Glaucomatous Optic Disc Damage*. Ophthalmology; 119: 723-30.
63. Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group. 2007. *Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension*. Ophthalmology; 114:10 –19.
64. Olafsdottir OB, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Harris A, Stefansson E. 2011. *Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 52: 6409-13.
65. Palsson O, Geirsdottir A, Hardarson SH, Olafsdottir OB, Kristjansdottir JV, Stefansson E. 2012. *Retinal oximetry images must be standardized: A methodological analysis*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 53: 1729-33.
66. Patwardhan AA, Khan M, Mollan SP, Haigh P. 2008. *The importance of central corneal thickness measurements and decision making in general ophthalmology clinics: a masked observational study*. BMC Ophthalmology; 8: 1-5.
67. Peeters A, Webers CAB, Prins MH, et al. 2010. *Quantifying the effect of intraocular pressure reduction on the occurrence of glaucoma*. Acta Ophthalmol; 88: 5-11.
68. Quigley HA, Broman AT. 2006. *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020*. Br J Ophthalmol; 90:262-267.
69. Quigley HA. 2011. *The Glaucoma*. Lancet; 377: 1367-77.
70. Racette L, Medeiros FA, Zangwill LM, et al. 2008. *Diagnostic accuracy of the Matrix 24-2 and original N-30 frequency-doubling technology tests compared with standard automated perimetry*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 49:954-60.
71. Resch H, Garhofer G, Fuchsjaeger-Maryl G, Hommer A, Schmetterer L. 2009. *Endothelial dysfunction in glaucoma*. Acta Ophthalmol; 1: 4-12.
72. Sample PA, Weinreb. 1992. *Progressive color visual field loss in glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci; 33:2068-71.
73. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. 2011. *The complex interaction between*

ocular perfusion pressure and ocular blood flow – Relevance for glaucoma. Experimental Eye Research; 93: 141-55.

74. Schnyder C, Mermoud A. 2005. Glaucoma. France: Elsevier.
75. Schuman JS. 2012. *Detection and diagnosis of glaucoma: ocular imaging.* Invest Ophthalmol Vis Sci; 53: 2488-90.
76. Siesky B, Harris A, Kagemann L, et al. 2010. *Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy.* Acta Ophthalmol; 88: 142-49.
77. Siesky B, Harris A, Ehrlich, et al. 2012. *Short-term effects of brimonidine/timolol and dorzolamide/timolol on ocular perfusion pressure and blood flow in glaucoma.* Adv Ther; 29: 53-63.
78. Singh K, Sit AJ. 2011. *Intraocular pressure variability and glaucoma risk: complex and controversial.* Arch Ophthalmol; 129: 1080-81.
79. Spry PG, Hussin HM, Sparrow JM. 2005. *Clinical evaluation of frequency doubling technology perimetry using the Humphrey Matrix 24-2 threshold strategy.* Br J Ophthalmol; 89:1031-35.
80. Stefansson E, Pedersen DB, Jensen PK, et al. 2005. *Optic nerve oxygenation.* Prog in Retin Eye Res; 24: 307-32.
81. Stefansson E. 2008. *Intraocular pressure, perfusion pressure, and optic nerve energy metabolism.* In: Ophthalmology research: Mechanisms of the glaucomas; V: 491-516.
82. Tafreshi A, Sample PA, Liebmann JM, et al. 2009. *Visual function-specific perimetry to identify glaucomatous visual loss using three different definitions of visual field abnormality.* Invest Ophthalmol Vis Sci; 50:1234-40.
83. Tamaki Y, Araie M, Hasegawa T, Nagahara M. 2001. *Optic nerve head circulation after intraocular pressure reduction achieved by trabeculectomy.* Ophthalmology; 108: 627–32.
84. Tezel G, Wax MB. 2004. *Hypoxia-inducible factor 1 α in the glaucomatous retina and optic nerve head.* Arch Ophthalmol; 122: 1348–56.
85. Vessani RM, Moritz R, Batis L, et al. 2009. *Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes.* J Glaucoma; 18(3): 253-61.

86. Wilensky JT. 2004. *The role of diurnal pressure measurements in the management of open angle glaucoma*. Current Opinion in Ophthalmology ; 15:90–92.
87. Wollstein G, Garway-Heath DF, Fontana L, et al. 2000. *Identifying early glaucomatous changes : comparison between expert clinical assessment of optic disc photographs and confocal scanning ophthalmoscopy*. Ophthalmology ; 107(2) : 2272-77.

