



HAL
open science

ENVOL : Étude du Nerf Optique et des Voies Visuelles en IRM 3Teslas dans le glaucome

Laury Tellouck

► **To cite this version:**

Laury Tellouck. ENVOL : Étude du Nerf Optique et des Voies Visuelles en IRM 3Teslas dans le glaucome . Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01078656

HAL Id: dumas-01078656

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01078656>

Submitted on 6 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

N°

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2014 par

Laury TELLOUCK-ETCHEBERRY

Née le 13 Février 1985 à BORDEAUX

**ENVOL : Etude du Nerf Optique et des Voies Visuelles en IRM 3Teslas dans le
Glaucome**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric SCHWEITZER

Rapporteur de thèse : Madame Françoise HERAN

Membres du Jury :

Professeur Jean-François KOROBELNIK	Président
Professeur Vincent DOUSSET	Examineur
Professeur Jean-François DARTIGUES	Examineur
Docteur Cédric SCHWEITZER	Directeur de thèse
Docteur Cécile DELCOURT	Examineur

A notre Maître, Monsieur le Professeur Joseph COLIN, à qui je dédie ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-François KROBELNIK

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury.

A Cédric SCHWEITZER

Je te remercie de m'avoir soutenue et fait confiance pour la réalisation de ce projet. Ton sens aigu de la persuasion et ta volonté de mener à terme cette étude ont été des atouts considérables tout au long de ce parcours du combattant !

Et surtout, merci d'avoir pris sur toi pendant mes « balbutiements chirurgicaux » !!

A Cécile DELCOURT

Merci d'avoir adhéré à ce projet dès le début. Ta rigueur scientifique, ton expérience, tes connaissances en ophtalmologie et tes remarques si justes m'ont été d'une précieuse aide. Je suis ravie de la poursuite de notre collaboration dans l'avenir.

A Monsieur le Professeur DOUSSET

Merci d'avoir accepté la collaboration entre votre service et celui d'ophtalmologie et d'avoir mis à notre disposition votre technologie de pointe.

A Thomas TOURDIAS

Je te remercie d'avoir amené sur le projet tes compétences et ton avis éclairé.

A Muriel DURIEUX

Je te remercie vivement d'avoir participé à cette étude ainsi que d'avoir pris le temps de répondre à mes nombreuses questions sur l'IRM...

A Monsieur le Professeur Jean-François DARTIGUES

Je vous remercie pour l'intérêt porté à ce projet et d'avoir accepté de faire partie du jury.

A Florence MALET

Votre enthousiasme au lancement d'ENVOL et vos « patients contacto » ont permis à cette étude de voir le jour.

A l'UNADEV

Merci d'avoir financé ce projet.

A David TOUBOUL

Je te remercie d'avoir contribué à ma formation médicale et chirurgicale.

A Marie-Bénédicte ROUGIER et Marie-Noëlle DELYFER

Vos avis de rétiniologues sont toujours d'une aide précieuse et les 6 mois de stage dans l'unité rétine m'ont permis d'apprécier l'existence d'une vie derrière le cristallin !!

A Nicolas GEORGES

Un immense merci pour toute l'énergie que tu as mise dans cette étude. Sans compter les innombrables aides informatiques... Ta disponibilité et nos staffs relais h ont permis en partie l'aboutissement de ce travail.

A Arnaud GARRIGUES

Merci d'avoir accepté de participer à ce projet. Ton professionnalisme et ta bonne humeur ont permis aux patients de bien réaliser leurs champs visuels!

A Fanny et Aurélie d'avoir suppléé Arnaud et Nicolas à certains moments.

A Rachelle MAUX

Merci de m'avoir initiée aux joies de l'ophtalmologie et d'avoir rendu le Périgord convivial...

A Clément, David et Sarra

Chacun à votre manière, vous m'avez épaulée au cours de mon internat tant par vos conseils que par nos joyeux moments passés ensemble.

A l'ensemble de l'équipe médicale du service d'ophtalmologie : chefs de clinique et internes avec qui j'ai eu plaisir à travailler.

A l'ensemble de l'équipe para-médicale du service d'ophtalmologie : bloc, consultations, hospitalisation et ambulatoire et orthoptistes.

Aux secrétaires du service d'ophtalmologie.

A mes parents

Pour tout l'amour et le soutien permanent que vous m'apportez ainsi que la discipline que vous m'avez inculquée. Vous êtes pour beaucoup dans mon accomplissement professionnel.

Papa, toi qui as supporté mes pleurs avant chaque exam (!), merci de m'avoir transmis le respect d'autrui et l'humilité. Je sais à quel point tu attendais ce jour avec impatience et l'importance du serment d'Hippocrate à tes yeux alors je te dédie ce jour...

Maman, merci pour ta rigueur, ton exigence envers nous et surtout ta présence permanente. Tu as été le moteur de mon acharnement au travail...

Et surtout merci d'avoir créé ce cocon familial dont j'ai tant besoin...

A mes grands-parents

Merci de vous être autant investis dans mon éducation et pour tout l'amour que vous me portez. Vous faites en sorte d'aplanir chaque difficulté. Aucune de mes décisions n'aurait pu être prise sans vos conseils si avisés.

A Joy

Parce que notre vie s'écrit à 4 mains...

A Flo

Tu es le petit frère idéal sans qui notre trium virat ne pourrait exister... Ton humour acerbe et ton intelligence si vive me poussent à être meilleure. J'espère que ce travail saura satisfaire ta rigueur et tes exigences à mon égard !!

A Sam

Ta patience et ton amour me sont précieux. Je te remercie d'avoir été à mes côtés ainsi que de m'avoir soutenue (et supportée !) depuis toutes ces années.

Ce moment est une étape supplémentaire dans la construction de notre foyer.

A Mathieu

Tu as agrandi la famille d'une jolie manière en y apportant joie et bonne humeur.

A ma tante Lyliane

Merci pour ta sagesse qui m'a guidée tout au long de mes études et pour toute l'affection que tu m'as portée.

A Erick et Jacqueline

Merci pour tous les conseils prodigués pendant mon enfance.

A Frank, Stéphane, Eva et Kaerenne

Merci d'être présents et disponibles au quotidien. J'espère être à la hauteur de votre confiance.

Frank, comme pour toi l'ophtalmologie est une spécialité qui m'a tout de suite plu. Tes conseils mais surtout ton brillant parcours restent pour moi un exemple à suivre. Steph, tu es comme un grand frère qui m'accompagne chaque jour. Merci d'égayer les pauses repas par nos discussions animées !

Eva et Kaerenne, vous avez toujours été présentes et à l'écoute dans les bons comme dans les mauvais moments et je vous en remercie de tout cœur.

A Didier, Bruno, Geneviève, Cathy, Sandrine et Françoise

Merci pour votre bienveillance à mon égard. Vous avez toujours répondu présents dans les grands moments de ma vie et je vous en serai toujours reconnaissante.

A Jean-Pierre et Marie

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre famille et de votre aide au quotidien.

A mes cousins : Jessie, Marion, Ben, Coline, Théo, Ichai et Oria, Elie, Fanny, Gabi, Jadou, Lauren, Jules, Mina, Manou, Yael, ... pour nos bons moments passés ensemble, tous âges confondus !!!

A Edith et Bérénice

Notre amitié est allée au-delà des bancs de la fac et je vous remercie d'être à mes côtés pour mon passage « d'étudiante » à « docteur » !

A Pierre BOUCHUT, Philippe SCHAUER et Abraham FERRON pour votre disponibilité et vos conseils.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES	9
INDEX DES TABLEAUX	10
LEXIQUE DES ABREVIATIONS	11
1. INTRODUCTION	13
2. MATERIEL ET METHODES	16
2.1. Schéma d'étude	17
2.2. Objectifs de l'étude ENVOL	17
2.3. Population étudiée.....	17
2.3.1. Critères d'inclusion.....	17
2.3.2. Critères de non-inclusion.....	19
2.4. Mesures : paramètres recueillis.....	20
2.4.1. Paramètres ophtalmologiques.....	20
2.4.2. Facteurs de confusion éventuels.....	20
2.4.3. Paramètres IRM.....	21
2.5. Mesures : analyses statistiques.....	29
2.5.1. Stratégie d'analyse.....	29
3. RESULTATS	32
3.1. Description de l'échantillon.....	33
3.1.1. Population de l'étude ENVOL.....	33
3.1.2. Comparaison des caractéristiques générales et ophtalmologiques entre les cas et les témoins	33
3.2. Sélection des facteurs de confusion	38
3.3. Reproductibilité des mesures de la fraction d'anisotropie	39
3.3.1. Coefficient de corrélation.....	39
3.3.2. Différence entre les valeurs trouvées et moyenne de cette différence.....	40
3.3.3. Méthode d'Altman et Bland	40
3.4. Résultats concernant la fraction d'anisotropie	42
3.4.2. Résultats à l'échelle du groupe par TBSS	44
3.5. Association entre la fraction d'anisotropie et la sévérité de la maladie	48
3.5.1. Association entre la fraction d'anisotropie et la sévérité mesurée au fond d'œil, au champ visuel et à l'OCT chez les cas	48
3.5.2. Corrélation entre la fraction d'anisotropie et l'âge.....	50
3.5.3. Analyse des résidus	50
3.6. Résultats concernant l'analyse des volumes en VBM.....	52
4. DISCUSSION	56
5. CONCLUSION.....	68
ANNEXES	70
ANNEXE 1: Epidemiologie et facteurs de risque du glaucome a angle ouvert.....	71
ANNEXE 2: Anatomie des voies visuelles	74
ANNEXE 3: Principes de l'OCT et du Champ Visuel automatisé	81
ANNEXE 4: Principes de l'IRM 3 Teslas.....	89
ANNEXE 5	98
ANNEXE 6: Etude de la Fraction d'Anisotropie en IRM 1.5T	100
ANNEXE 7: Etude des volumes en irm 1.5t.....	102
ANNEXE 8: Etude de la Fraction d'Anisotropie en IRM 3T	104
ANNEXE 9: Etude des volumes en irm 3t.....	108
ANNEXE 10: Etude des voies visuelles en irm	111
ANNEXE 11: Glaucome et maladies neurodegeneratives	114
BIBLIOGRAPHIE.....	118
ABSTRACT	124

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Reconstruction des radiations optiques et mesure de la fraction d'anisotropie par le logiciel Olea® (CHU de Bordeaux, service de neuroimagerie) (1)	22
Figure 2 : Reconstruction des radiations optiques et mesure de la fraction d'anisotropie par le logiciel Olea® (CHU de Bordeaux, service de neuroimagerie) (2)	23
Figure 3 : Reconstruction des radiations optiques et mesure de la fraction d'anisotropie par le logiciel Olea® (CHU de Bordeaux, service de neuroimagerie) (3)	24
Figure 4 : Analyse du tenseur de diffusion par logiciel TBSS®, coupe frontale.....	25
Figure 5 : Analyse du tenseur de diffusion par logiciel TBSS®, coupe sagittale	26
Figure 6 : Analyse du tenseur de diffusion par logiciel TBSS®, coupe axiale	27
Figure 7 : Volume ou densité de substance grise entre les deux groupes de sujets	27
Figure 8 : Corrélacion inter-observateur	39
Figure 9 : Corrélacion intra-observateur	39
Figure 10 : Plot pour la corrélacion inter-observateur	40
Figure 11 : Plot pour la corrélacion intra-observateur	41
Figure 12 : Distribution de la fraction d'anisotropie moyenne chez les cas et témoins	43
Figure 13 : Distribution de la fraction d'anisotropie moyenne chez les cas	43
Figure 14 : Distribution de la fraction d'anisotropie moyenne chez les témoins	44
Figure 15 : Résultats de l'analyse à l'échelle du groupe par TBSS®, coupe frontale.....	44
Figure 16 : Résultats de l'analyse à l'échelle du groupe par TBSS®, coupe sagittale	46
Figure 17 : Résultats de l'analyse à l'échelle du groupe par TBSS®, coupe axiale	47
Figure 18 : Analyse des résidus conditionnels après régression linéaire mixte	50
Figure 19 : Analyse des résidus marginaux après régression linéaire mixte	50
Figure 20 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (1).....	52
Figure 21 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (2).....	53
Figure 22 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (3).....	54
Figure 23 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (4).....	55
Figure 24 : Evaluation de la perte fonctionnelle avec le temps en vue d'un traitement individualisé.....	73
Figure 25 : Anatomie des voies visuelles (1) (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)	77
Figure 26 : Anatomie des voies visuelles (2) (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)	78
Figure 27 : Anatomie des voies visuelles (3) (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)	79
Figure 28 : Anatomie des voies visuelles (4) (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)	80
Figure 29 : Schéma représentant le fonctionnement de l'OCT Spectral Domain.....	84
Figure 30 : Examen OCT-SD d'un patient sain de l'étude ENVOL (CHU de bordeaux, service d'ophtalmologie, OCT Cirrus, Carl Zeiss Meditec®)	84
Figure 31 : Examen OCT-SD d'un patient atteint de glaucome de l'étude ENVOL (CHU de bordeaux, service d'ophtalmologie, OCT Cirrus, Carl Zeiss Meditec®)	85
Figure 32 : Examen du champ visuel chez un patient témoin de l'étude ENVOL (CHU de bordeaux, service d'ophtalmologie, Octopus, Haag-Streit®)	87
Figure 33 : Examen du champ visuel chez un cas de glaucome de l'étude ENVOL (CHU de bordeaux, service d'ophtalmologie, Octopus, Haag-Streit®)	88
Figure 34 : Tenseur de diffusion et Fraction d'Anisotropie (Cours de Master 1 Imagerie Médicale, Bordeaux)	92
Figure 35 : Analyse TBSS® de l'anisotropie (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie).....	94
Figure 36 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (1).....	95
Figure 37 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (2).....	96

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques générales à l'inclusion chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013)	34
Tableau 2 : Caractéristiques ophtalmologiques de l'œil droit (moyenne (écart-type)) à l'inclusion chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013)...	36
Tableau 3 : Caractéristiques ophtalmologiques de l'œil gauche (moyenne (écart-type))à l'inclusion chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013)...	37
Tableau 4 : Fraction d'anisotropie moyenne et homolatérale (moyenne (écart-type)) chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013).....	42
Tableau 5 : Association (régression linéaire mixte) des Fractions d'Anisotropies homo et controlatérales avec les paramètres de sévérité du glaucome chez les cas (variation d'un écart-type de Fraction d'Anisotropie pour un écart-type des paramètres de sévérité).....	48
Tableau 6 : Association (régression linéaire mixte) des Fractions d'Anisotropies homo et controlatérales avec les paramètres de sévérité du glaucome chez les témoins (variation d'un écart-type de Fraction d'Anisotropie pour un écart-type des paramètres de sévérité) ..	99

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

1,5T/ 3T : 1,5 Teslas / 3 Teslas

AD : Diffusivité Axiale / Axial Diffusivity

AUC : Aire sous la courbe / Area Under the Curve

CDR : Cup/Disc Ratio

CGM : Chiasm Grey Matter / Substance Grise Chiasmatique

CH : Hystérésie Cornéenne

CRF : Coefficient de Résistance Cornéenne

CV30° / SAP : Champ Visuel 30° / Standard Automated Perimetry

- LV / PSD : Variance de Perte / Loss Variance / Pattern Standard Deviation
- MD : Déviation Moyenne / Mean Deviation
- MS : Sensibilité Moyenne / Mean Sensitivity

CWM : Chiasm White Matter / Substance Blanche Chiasmatique

DTI : Diffusion Tensor Imaging

ENVOL : Etude du Nerf optique et des VOies Visuelles en IRM 3T dans le
gLaucome

FA : Fraction d'Anisotropie / Fractional Anisotropy

FDT : Frequency Doubling Technology

GCAO : Glaucome Chronique à Angle Ouvert

GCFA : Glaucome Chronique par Fermeture de l'Angle

GDx : examen des fibres optiques (Glaucoma Detection)

GHT : Glaucoma Hemifield Test

GPAO : Glaucome Primitif à Angle Ouvert

GPN / NTG : Glaucome à Pression Normale / Normal Tension Glaucoma

HRT : Heidelberg Retina Tomograph

HTO : Hypertonie Oculaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LGN = CGL : Corps Genouillés Latéraux

MD : Diffusivité Moyenne / Mean Diffusivity

MMS : Mini Mental State

MTR : Rapport de Transfert d'Aimantation

NFI : Nerve Fiber Index

NO/ ON: Nerf Optique / Optic Nerve

OCT : Tomographie à Cohérence Optique / Optical Coherence Tomography

OCT-SD : Tomographie à Cohérence Optique Spectral Domain

PEX : Syndrome pseudo-exfoliatif

PIO : Pression Intra-Oculaire

RD : Diffusivité Radiale / Radial Diffusivity

RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer

RO / OR : Radiations Optiques / Optic Radiations

BO : Bandelettes Optiques

SWAP : Short Wavelength Automated perimetry / Champ visuel de type bleu-jaune

TBSS : Tract Based Spatial Statistics

VBM : Voxel Based Morphometry

WMH : White Matter Hyperintensities / Hypersignaux de la Substance Blanche

1. INTRODUCTION

Le glaucome est une neuropathie optique caractérisée par une perte en cellules ganglionnaires rétiniennes, une atteinte du nerf optique et une dégradation du champ visuel. C'est la seconde cause de cécité dans le monde (1).

La prévalence de cette maladie dans une population adulte de plus de 40 ans est de 2,2% en Europe, 2,65% dans le monde (2).

La pression intraoculaire est le principal facteur de risque par compression mécanique des fibres ganglionnaires mais la physiopathologie est aujourd'hui reconnue comme plus complexe, plurifactorielle et mal élucidée notamment puisqu'il existe des glaucomes à pression normale (GPN) avec perte évolutive en fibres ganglionnaires (3,4). En effet, si l'hypertonie oculaire ne fait plus partie de la définition du glaucome, sa présence doit faire rechercher un glaucome. Actuellement, toutes les modalités thérapeutiques dont nous disposons (collyres, chirurgie) reposent sur un abaissement de la pression intra-oculaire. Afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique et le pronostic de cette maladie, il apparaît alors essentiel de mieux comprendre la physiopathogénie du glaucome.

Actuellement, plusieurs théories deux grandes théories sont décrites pour expliquer la neuropathie glaucomateuse.

La théorie mécanique décrit la compression des fibres axonales alors que la théorie ischémique correspond à une ischémie intraneurale secondaire à la diminution de la perfusion du nerf optique.

Une autre hypothèse avancée est la différence de gradient trans-laminaire. Comme Jonas et *al.* l'ont décrit chez les myopes forts, la lame criblée est plus mince et entraîne une différence de gradient de pression de part et d'autre de la lame criblée, ce qui aboutit à une dégradation du nerf optique (5). Une équipe chinoise, en 2009, a étudié de manière expérimentale la dégénérescence transsynaptique. Cette étude a mis en évidence chez les rats que lors d'hypertonie oculaire, c'est l'ensemble des voies visuelles et du cerveau qui étaient modifiés (6). Ce modèle de dégénérescence transsynaptique a aussi été décrit par Yücel et *al.* (7).

D'autres hypothèses telles que l'excitotoxicité ou le stress oxydatif ont aussi été avancées (8). Ces mécanismes se retrouvent aussi dans d'autres pathologies neurodégénératives (9,10).

L'IRM permet d'étudier l'ensemble des voies visuelles (11). C'est dans ce contexte qu'il apparaît alors intéressant d'utiliser cette technique d'imagerie dans la pathologie glaucomateuse.

Grâce à l'imagerie cérébrale (IRM), des études cliniques de petite taille ont rapporté une atteinte de toutes les voies optiques au cours de la pathologie glaucomateuse, et pas seulement du nerf optique (12–14).

L'IRM cérébrale pourrait ainsi constituer un outil diagnostique supplémentaire permettant de préciser les atteintes des voies optiques chez les patients glaucomateux, en corrélation avec la sévérité de la maladie et l'atteinte fonctionnelle, et permettant de déterminer des signes radiologiques spécifiques d'atteinte glaucomateuse ou d'évolution de la maladie. En effet, l'IRM est la technique de choix pour l'étude de l'intégrité des voies optiques. L'IRM 3T permet d'augmenter la résolution spatiale et donc d'optimiser l'analyse des structures anatomiques fines telles que les voies visuelles.

Par ailleurs, l'IRM de diffusion renseigne sur la structure des connexions neuronales et permet d'obtenir des informations quantitatives sur la structure de la substance blanche grâce aux paramètres du tenseur de diffusion, notamment au travers de la mesure de la fraction d'anisotropie (ou fractional anisotropy en anglais, FA).

Il apparaît donc important de déterminer si ces paramètres varient au cours de la pathologie glaucomateuse.

Enfin, l'IRM permet de rechercher un lien entre le glaucome et d'autres atteintes neurodégénératives ou vasculaires (notamment maladie d'Alzheimer et hypersignaux de la substance blanche orientant vers une hypothèse vasculaire dans la physiopathogénie du glaucome, en particulier dans le GPN), comme cela a été suggéré par quelques études de petite taille (15–17).

Le but de notre étude était donc de comparer l'organisation tissulaire des voies optiques en IRM 3T entre des cas de glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) et des témoins appariés sur l'âge et le sexe des cas. et dans un deuxième temps de corréler les paramètres obtenus en IRM 3T au degré de sévérité de la maladie déterminée par l'étude du fond d'œil, le champ visuel et l'examen OCT du nerf optique.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. SCHEMA D'ETUDE

L'étude ENVOL est une étude d'observation prospective de type cas-témoins monocentrique.

Les sujets ont été recrutés entre août 2012 et juin 2013, au cours des consultations ophtalmologiques de routine au CHU de Bordeaux, par affiches déposées au CHU de Bordeaux, via une annonce intranet, par une base de données de volontaires sains du service de neurologie du CHU de Bordeaux et par un ophtalmologiste exerçant dans le secteur privé. Ces sujets ont bénéficié d'une consultation ophtalmologique et d'une visite en neuro-imagerie dans les 3 mois suivants pour réalisation de l'IRM.

2.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE ENVOL

Objectif principal : Comparer l'organisation tissulaire des voies optiques en IRM 3T entre des cas de glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) et des témoins appariés sur l'âge et le sexe des cas.

Objectif secondaire : Corréler les paramètres obtenus en IRM 3T au degré de sévérité de la maladie déterminée par l'étude du fond d'œil, le champ visuel et l'examen OCT du nerf optique.

2.3. POPULATION ETUDIEE

2.3.1. Critères d'inclusion

Pour les patients glaucomateux, « cas » :

- Patients volontaires consécutifs de plus de 40 ans ayant signé le consentement éclairé.
- Atteinte de la tête du nerf optique de type glaucomateuse avec cotation de l'atteinte par le rapport d'excavation C/D vertical.

- Angle irido-cornéen ouvert en gonioscopie dans une pièce sombre selon la classification de Shaeffer (grade 3 ou grade 4).
- Atteinte du champ visuel
 - Pour confirmer les déficits du champ visuel et minimiser les effets d'apprentissage, au moins 2 tests ont été réalisés et c'est le second qui a été pris en compte.
 - Le champ visuel était considéré comme anormal si au moins un des critères suivants est retrouvé :
 - 3 points adjacents avec au moins 5dB de perte
 - Ou un point avec une perte de 10 dB
 - Ou une différence d'au moins 10 dB pour 2 points adjacents de part et d'autre du méridien horizontal du champ visuel nasal
 - Ont été analysés les paramètres suivants : déficit moyen, sensibilité moyenne, variance de perte
- Score Mini Mental State supérieur ou égal à 28.

Pour les patients volontaires, « témoins » :

- Patients s'étant présenté pour une consultation de routine et appariés sur l'âge (+/- 2,5 ans) et le sexe des cas, ayant signé le consentement éclairé.
- Absence d'antécédents personnels et familiaux de glaucome ou d'hypertonie oculaire (pression intra-oculaire > 21 mmHg).
- Pression intra-oculaire \leq 21 mmHg à l'examen.
- Angle irido-cornéen ouvert en gonioscopie dans une pièce sombre selon la classification de Shaeffer (grade 3 ou grade 4).
- Absence de neuropathie glaucomateuse au fond d'œil.
- Champ visuel normal.
- Score Mini Mental State supérieur ou égal à 28.

2.3.2. Critères de non-inclusion

Pour tous les patients, « cas » et « témoins » :

- Pathologies oculaires : myopie forte inférieure à 6 dioptries, hypermétropie supérieure à 3 dioptries, cataracte empêchant l'accès au fond d'œil, dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique, autres pathologies rétiniennes, neuropathies optiques autres que glaucomateuses.
- Pathologies affectant le champ visuel : lésions pituitaires, pathologies démyélinisantes du système nerveux central, VIH.
- Champ visuel non interprétable avec indices de fiabilité : plus de 15% de faux positifs, plus de 33% de faux négatifs et plus de 20 % de pertes de fixation.
- Pathologies ou cicatrices cornéennes modifiant la pression intra-oculaire et empêchant l'accès au fond d'œil ou la réalisation du champ visuel.
- Maladies auto-immunes.
- Présence de pathologies neurodégénératives ou de symptômes comportementaux ou cognitifs empêchant le patient de réaliser les examens, antécédents de pathologies vasculaires cérébrales.
- Présence de pathologies psychiatriques de type schizophrénie, psychose maniaco-dépressive ou psychose hallucinatoire.
- Maladie de Horton.
- Diabète.
- Contre-indications à l'IRM (pace-maker ou stimulateurs neurosensoriels, implants cochléaires, corps étrangers ferromagnétiques, claustrophobie).

2.4. MESURES : PARAMETRES RECUEILLIS

2.4.1. Paramètres ophtalmologiques

Les paramètres ophtalmologiques recueillis ont été :

- Meilleure Acuité visuelle corrigée : de loin et de près (échelle ETDRS / LogMAR).
- Paramètres du champ visuel : déviation moyenne (MS pour Mean Sensitivity), sensibilité moyenne (MD pour Mean Deviation) et variance de la perte (LV pour Loss Variance) estimées par un examen du champ visuel réalisé par périmétrie automatisée 30° de type blanc-blanc (Octopus 101 Haag-Streit ®)
- Profondeur de la chambre antérieure : par une tomographie de cohérence optique (OCT) de chambre antérieure (OCT Visante, Zeiss).
- Longueur axiale dont la valeur <26mm confirme l'absence de myopie forte.
- Pachymétrie : mesurée par interférométrie (OCT Visante Zeiss)
- Pression intra-oculaire (tonomètre à aplanation Goldmann)
- Excavation du nerf optique : au fond d'œil et sur les rétinothographies (TRC NW6S, Topcon, Tokyo, Japon). Double évaluation effectuée par deux glaucologues expérimentés.
- Epaisseur de la couche des fibres optiques (RNFL) : estimée par OCT Spectral Domain Cirrus (Carl Zeiss Meditec).

2.4.2. Facteurs de confusion éventuels

L'âge et le sexe sont des facteurs de confusion déjà décrits dans la littérature (18,19).

Le schéma de l'étude a pris en compte ces deux facteurs par un appariement des témoins sur l'âge (+/- 2,5 ans) et le sexe des cas. Pour les autres facteurs de confusion potentiels, ils ont été pris en compte après la description de l'échantillon et nous avons retenus les facteurs étant significativement différents entre cas et témoins (p value <0,10). La prise en compte des facteurs de risque reconnus permet de limiter les biais de confusion, d'augmenter la puissance du test et d'ajouter de la crédibilité à nos résultats.

Nous avons sélectionné comme variables générales pour la description de la population l'hypertension artérielle et les autres facteurs de risque cardio-vasculaires puisque leur relation avec la pathologie glaucomateuse demeure toujours incertaine (20). Ces paramètres peuvent également être associés à des anomalies cérébrales. Nous avons également pris en compte le Mini Mental State afin d'éliminer toute pathologie neurodégénérative clinique pouvant influencer sur l'interprétation des IRM, mais aussi car une association entre la maladie d'Alzheimer et le glaucome est évoquée dans la littérature (20).

Les paramètres généraux recueillis ont été :

- Age
- Score au Mini Mental State
- Sexe
- Statut tabagique : variable qualitative à 3 modalités
- Hypertension artérielle
- Hypercholestérolémie
- Hypertriglycéridémie
- Antécédents d'infarctus du myocarde
- Antécédents familiaux de glaucome

2.4.3. Paramètres IRM

Les paramètres IRM recueillis ont été :

- Fraction d'anisotropie : c'est une variable quantitative. L'acquisition en tenseur de diffusion a permis de reconstruire les radiations optiques droite et gauche chez chaque patient à partir du logiciel Olea® (Olea Medical, La Ciotat, France).

Un repère a été positionné manuellement sur la partie antérieure de la radiation optique et un autre sur la partie postérieure (Figure 1-3). Le logiciel de post traitement a permis de reconstruire les fibres connectées. C'est la raison pour laquelle il s'agit d'une analyse semi-automatique. En fonction de l'aspect anatomique

attendu, des fibres trouvées par le logiciel qui semblaient ne pas convenir ont été éliminées de l'analyse manuellement. Nous avons mesuré les valeurs moyennes de fraction d'anisotropie au sein des radiations optiques droites et gauches. Les mesures ont été faites en insu du groupe (glaucomateux ou témoin), par un neuroradiologue entraîné.

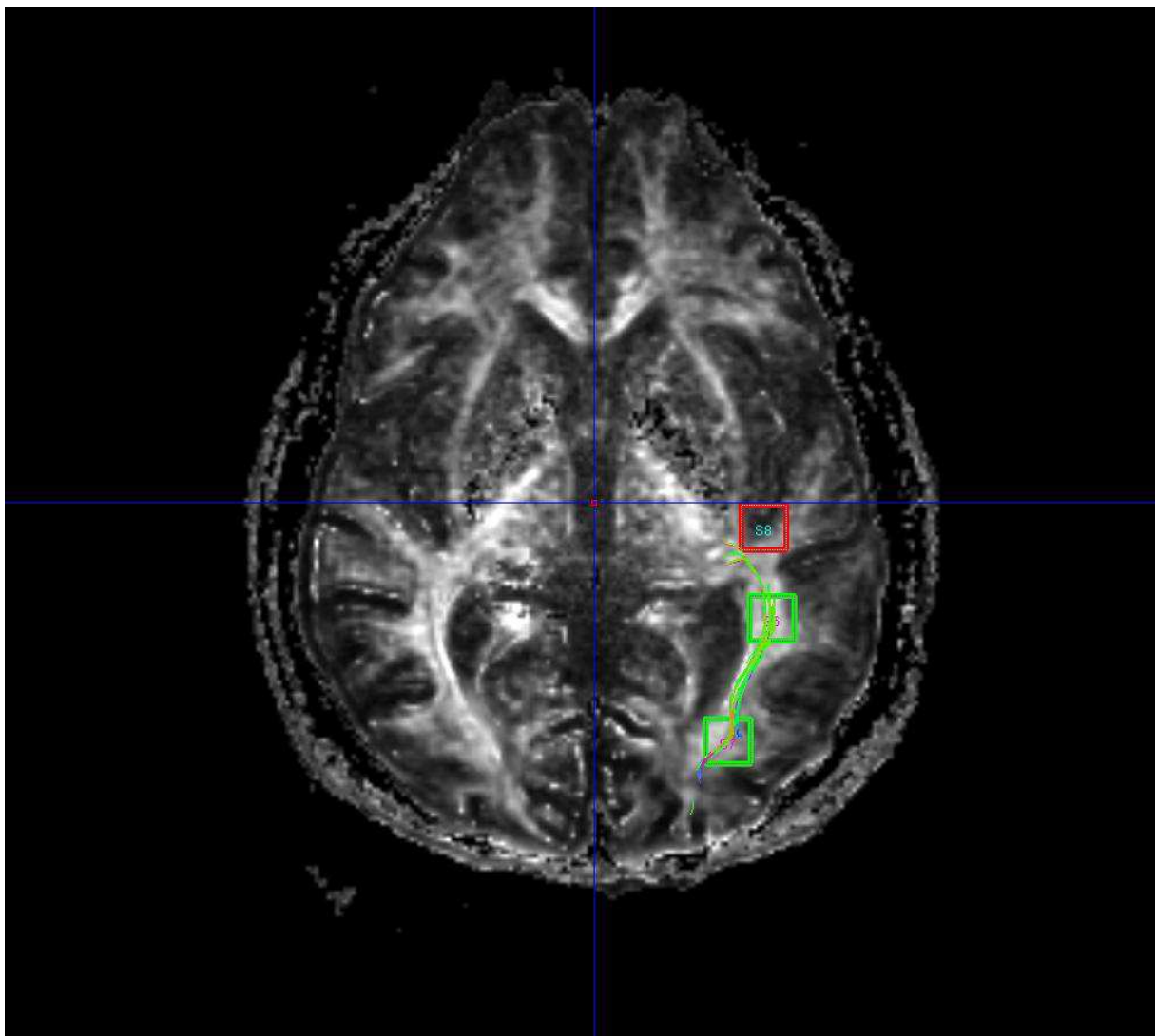


Figure 1 : Reconstruction des radiations optiques et mesure de la fraction d'anisotropie par le logiciel Olea® (CHU de Bordeaux, service de neuroimagerie) (1)

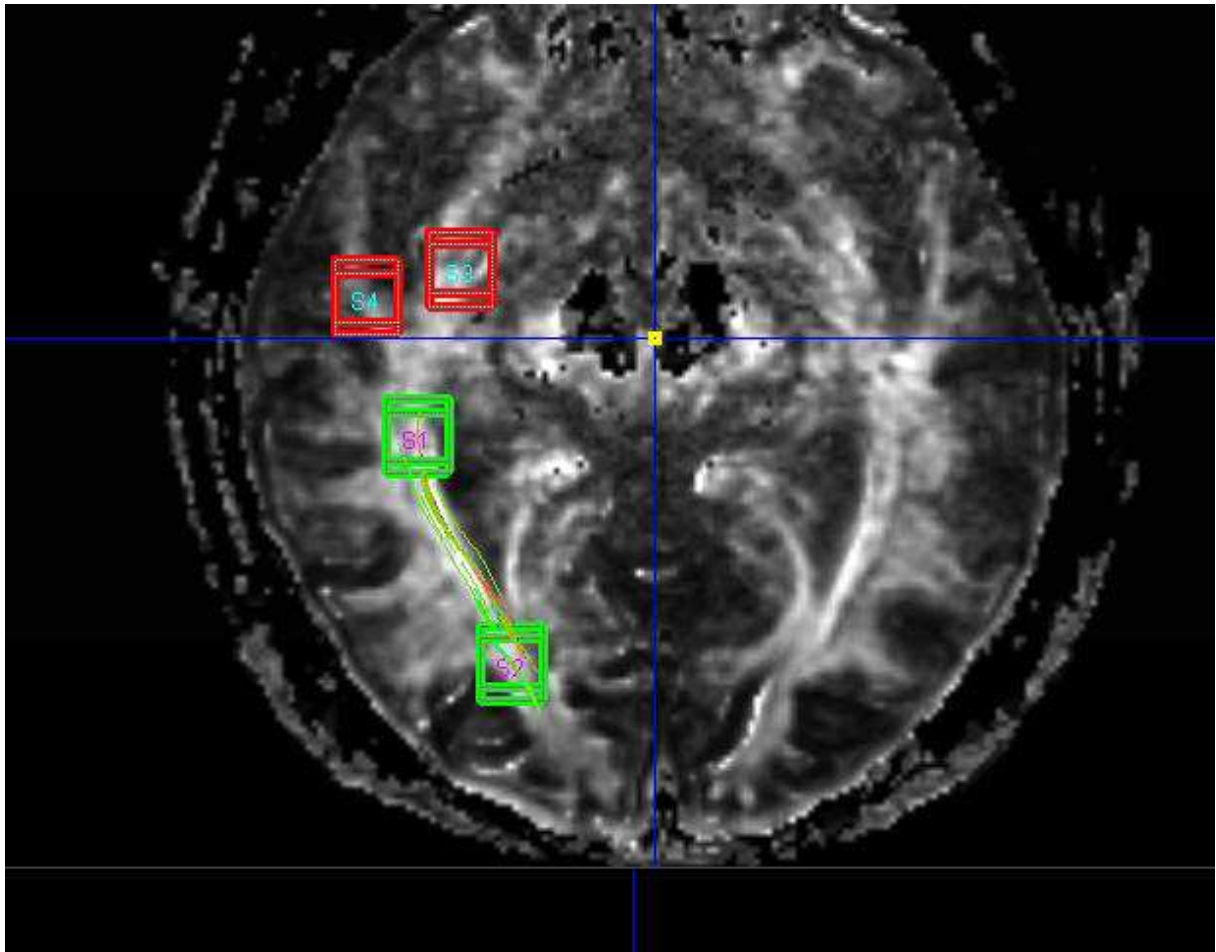


Figure 2 : Reconstruction des radiations optiques et mesure de la fraction d'anisotropie par le logiciel Olea® (CHU de Bordeaux, service de neuroimagerie) (2)

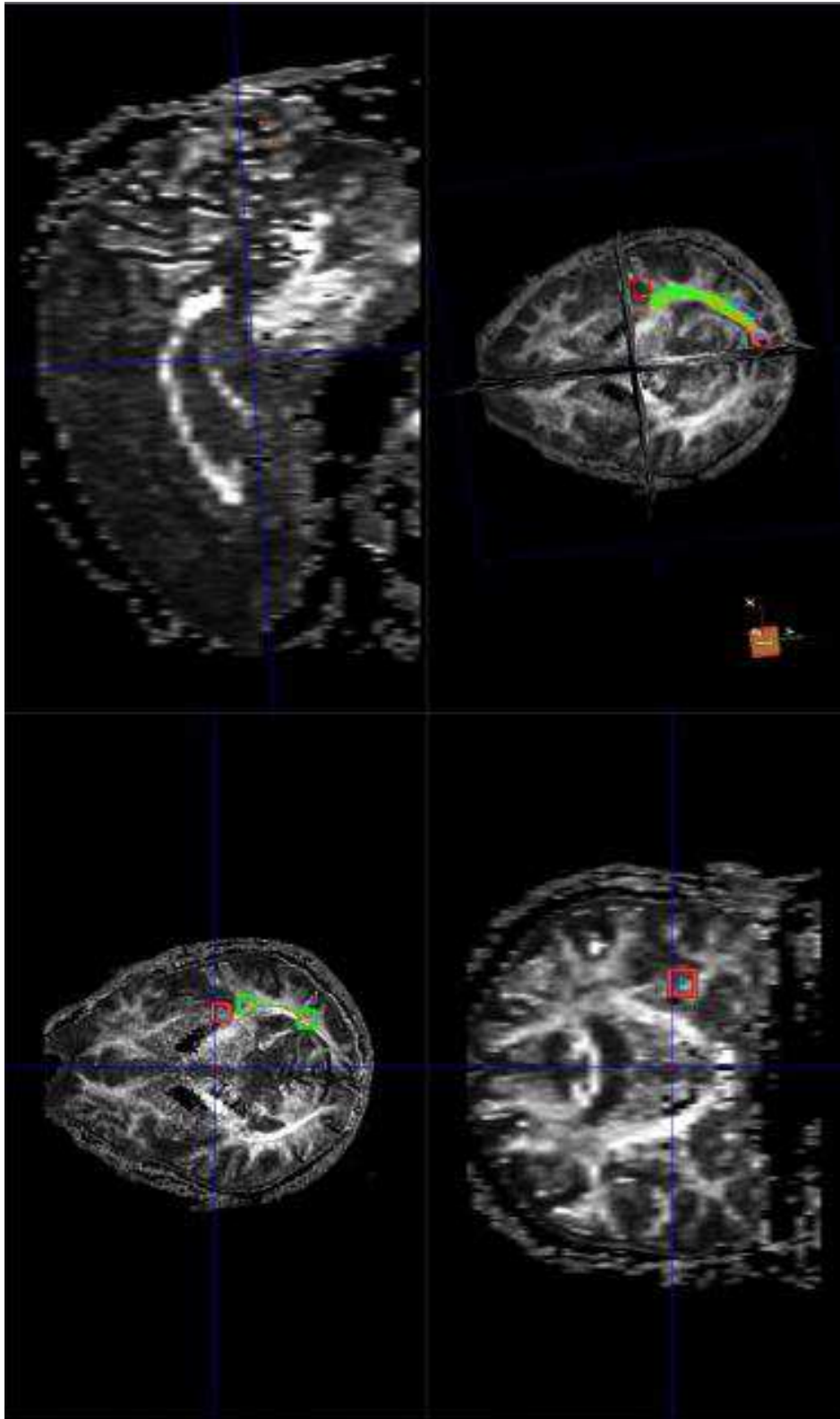


Figure 3 : Reconstruction des radiations optiques et mesure de la fraction d'anisotropie par le logiciel Olea® (CHU de Bordeaux, service de neuroimagerie) (3)

Nous avons également évalué la reproductibilité intra-observateur et inter-observateur de ces mesures. Quinze patients soient trente radiations optiques ont été réinterprétées en aveugle par le même neuroradiologue afin d'évaluer la concordance intra-observateur, et j'ai réalisé les mesures de la fraction d'anisotropie en aveugle pour ces mêmes quinze patients afin d'évaluer la concordance inter-observateur.

L'analyse du DTI a aussi été faite à l'échelle du groupe par l'analyse TBSS (Figures 4-6).

Les deux populations (glaucome et témoins) ont été normalisées dans un référentiel commun qui correspond à l'image anatomique sous-jacente. Les fibres en vert représentent le « squelette » des faisceaux de substance blanche commun aux deux groupes. Les fibres en échelle de bleu correspondent aux voxels pour lesquels la fraction d'anisotropie dans le groupe B est statistiquement supérieure à la fraction d'anisotropie dans le groupe A. Afin de n'induire aucun biais lors de l'analyse des images, celle-ci a été faite en aveugle.

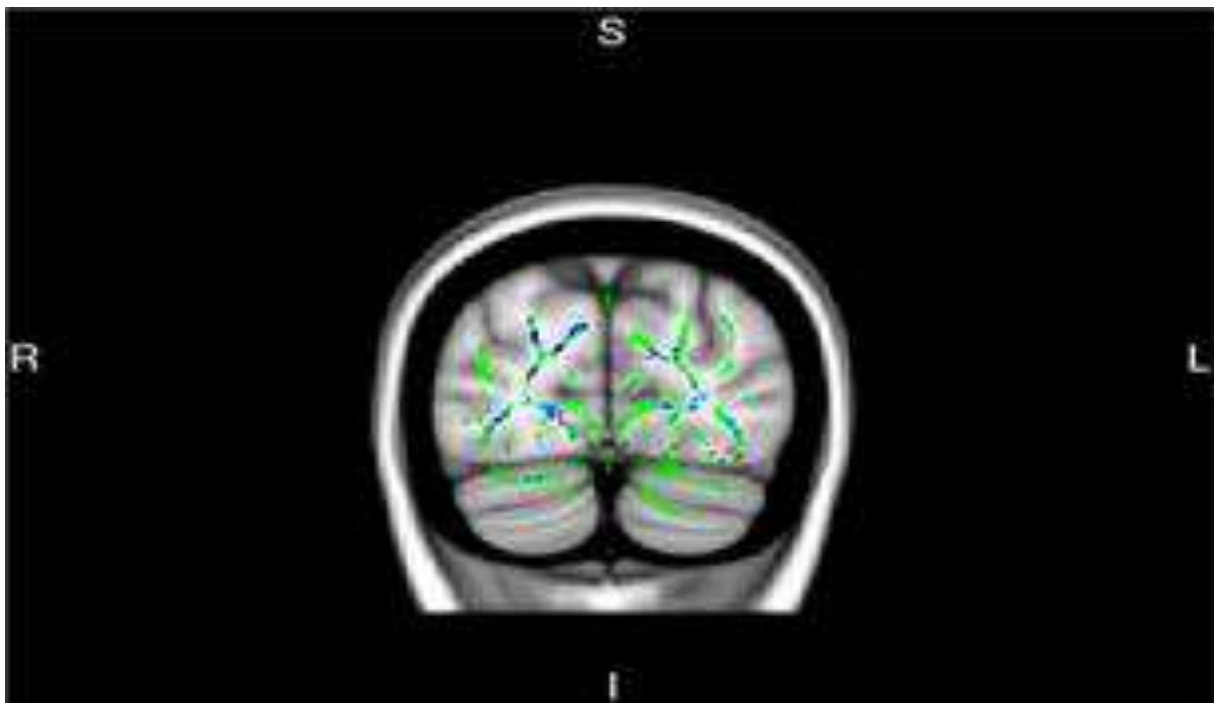


Figure 4 : Analyse du tenseur de diffusion par logiciel TBSS®, coupe frontale

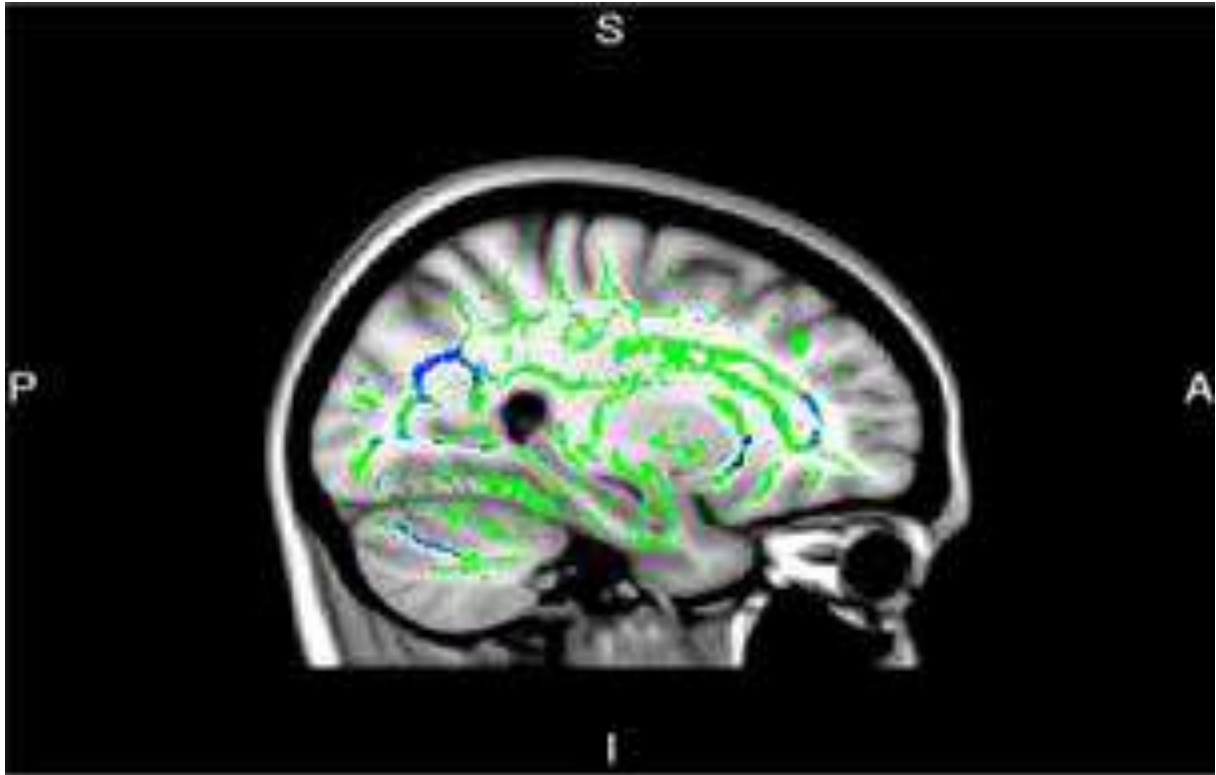


Figure 5 : Analyse du tenseur de diffusion par logiciel TBSS®, coupe sagittale

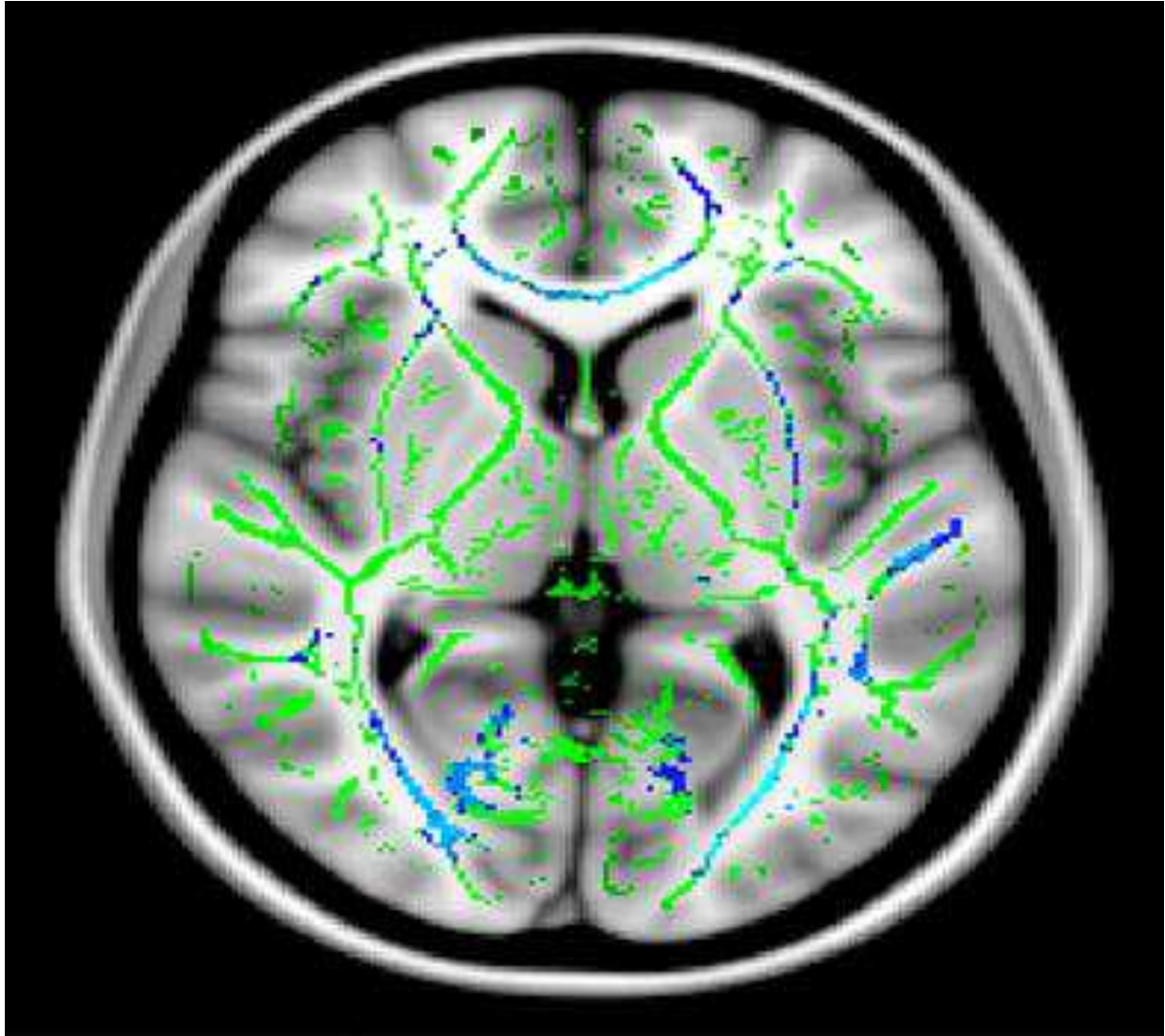


Figure 6 : Analyse du tenseur de diffusion par logiciel TBSS®, coupe axiale

- Volume ou densité de substance grise entre des groupes de sujets (Figure 7)

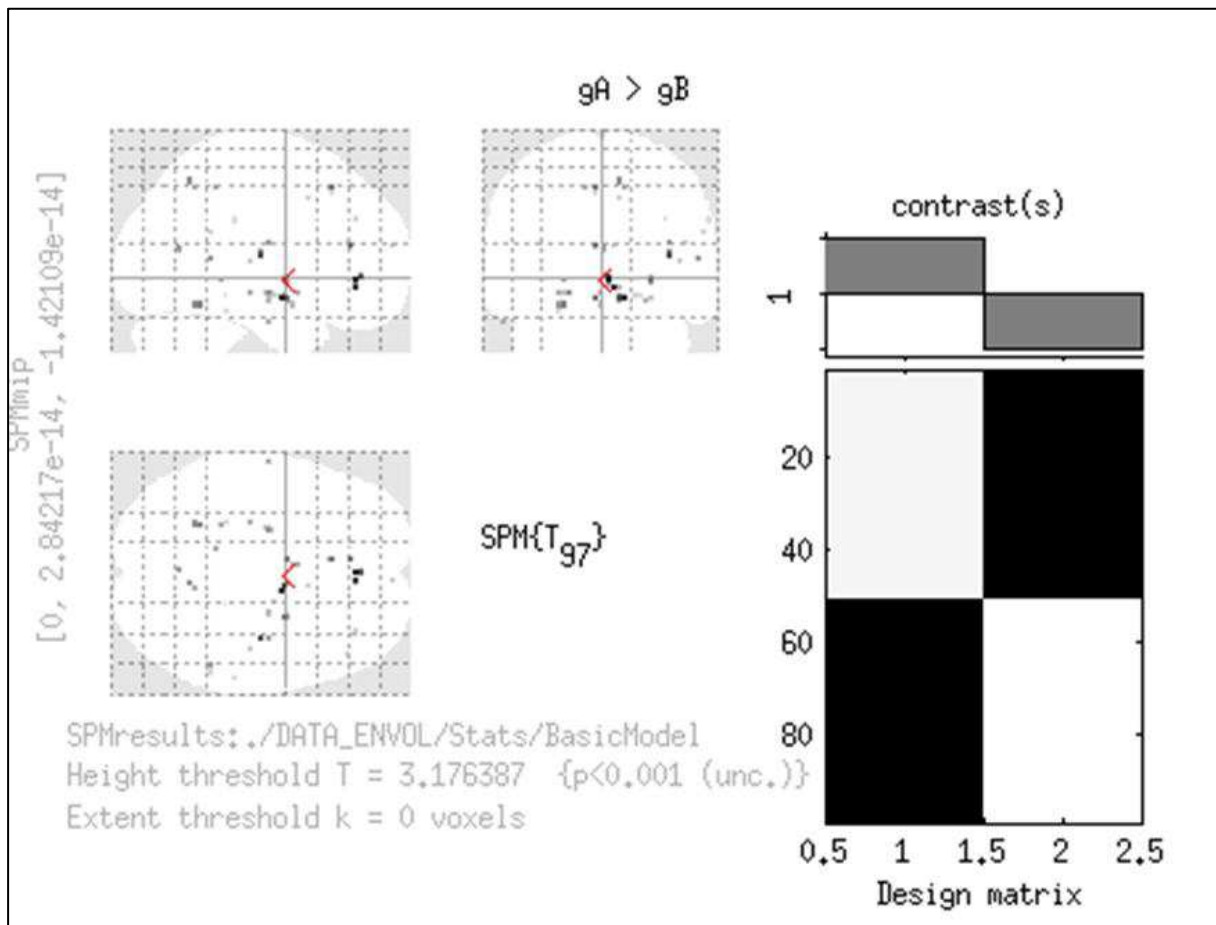


Figure 7 : Volume ou densité de substance grise entre les deux groupes de sujets

2.5. MESURES : ANALYSES STATISTIQUES

2.5.1. Stratégie d'analyse

Les analyses ont été réalisées avec les variables exposées ci-dessus à l'aide du logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

2.5.1.1. Comparaison des caractéristiques générales et ophtalmologiques : description de l'échantillon

Les 2 groupes ont été comparés pour les caractéristiques générales et ophtalmologiques en utilisant les tests de Chi-2 pour les variables qualitatives et les tests t de Student pour les variables quantitatives.

Parmi les facteurs de confusion potentiels, ceux présentant une association significative ($p < 0.10$) avec le glaucome ont été retenus pour les analyses multivariées.

2.5.1.2. Reproductibilité des mesures de la fraction d'anisotropie

Pour évaluer la concordance intra-observateur et inter-observateur, nous nous sommes appuyés sur trois méthodes :

- Calcul du coefficient de corrélation intra- et inter-observateur
- Moyenne et écart-type des différences intra- et inter-observateurs ; comparaison de la moyenne à 0 à l'aide d'un test t de Student
- Méthode d'Altman et Bland

Le coefficient de corrélation de Pearson nous permet de mesurer l'intensité de la relation linéaire entre les mesures effectuées. La seconde méthode nous permet de mettre en évidence la présence d'un biais de mesure systématique. Enfin, la méthode d'Altman et Bland permet de vérifier la concordance entre les deux séries de mesures.

2.5.1.3. Comparaison des caractéristiques des voies visuelles entre cas et témoins

La fraction d'anisotropie a été comparée entre cas et témoins à l'aide d'un test t de Student. L'analyse principale portait sur la moyenne de l'ensemble des mesures effectuées (ensemble des régions d'intérêt, à droite et à gauche), pour la fraction d'anisotropie. En cas de différence significative, des analyses détaillées, en fonction de la localisation des mesures (côté droit/gauche) étaient prévues, à l'aide de tests t de Student.

Dans un deuxième temps et en cas de mise en évidence de facteurs de confusion éventuels, il était prévu de réaliser une régression linéaire multiple, afin de comparer la fraction d'anisotropie entre les cas et les témoins après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels.

2.5.1.4. Association entre les variations des paramètres IRM et la sévérité de la maladie : régression linéaire mixte

Nous avons évalué la sévérité du glaucome recueillie par plusieurs paramètres :

- Déviation moyenne du champ visuel : variable quantitative
- Excavation du nerf optique au fond d'oeil (c/d) : variable quantitative
- Excavation du nerf optique en rétinophotographie (c/d) : variable quantitative
- Epaisseur du nerf optique (RNFL) à l'OCT: variable quantitative

avec la variation de la FA du côté homolatéral puis du côté controlatéral (décussation des voies visuelles au niveau du chiasma optique).

L'utilisation du modèle mixte nous a permis de prendre en compte les deux yeux du même patient et leur corrélation intra-sujet.

Dans un souci de clarté lors de l'interprétation, les variables fraction d'anisotropie, excavation du nerf optique, déviation moyenne et RNFL ont été standardisées par une normalisation de moyenne 0 et d'écart-type 1.

Le modèle utilisé est : $FA = \beta_0 + \beta_1 X_{ij} + \gamma_{0i} + \varepsilon_{ij}$

$$\gamma_{0i} \sim N(0, \sigma^2 \gamma_0)$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2 \varepsilon)$$

$$(\gamma_{01} \dots \gamma_{0n}) \perp (\varepsilon_1 \dots \varepsilon_n)$$

Où i représente le sujet, variant de 1 à k , j représente l'œil, valant 1 pour l'œil droit et 2 pour l'œil gauche et X correspond aux variables déviation moyenne, RNFL et c/d.

Sous SAS, la syntaxe utilisée était :

```
Proc mixed data=envol.donnees ;  
Class id_patient ;  
Model y= var 1 /s ;  
Random œil/sub=id_patient type=vc ;  
Where type_patient =1 ;  
Run ;
```

Où y était la variable à expliquer (FA en fonction des régions d'intérêt choisies) et var 1 était la variable explicative (c/d, MD, RNFL) et dans la population des sujets glaucomateux (type_patient=1).

3. RESULTATS

3.1. DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON

3.1.1. Population de l'étude ENVOL

Pour recruter les 100 patients, près de 400 patients ont été contactés et 114 ont été vus en consultation d'ophtalmologie. Les décisions d'exclusion ont toutes été posées sur le champ visuel. Pour les cas, la cause a été la normalité du champ visuel. Pour les témoins, nous avons détecté des anomalies de type glaucomateux, des signes de compression des voies visuelles (ex : hémianopsie bitemporale), ou une incapacité à réaliser le champ visuel (fort taux de faux positifs ou faux négatifs) malgré plusieurs tentatives.

3.1.2. Comparaison des caractéristiques générales et ophtalmologiques entre les cas et les témoins

L'âge dans le groupe cas était de 61,9 +/- 6,9 ans et 61,9 +/-7,0 ans dans le groupe témoins (Tableau 1). Pour le sexe, chaque groupe comportait 20 hommes et 30 femmes. La valeur du MMS était de 29,3 (+/- 0,8) chez les cas et de 29,4 (+/- 0,8) chez les témoins ($p=0,70$). On ne notait aucune différence significative entre les cas et témoins pour les facteurs de risque cardio-vasculaires.

Aucun sujet du groupe témoin ne présentait d'antécédents familiaux de glaucome.

Tableau 1: Caractéristiques générales à l'inclusion chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013)

Caractéristiques	Cas (n=50)	Témoins (n=50)	Valeur p*
Age (années, mean(SD))	61,9 (6,9)	61,9 (7,0)	0,98
Sexe (n, %)			1,0
Hommes	20 (40)	20 (40)	
Femmes	30 (60)	30 (60)	
HTA (n, %)	11 (22)	12 (24)	0,81
Hypercholestérolémie (n, %)	14 (28)	12 (24)	0,65
Hypertriglycémie (n, %)	2 (4)	3 (6)	0,65
Infarctus (n, %)	2 (4)	1 (2)	0,56
MMS (unité, mean(SD))	29,3 (0,8)	29,4 (0,8)	0,70
Antécédents familiaux de glaucome (n, %)			<0,0001
Oui	29 (58)	0 (0)	
Non	16 (32)	50 (100)	
Ne sait pas	5 (10)	0 (0)	
Statut tabagique (n, %)			0,67
Non-fumeur	29 (58)	25 (50)	
Ancien fumeur	17 (34)	19 (38)	
Fumeur	4 (8)	6 (12)	

HTA: Hypertension Artérielle

MMS: Mini Mental State

Comme présenté dans le tableau 2, sur le plan ophtalmologique, les deux populations présentaient des différences à l'œil droit sur :

- Les caractéristiques du champ visuel
 - Sensibilité Moyenne (MS) : plus basse dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin ($p < 0.0001$)
 - Déviation Moyenne (MD) : plus élevée dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin ($p < 0.0001$)
 - Variance de Perte (LV) : plus élevée dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin ($p < 0.0001$)
- Epaisseur cornéenne : plus fine dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin ($p = 0.005$)
- Diamètre du nerf optique : plus élevé dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin ($p < 0.0001$)
- Excavation du nerf optique (rapport cup/disc) : nerf optique plus excavé chez les glaucomateux que chez les témoins, à l'examen au fond d'œil et à partir des rétino-graphies ($p < 0.0001$)
- RNFL : plus basse dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin ($p < 0.0001$)
- Hystérésie cornéenne (CH et CRF) : plus basse dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin ($p = 0,0001$ et $p = 0,02$)

Par contre, les cas et les témoins ne différaient pas significativement pour l'acuité visuelle de loin ($p = 0,09$) et de près ($p = 0,2$), ni la longueur axiale ($p = 0,15$).

De même, les deux groupes ne différaient pas pour la pression intra-oculaire ($p = 0,82$), sachant que tous les patients glaucomateux étaient des sujets traités pour hypertension oculaire.

Tableau 2 : Caractéristiques ophtalmologiques de l'œil droit (moyenne (écart-type)) à l'inclusion chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013)

Caractéristiques	Cas (n=50)	Témoins (n=50)	Valeur p*
Champ visuel (dB)			
Sensibilité Moyenne: MS	21,9 (6,1)	26,6 (1,1)	<0,0001
Déviation Moyenne: MD	5,0 (6,0)	0,3 (1,0)	<0,0001
Variance de Perte: LV	22,6 (26,3)	5,0 (1,8)	<0,0001
Acuité Visuelle (logMAR)			
Loin	0,03 (0,09)	0,006 (0,02)	0,09
Près	0,19 (0,07)	0,18 (0,00)	0,2
Epaisseur cornéenne (µm)	525,9 (30,9)	544,0 (31,9)	0,005
Hystérésie cornéenne	9,4 (1,7)	10,9 (2)	0,0001
Facteur de résistance cornéenne	9,5 (1,9)	10,4 (1,7)	0,02
Longueur Axiale (mm)	24,1 (1,1)	23,7 (1,2)	0,15
PIO (mmHg)	14,6 (3,7)	14,7 (2,5)	0,82
Diamètre du nerf optique	2,4 (0,6)	2,0 (0,2)	<0,0001
Excavation papillaire			
Fond d'œil	0,8 (0,2)	0,3 (0,2)	<0,0001
Rétinophoto	0,7 (0,2)	0,3 (0,1)	<0,0001
RNFL (µm)	76,9 (17,7)	93,2 (9,9)	<0,0001

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer ou couche des fibres nerveuses

PIO: Pression Intra-Oculaire

Ces différences étaient également retrouvées pour l'œil gauche (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques ophtalmologiques de l'œil gauche (moyenne (écart-type)) à l'inclusion chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013)

Caractéristiques	Cas (n=50)	Témoins (n=50)	Valeur p*
Champ visuel (dB)			
Sensibilité Moyenne: MS	21,8 (4,6)	26,6 (1,2)	<0,0001
Déviations Moyennes: MD	5,1 (4,5)	0,3 (1,1)	<0,0001
Variance de Perte: LV	28,1 (28,0)	4,7 (2,2)	<0,0001
Acuité Visuelle (logMAR)			
Loin	0,03 (0,08)	0,006 (0,02)	0,08
Près	0,2 (0,1)	0,2 (0)	0,1
Epaisseur cornéenne (µm)	524,6 (30,0)	542,9 (28,4)	0,003
Hystérésie Cornéenne	9,6 (1,8)	11,0 (1,7)	0,0002
Facteur de Résistance Cornéenne	9,3 (1,9)	10,2 (1,8)	0,03
Longueur Axiale (mm)	24,0 (1,0)	23,5 (0,8)	0,003
PIO (mmHg)	14,2 (3,2)	15,2 (2,4)	0,09
Diamètre du nerf optique	2,5 (0,6)	2,0 (0,2)	<0,0001
Excavation papillaire			
Fond d'œil	0,8 (0,2)	0,3 (0,2)	<0,0001
Rétinophoto	0,7 (0,1)	0,3 (0,1)	<0,0001
RNFL (µm)	70,1 (18,7)	93,1 (9,7)	<0,0001

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer ou couche des fibres nerveuses

PIO: Pression Intra-Oculaire

3.2. SELECTION DES FACTEURS DE CONFUSION

Après avoir décrit les sujets inclus et après ajustement sur l'âge et le sexe, aucune caractéristique n'est ressortie en tant que facteur de confusion potentiel (Tableau 1).

Tableau 1: Caractéristiques générales à l'inclusion chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013)

Caractéristiques	Cas (n=50)	Témoins (n=50)	Valeur p*
Age (années, mean(SD))	61,9 (6,9)	61,9 (7,0)	0,98
Sexe (n, %)			1,0
Hommes	20 (40)	20 (40)	
Femmes	30 (60)	30 (60)	
HTA (n, %)	11 (22)	12 (24)	0,81
Hypercholestérolémie (n, %)	14 (28)	12 (24)	0,65
Hypertriglycéridémie (n, %)	2 (4)	3 (6)	0,65
Infarctus (n, %)	2 (4)	1 (2)	0,56
MMS (unité, mean(SD))	29,3 (0,8)	29,4 (0,8)	0,70
Antécédents familiaux de glaucome (n, %)			<0,0001
Oui	29 (58)	0 (0)	
Non	16 (32)	50 (100)	
Ne sait pas	5 (10)	0 (0)	
Statut tabagique (n, %)			0,67
Non-fumeur	29 (58)	25 (50)	
Ancien fumeur	17 (34)	19 (38)	
Fumeur	4 (8)	6 (12)	

HTA: Hypertension Artérielle

MMS: Mini Mental State

3.3. REPRODUCTIBILITE DES MESURES DE LA FRACTION D'ANISOTROPIE

3.3.1. Coefficient de corrélation

Pour la corrélation inter-observateur, la valeur du coefficient de corrélation est de 0,90 (Figure 8).

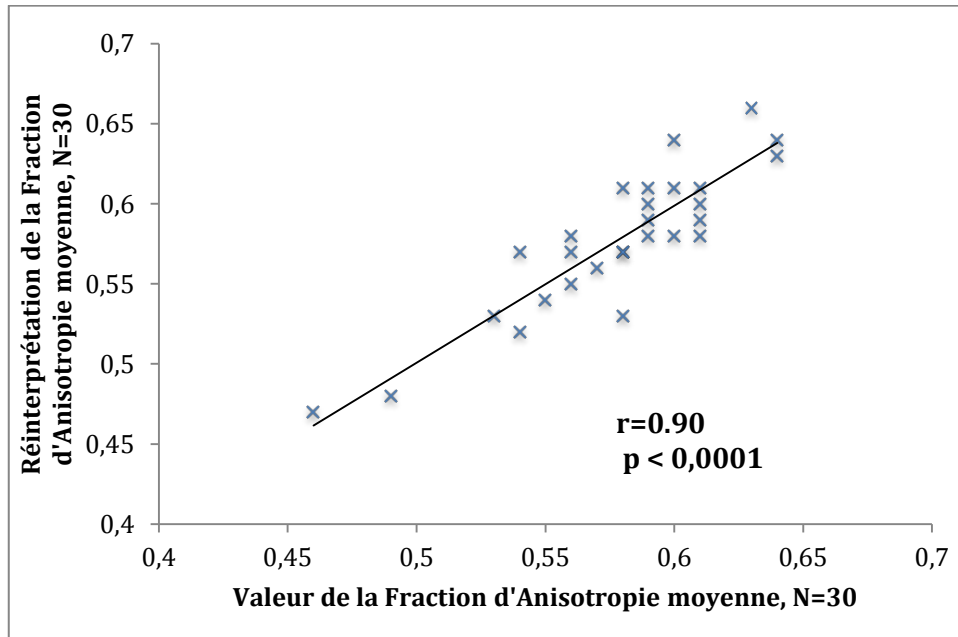


Figure 8 : Corrélation inter-observateur

Pour la corrélation intra-observateur, le coefficient de corrélation est de 0,88 (Figure 9).

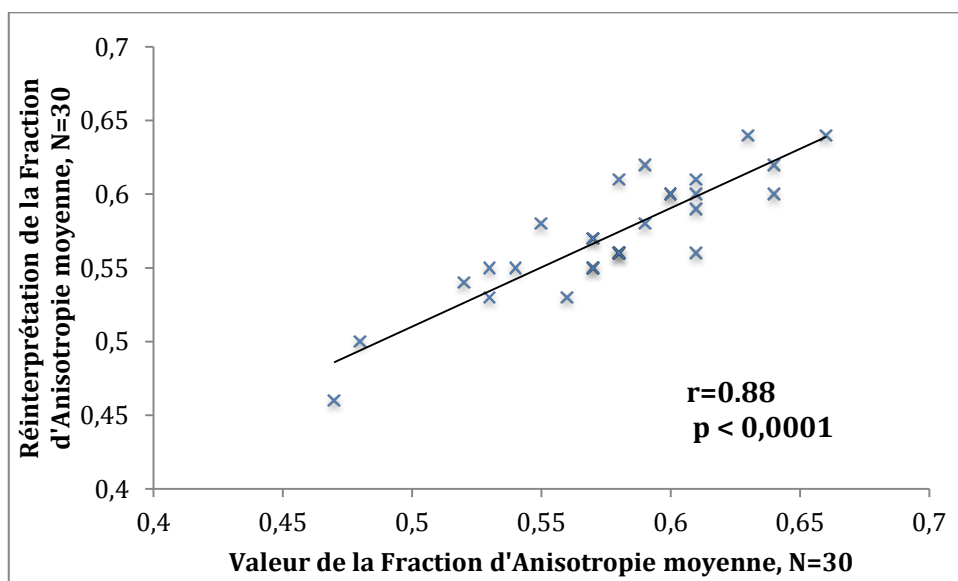


Figure 9 : Corrélation intra-observateur

3.3.2. Différence entre les valeurs trouvées et moyenne de cette différence

Il n'existait pas de différence significative entre les deux observateurs (moyenne : 0,0007 ; écart-type : 0,02 ; $p=0,85$), ni entre les deux mesures du même observateur (moyenne : 0,005 ; écart-type : 0,02 ; $p=0,22$). Ces résultats excluaient la présence d'un biais de mesure systématique.

3.3.3. Méthode d'Altman et Bland

L'examen du nuage de points a permis d'apprécier la concordance des mesures respectivement pour la corrélation inter-observateur (Figure 10) et pour la corrélation intra-observateur (Figure 11).

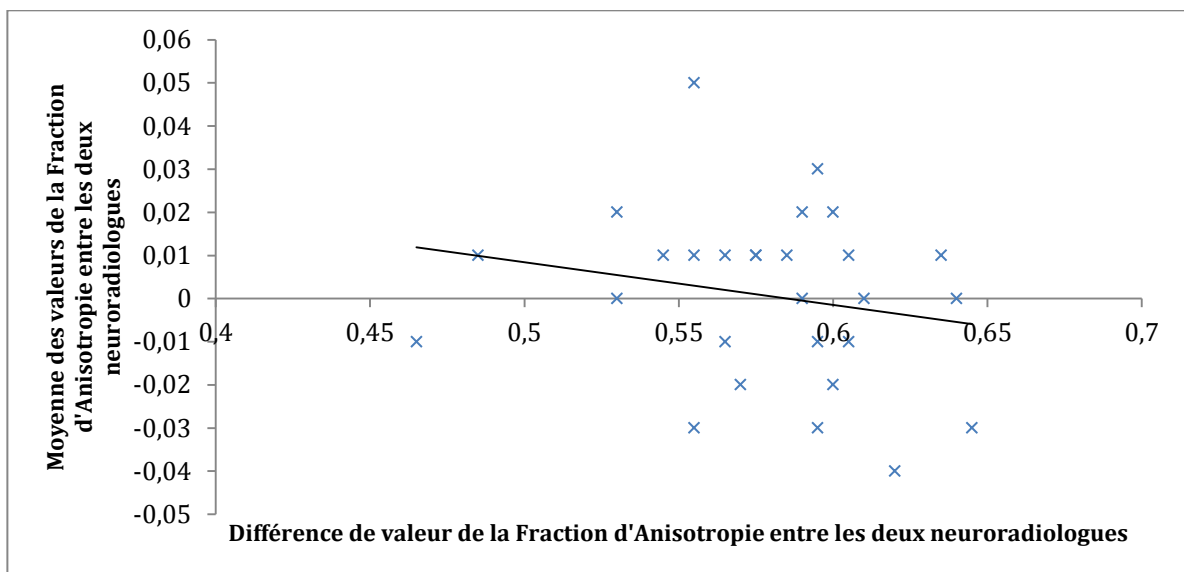


Figure 10 : Plot pour la corrélation inter-observateur

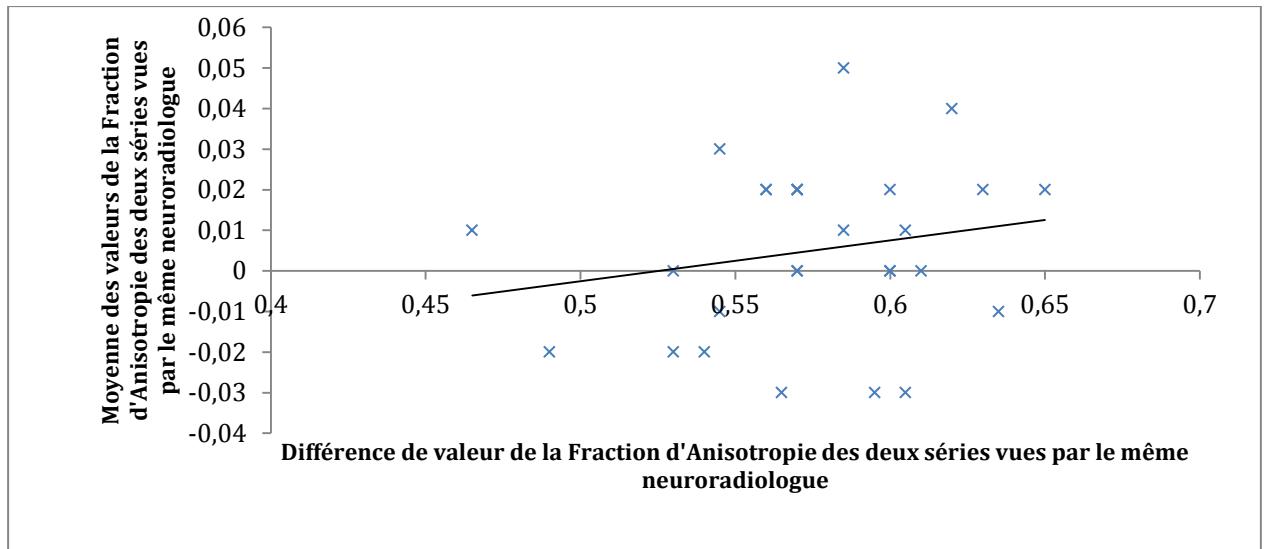


Figure 11 : Plot pour la corrélation intra-observateur

Ces deux plots confirmaient la bonne concordance entre les mesures réalisées : les écarts observés étaient faibles (variant de -0,04 à +0,06) au regard de la moyenne (variant de 0,4 à 0,7). Il ne semblait pas exister de différence systématique entre les mesures.

3.4. RESULTATS CONCERNANT LA FRACTION D'ANISOTROPIE

3.4.1. Résultats à l'échelle individuelle

Notre objectif principal était de comparer la fraction d'anisotropie moyenne entre les cas et les témoins. Notre analyse en insu a mis en évidence une différence significative de la fraction d'anisotropie moyenne entre les deux groupes. Dans le groupe glaucome, la fraction d'anisotropie moyenne était de 0,57 (+/- 0,04) contre 0,59 (+/- 0,03) ($p=0,0009$) dans le groupe témoin.

Lors d'une analyse plus détaillée en distinguant les côtés droit et gauche, nous avons retrouvé une différence similaire, aussi bien pour les voies visuelles droites que gauches (Tableau 4).

Un patient a refusé de réaliser son IRM. Trois IRM ont été ininterprétables.

Tableau 4 : Fraction d'anisotropie moyenne et homolatérale (moyenne (écart-type)) chez les cas et les témoins au sein de l'étude ENVOL (Bordeaux, 2012/2013)

Caractéristiques	Cas (n=49)	Témoins (n=47)	Valeur p*
FA moyenne	0,57 (0,04)	0,59 (0,03)	0,0009
FA droite	0,59 (0,05)	0,61 (0,03)	0,004
FA gauche	0,55 (0,04)	0,57 (0,04)	0,004

FA: Fraction d'Anisotropie

La distribution de la fraction d'anisotropie moyenne était d'allure normale (Figures 12-14).

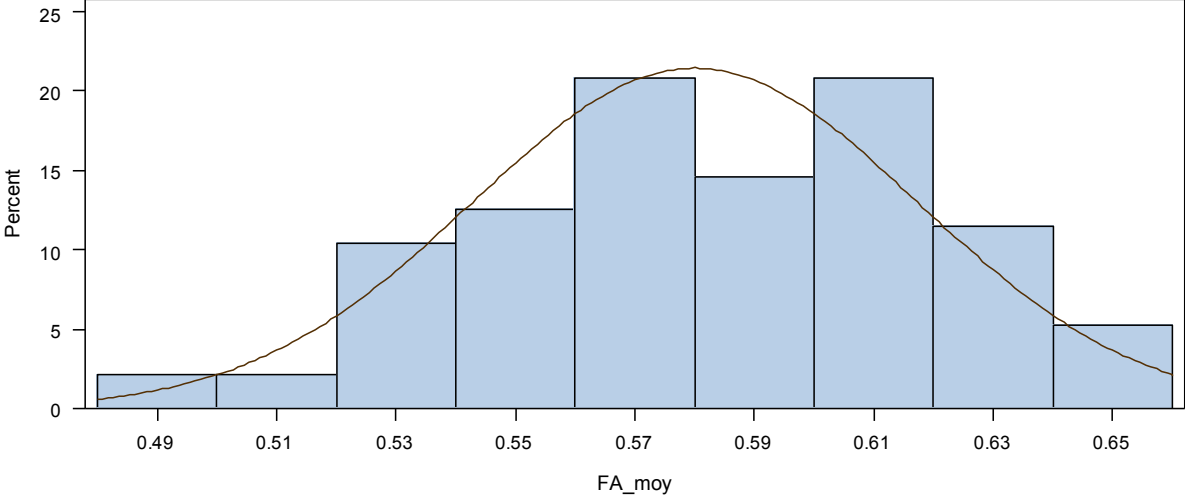


Figure 12 : Distribution de la fraction d'anisotropie moyenne chez les cas et témoins

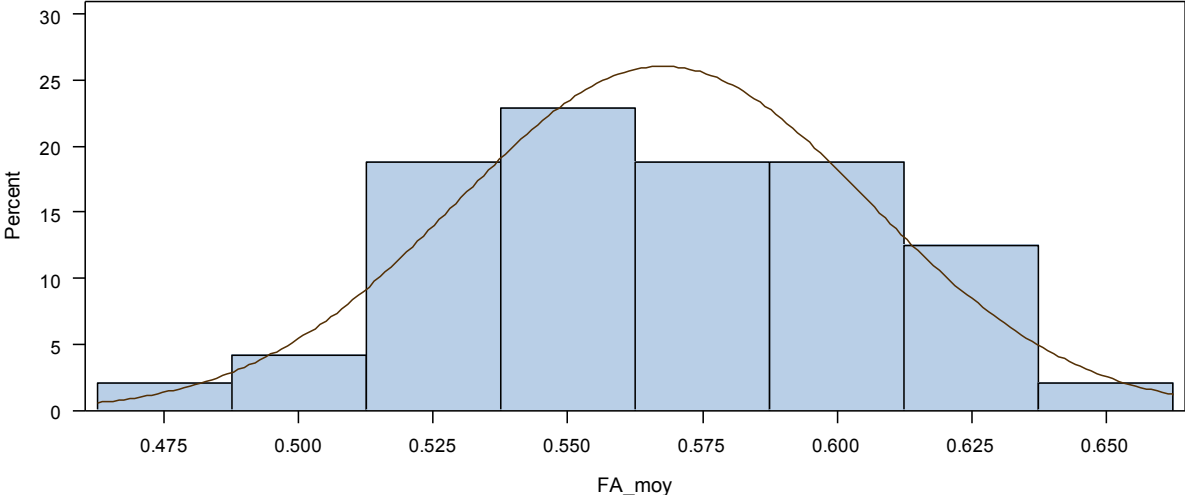


Figure 13 : Distribution de la fraction d'anisotropie moyenne chez les cas

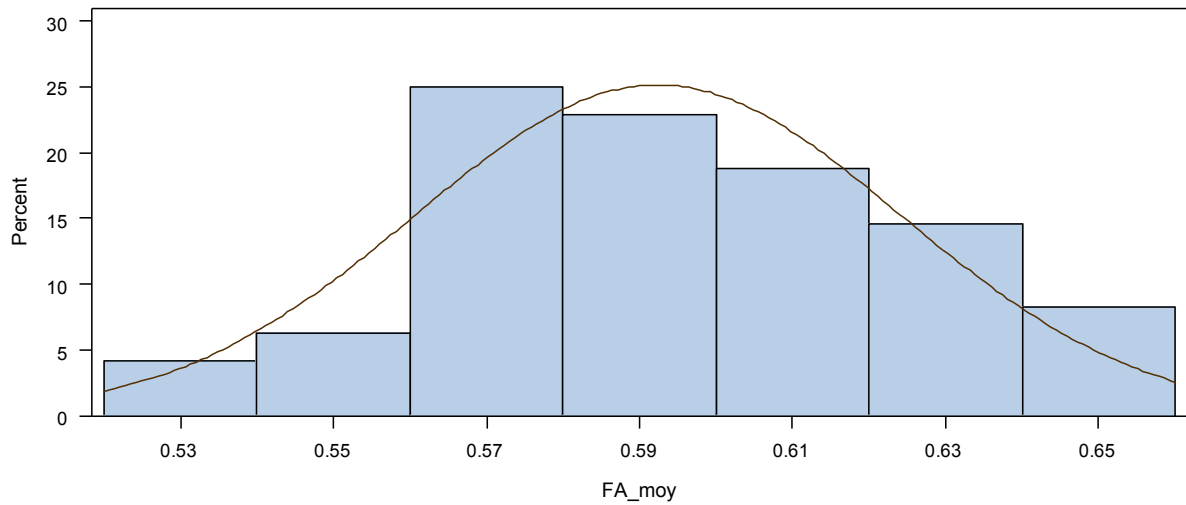


Figure 14 : Distribution de la fraction d'anisotropie moyenne chez les témoins

3.4.2. Résultats à l'échelle du groupe par TBSS

Les fibres en vert représentaient le « squelette » des faisceaux de substance blanche communs aux deux groupes. Les fibres en échelle de bleu correspondaient aux voxels pour lesquels la Fraction d'Anisotropie dans le groupe B était statistiquement supérieure à la Fraction d'Anisotropie dans le groupe A en particulier au niveau des radiations optiques. Les résultats ont été traités en insu avec les groupes A et B. Le groupe A correspondait aux cas glaucomateux alors que le groupe B correspondait aux sujets contrôles (Figures 15-17).

Au niveau des radiations optiques, la Fraction d'Anisotropie au niveau du groupe était plus basse chez les cas que chez les témoins ce qui confirmait les résultats précédents à l'échelle individuelle par le logiciel Oléa®.

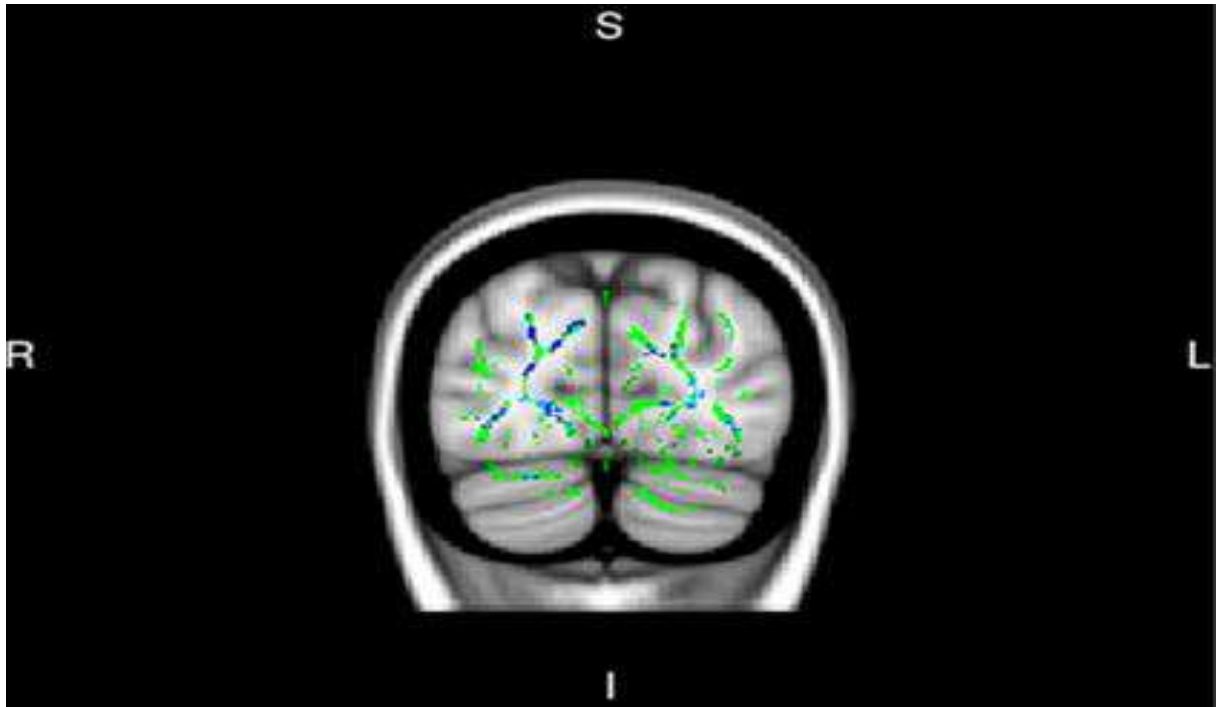


Figure 15 : Résultats de l'analyse à l'échelle du groupe par TBSS®, coupe frontale

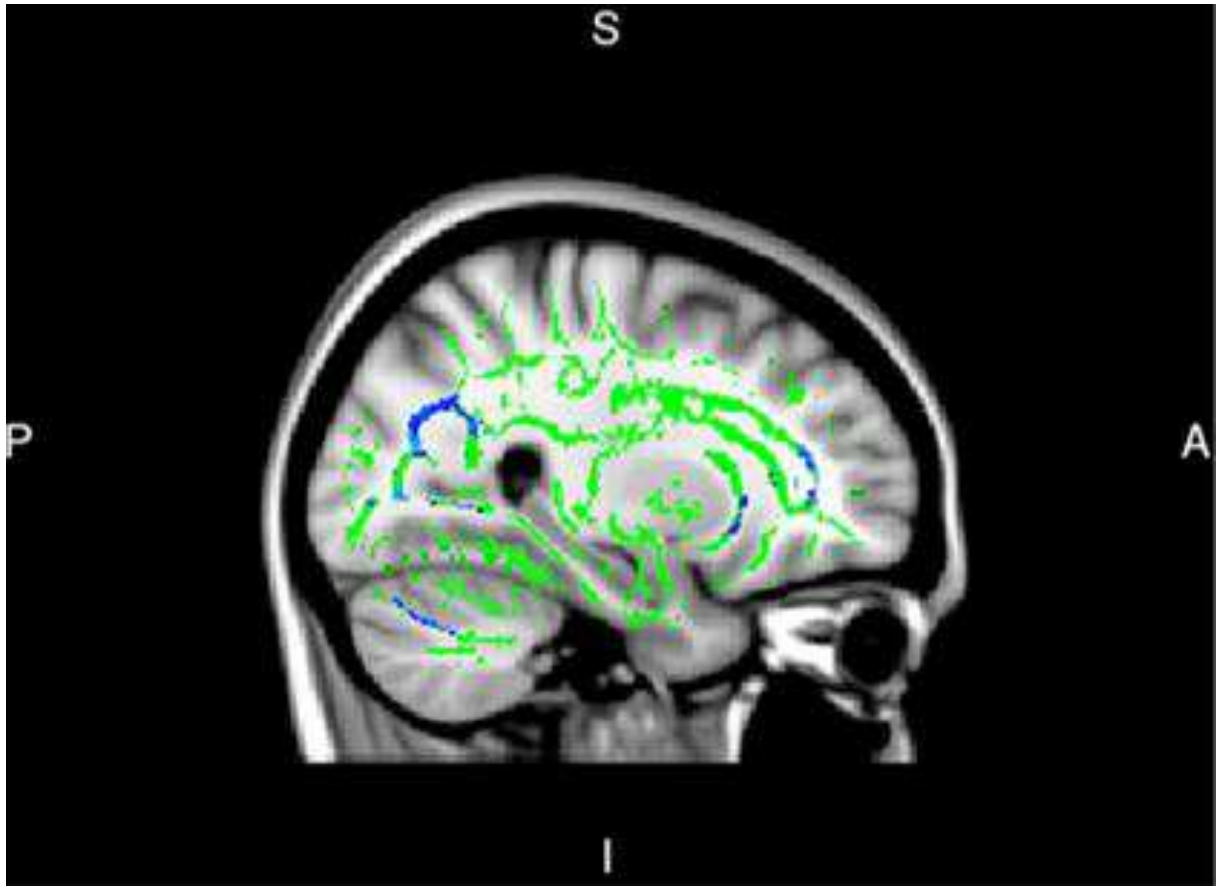


Figure 16 : Résultats de l'analyse à l'échelle du groupe par TBSS®, coupe sagittale

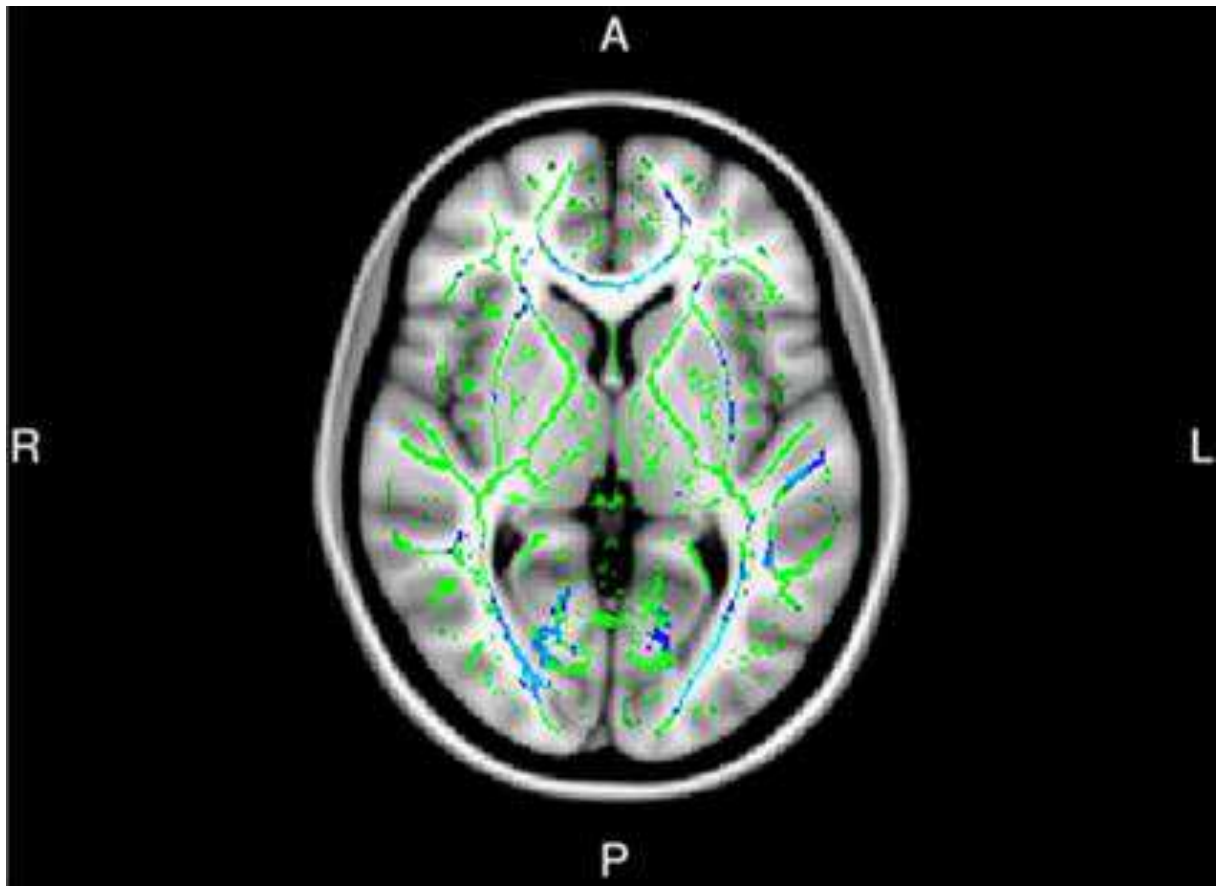


Figure 17 : Résultats de l'analyse à l'échelle du groupe par TBSS®, coupe axiale

3.5. ASSOCIATION ENTRE LA FRACTION D'ANISOTROPIE ET LA SEVERITE DE LA MALADIE

3.5.1. Association entre la fraction d'anisotropie et la sévérité mesurée au fond d'œil, au champ visuel et à l'OCT chez les cas

L'analyse par régression linéaire mixte a mis en évidence que la fraction d'anisotropie homolatérale diminue avec le degré de sévérité du glaucome mesuré par la déviation moyenne du champ visuel, le RNFL à l'OCT-SD, l'excavation du nerf optique au fond d'œil et sur rétinophotos (Tableau 5). Les pentes étaient de signe inverse, car la déviation moyenne au champ visuel et l'excavation du nerf optique augmentaient avec la sévérité du glaucome, tandis que la RNFL diminuait avec la sévérité du glaucome (amincissement du nerf optique).

La tendance était similaire pour la fraction d'anisotropie controlatérale mais de plus faible intensité, et n'atteignait la significativité statistique que pour l'excavation du nerf optique au fond d'œil.

Tableau 5 : Association (régression linéaire mixte) des Fractions d'Anisotropies homo et controlatérales avec les paramètres de sévérité du glaucome chez les cas (variation d'un écart-type de Fraction d'Anisotropie pour un écart-type des paramètres de sévérité)

Caractéristiques	FA homolatérale (bêta) (n=96)	IC 95%	Valeur p*	FA controlatérale (bêta) (n=96)	IC 95%	Valeur p*
Déviaton moyenne	-0,23	[-0,41;-0,06]	0,008	-0,16	[-0,34;0,009]	0,06
Excavation du nerf optique (c/d) :						
Au fond d'oeil	-0,66	[-0,98;-0,33]	0,0002	-0,42	[-0,75;-0,08]	0,02
En rétinophoto	-0,57	[-0,90;-0,23]	0,001	-0,30	[-0,65;0,05]	0,09
RNFL	0,37	[0,18;0,56]	0,0003	0,19	[-0,02;0,39]	0,07

FA: Fraction d'Anisotropie
 IC 95%: Interval de confiance à 95%
 RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer à l'OCT-SD

Pour la fraction d'anisotropie homolatérale :

-0,23 correspondait à la variation (en écart-type) de la fraction d'anisotropie homolatérale pour un écart-type de la déviation moyenne du champ visuel ($p=0,008$).

-0,66 correspondait à la variation (en écart-type) de la fraction d'anisotropie homolatérale pour un écart-type du c/d au fond d'oeil ($p=0,0002$).

-0,57 correspondait à la variation (en écart-type) de la fraction d'anisotropie homolatérale pour un écart-type du c/d en rétinophoto ($p=0,001$).

0,37 correspondait à la variation (en écart-type) de la fraction d'anisotropie homolatérale pour un écart-type du RNFL ($p=0,0003$).

Pour la fraction d'anisotropie controlatérale :

-0,16 correspondait à la variation (en écart-type) de la fraction d'anisotropie homolatérale pour un écart-type de la déviation moyenne du champ visuel ($p=0,06$).

-0,42 correspondait à la variation (en écart-type) de la fraction d'anisotropie homolatérale pour un écart-type du rapport c/d ($p=0,02$).

-0,30 correspondait à la variation (en écart-type) de la fraction d'anisotropie homolatérale pour un écart-type du rapport c/d en rétinophoto ($p=0,09$).

0,19 correspondait à la variation (en écart-type) de la fraction d'anisotropie homolatérale pour un écart-type du RNFL ($p=0,0003$).

Ces associations n'étaient pas retrouvées chez les témoins (Annexe 5).

3.5.2. Corrélation entre la fraction d'anisotropie et l'âge

La fraction d'anisotropie moyenne était corrélée négativement à l'âge chez les cas ($r = -0,22$, $p = 0,03$).

Chez les témoins, on observait une tendance à une corrélation négative entre la FA et l'âge mais sans atteindre la significativité statistique ($r = -0,16$, $p = 0,12$).

3.5.3. Analyse des résidus

Afin de vérifier la validité de nos modèles statistiques, nous avons fait une analyse des résidus pour rechercher leur normalité.

Nous avons fait l'analyse des résidus conditionnels (Figure 18) et des résidus marginaux (Figure 19).

Pour tous les modèles testés, nous avons retrouvé une distribution normale des résidus.

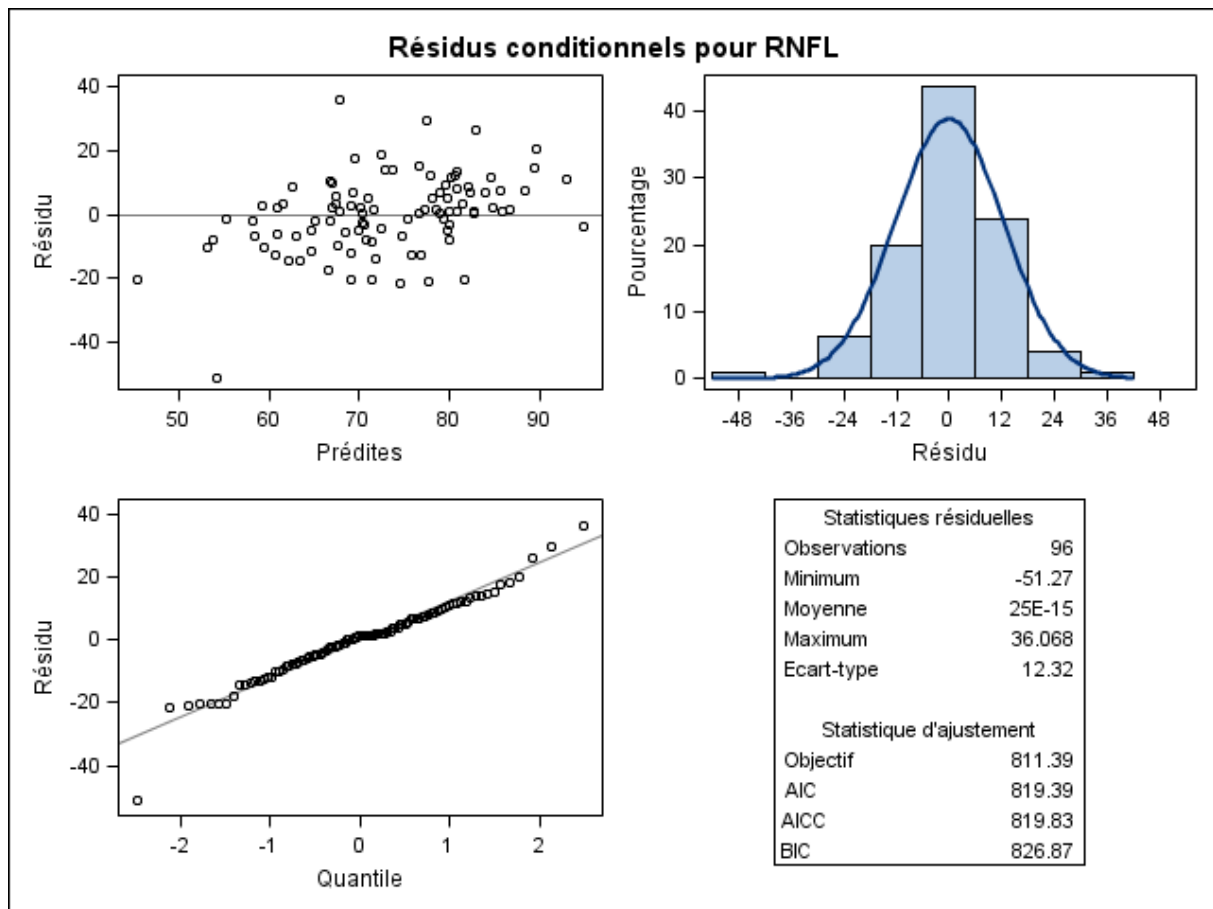


Figure 18 : Analyse des résidus conditionnels après régression linéaire mixte

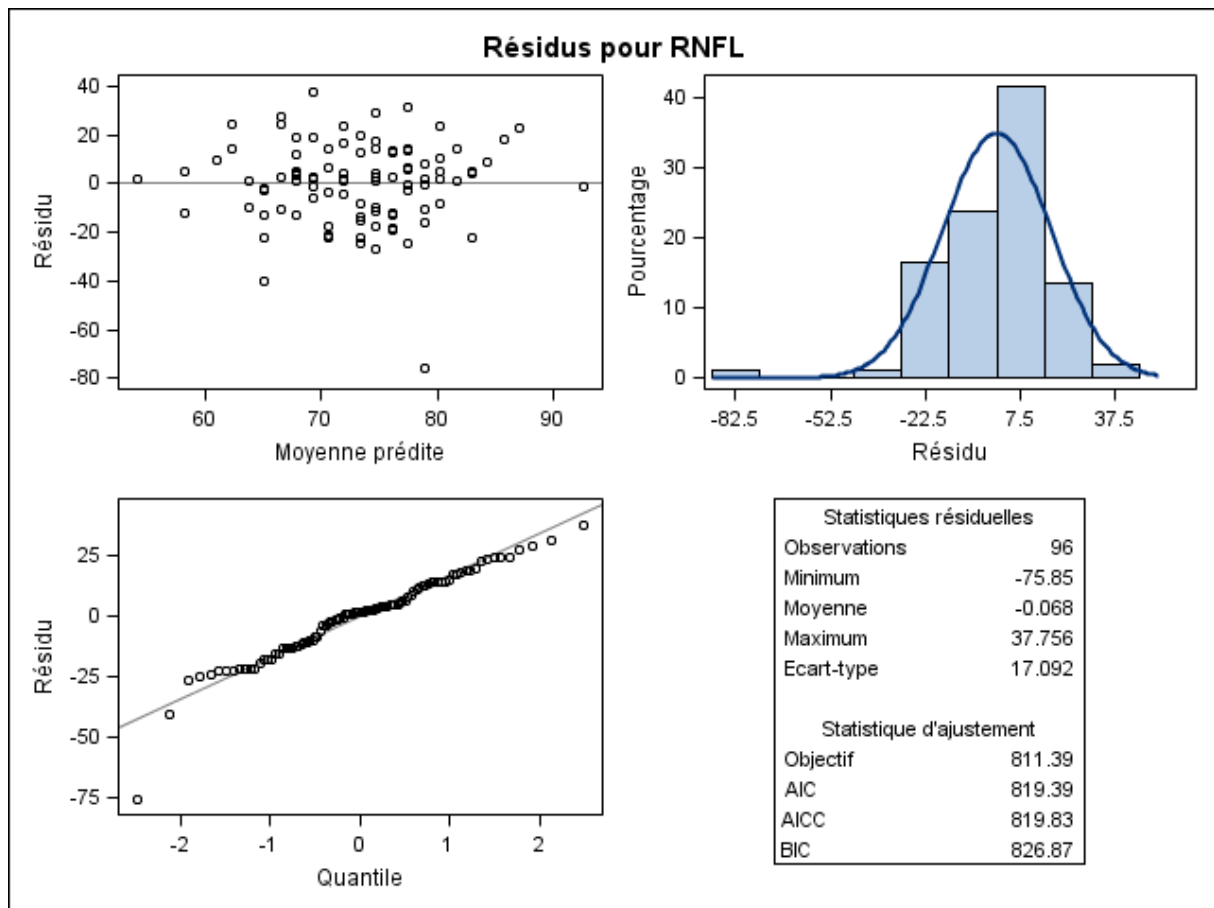


Figure 19 : Analyse des résidus marginaux après régression linéaire mixte

3.6. RESULTATS CONCERNANT L'ANALYSE DES VOLUMES EN VBM

L'analyse des volumes en VBM n'a pas mis en évidence de différence significative entre les cas et les témoins. Aucune région n'est ressortie comme statistiquement significative.

Les résultats ont été traités en insu avec les groupes A et B. Pour rappel, le groupe A correspondait aux cas de glaucome et le groupe B aux témoins (Figures 20-23).

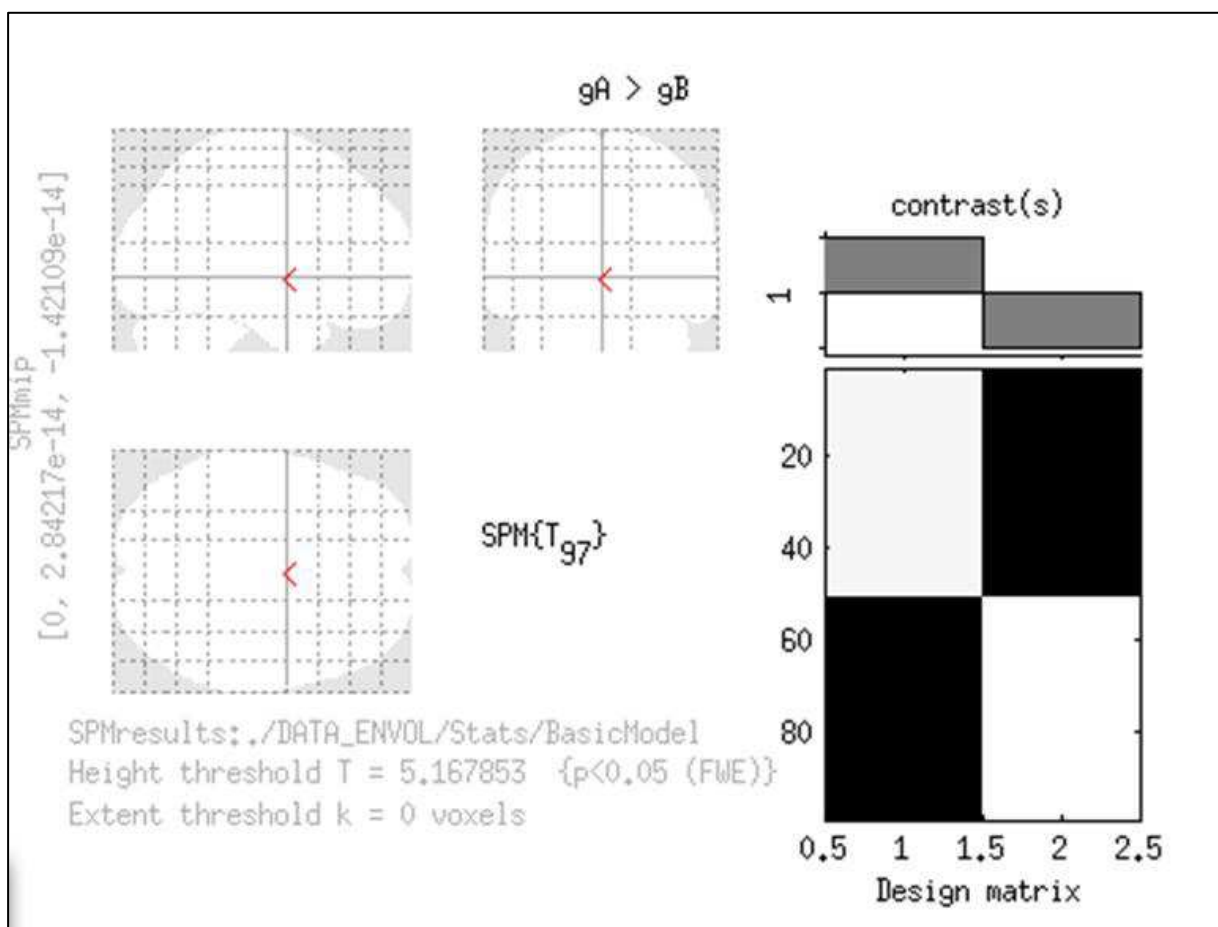


Figure 20 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (1)

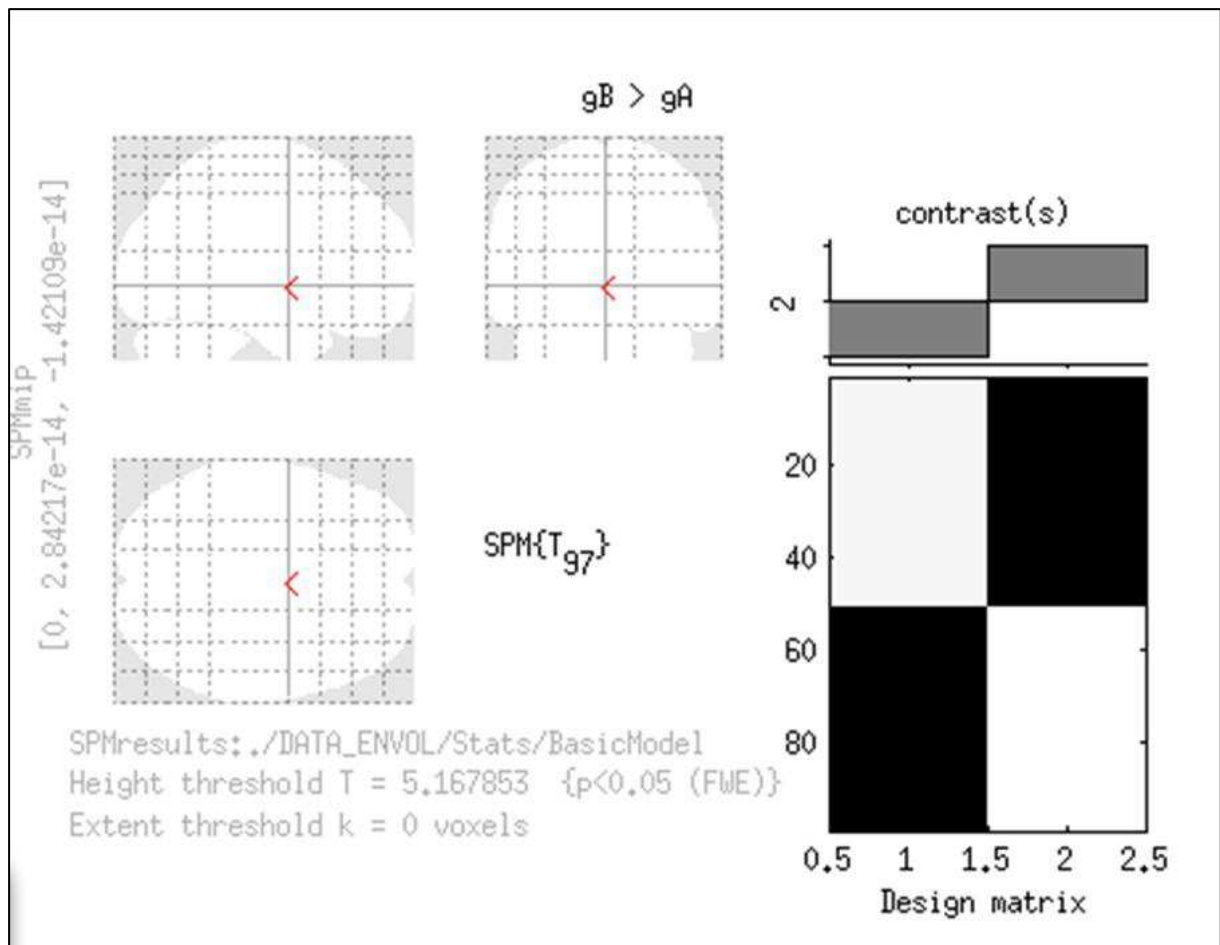


Figure 21 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (2)

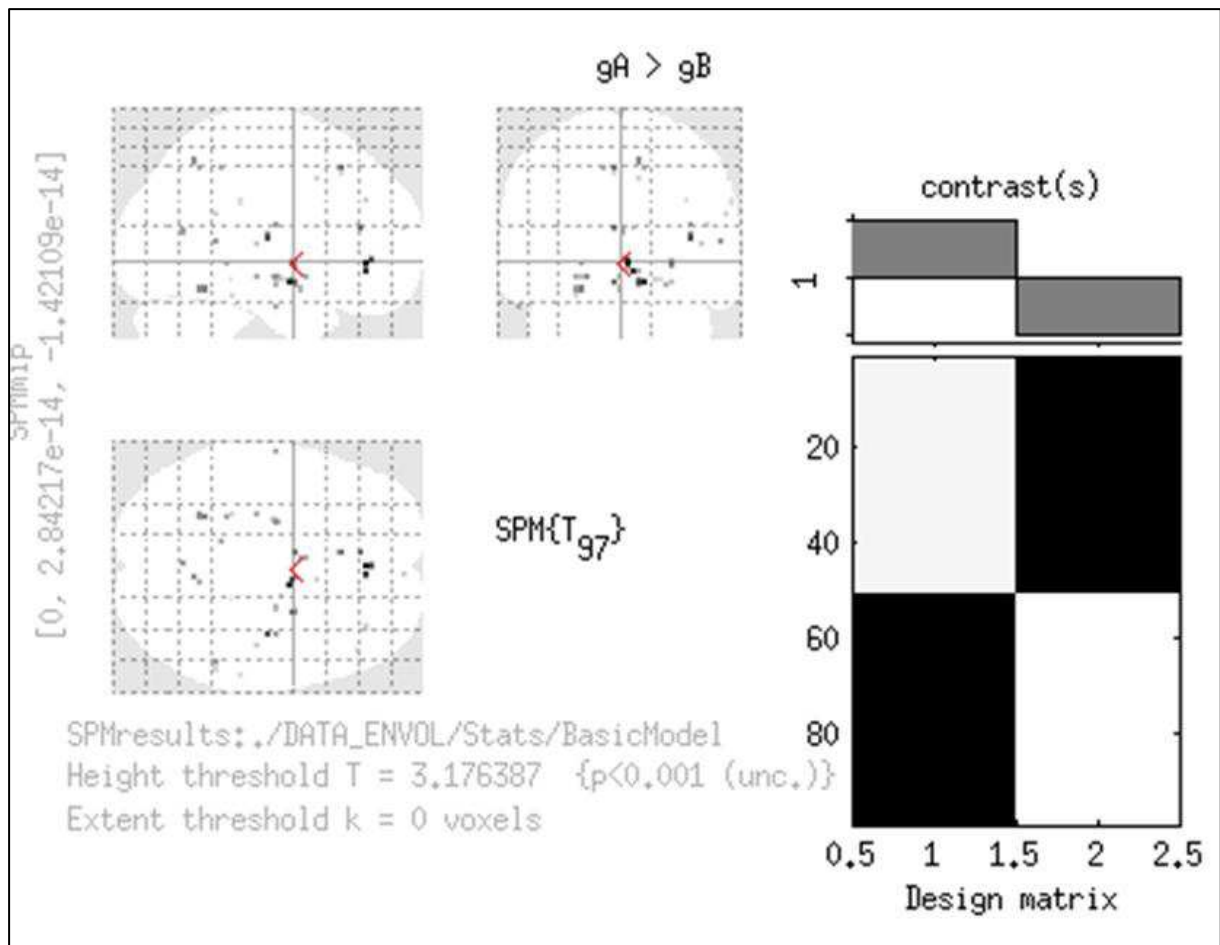


Figure 22 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (3)

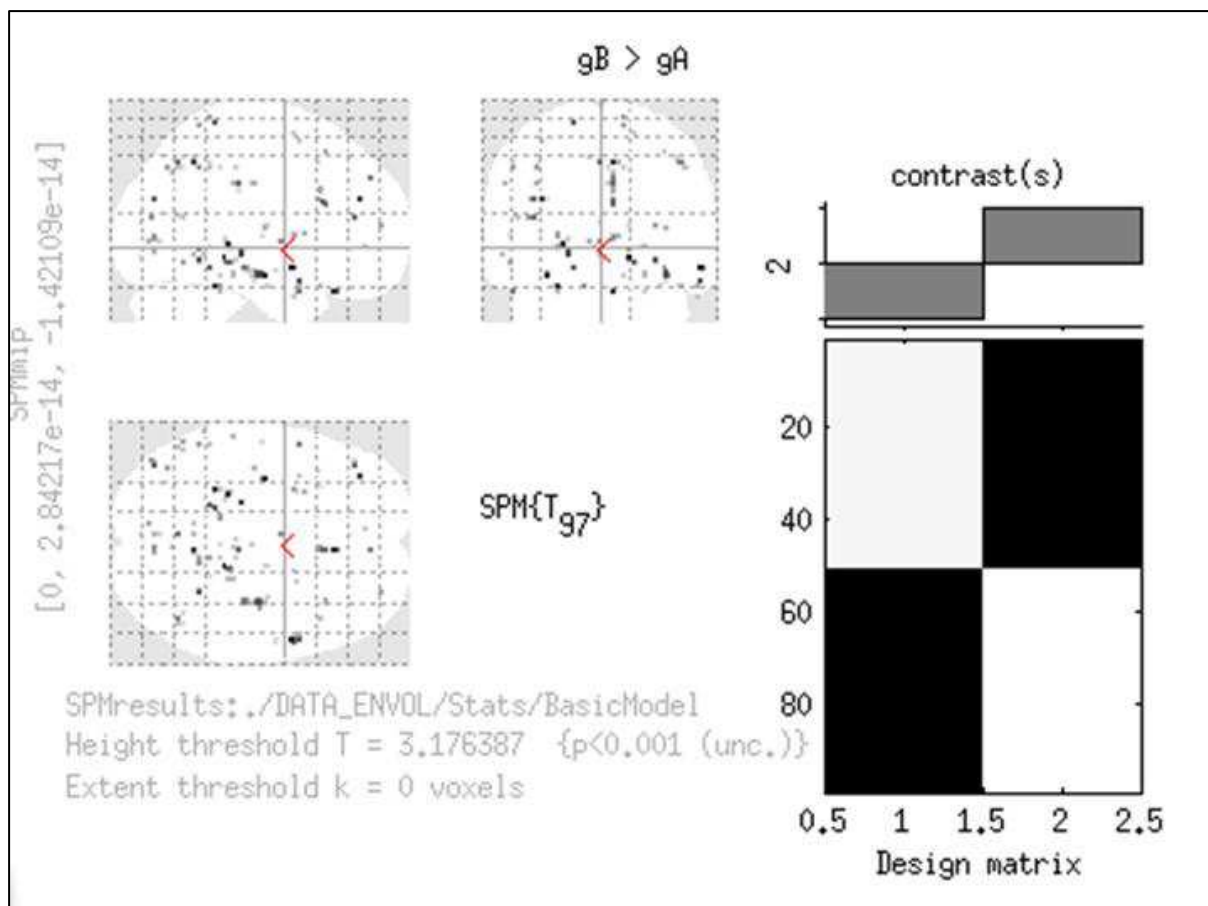


Figure 23 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (4)

4. DISCUSSION

Notre étude a donc mis en évidence que la fraction d'anisotropie moyenne est plus basse dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin (0,57 +/- 0,04 vs 0,59 +/- 0,03 ; $p < 0,0009$) au niveau des radiations optiques.

Ces résultats ont confirmé ceux de la littérature. En effet, Murai et *al.* (21) ont mis en évidence ce résultat mais leur étude a été faite en IRM 1,5 Teslas. En IRM 3T, plusieurs équipes ont décrit ce résultat aussi (14,22–26).

Un des points forts de notre étude a résidé dans l'effectif. La plupart des publications reposaient sur des petites séries avec des effectifs inférieurs à 20 sujets dans chaque groupe. Le fait d'avoir un effectif plus important a renforcé la puissance statistique de nos résultats. De plus, nous avons réalisé une étude de la concordance intra-observateur et inter-observateur afin de limiter les biais d'analyse et renforcer la validité de nos résultats. Nos résultats ont confirmé une bonne reproductibilité de la mesure comme l'a également démontrée l'équipe d'Engelhorn et *al.* sur ses mesures de la Fraction d'Anisotropie entre deux neuroradiologues par un logiciel semi-automatique (23).

L'analyse du DTI par analyse TBSS a constitué par ailleurs une des originalités de notre travail. En effet, tout d'abord cette analyse a confirmé la première analyse du DTI par la mesure de la Fraction d'Anisotropie par le logiciel de mesure semi-automatique. La validité de la mesure semi-automatique par rapport à la mesure manuelle a été décrite en 2010 par Engelhorn et *al.* (26). Mais la force de l'analyse TBSS était qu'elle s'affranchit du positionnement des régions d'intérêt et qu'elle permettait d'identifier les voxels qui sont statistiquement différents d'un groupe à l'autre mais sans aucun à priori sur leur localisation. L'équipe de Lu et *al.* (27) a décrit chez 15 glaucomeux versus 15 témoins l'utilisation de l'analyse TBSS et a retrouvé une diminution de la Fraction d'Anisotropie chez les glaucomeux par rapport aux témoins. De même chez Chen et *al.* où l'analyse TBSS a retrouvé une Fraction d'Anisotropie diminuée chez les glaucomeux par rapport aux témoins au niveau des bandelettes optiques et des radiations optiques (22).

De plus, notre analyse TBSS a aussi révélé que d'autres régions, comme le genou du corps calleux, présentaient une différence significative entre les deux groupes ce qui n'avait pas été rapporté dans la littérature à notre connaissance.

Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que le développement du corps calleux dépend de la plasticité du cortex visuel. En effet, selon Pietrasanta et *al.* la déprivation sensorielle visuelle peut changer la morphologie du corps calleux (28). L'atteinte du corps calleux en DTI pourrait donc être une conséquence centrale d'une altération des voies visuelles. C'est aussi ce qu'ont rapporté Boucard et *al.* et Chen et *al.* en montrant la diminution de la substance grise chez les glaucomateux par rapport aux témoins au niveau des projections des zones de rétine lésées (29,30).

Pour répondre aux objectifs secondaires, nous avons par la suite mis en évidence une association entre les variations de la Fraction d'Anisotropie et la sévérité du glaucome. Dans la littérature, plusieurs équipes ont décrit ce résultat en IRM 3T (22–24,31).

Sur le plan statistique, l'analyse par régression linéaire mixte rendait nos résultats plus robustes que ceux obtenus par un simple facteur de corrélation.

De plus, le fait d'avoir réalisé une analyse en prenant compte à la fois le rapport cup/disc, la Mean Deviation du champ visuel 30° et l'OCT Spectral Domain a constitué un des points forts de l'étude ENVOL. En effet, dans la littérature, c'est l'OCT Stratus qui est utilisé (30,32) ou sinon la corrélation à la sévérité fait appel uniquement aux paramètres du champ visuel et au cup/disc ratio (23,24,31).

Une des limites de notre étude est qu'on aurait pu s'attendre à avoir un coefficient β de régression linéaire mixte plus significatif pour l'OCT qui est considéré comme une mesure plus précise, quantitative et reproductible que le cup/disc ratio ou le champ visuel.

L'âge étant un facteur de risque reconnu dans la littérature, nous avons cherché à savoir si la Fraction d'Anisotropie était corrélée à l'âge, aussi bien chez les cas que chez les témoins (33). Nous avons mis en évidence cette corrélation uniquement chez les cas, et seulement une tendance non significative chez les témoins.

L'absence de corrélation entre la Fraction d'Anisotropie et l'âge chez les témoins est probablement dû à un manque de puissance statistique du fait d'un effectif pas suffisant.

Ce résultat pourrait aussi s'expliquer par le fait que le glaucome est une pathologie

liée à l'âge et qu'il peut exister un effet de potentialisation ou encore, à l'inverse, les sujets glaucomateux ont des capacités de compensations moins importantes que des témoins sains.

Dans la littérature, les résultats concernant la corrélation entre la Fraction d'Anisotropie et l'âge sont controversés. Engelhorn et *al.* ont rapporté une corrélation négative entre la Fraction d'Anisotropie et l'âge chez les témoins ainsi qu'une corrélation positive entre la Diffusivité Radiale et l'âge chez les témoins (23,24). En revanche Dai et *al.* n'ont pas retrouvé pas de corrélation entre la Fraction d'Anisotropie et l'âge (34).

L'originalité de notre étude a résidé dans la distinction de la Fraction d'Anisotropie homolatérale et controlatérale pour les radiations optiques. Il s'agit de la première étude en IRM 3Teslas faisant cette distinction. Seule l'équipe de Murai en 2013 a pris en compte cette décussation des voies visuelles, mais l'analyse a été faite en IRM 1,5 Teslas (21). Leurs résultats montraient qu'au niveau des radiations optiques la Fraction d'Anisotropie est plus basse chez les glaucomateux que chez les témoins. Ils ont aussi montré qu'une corrélation entre la Mean Deviation de l'hémichamp visuel et la Fraction d'Anisotropie au niveau controlatéral. Comme par exemple, une corrélation entre l'hémichamp visuel gauche et la radiation optique antérieure droite ($r = 0,46$; $p = 0,013$).

En IRM 3Teslas, nos résultats ont mis en évidence que la Fraction d'Anisotropie homolatérale présentait une diminution statistiquement significative en fonction de la sévérité de la pathologie évaluée par le champ visuel (Déviation Moyenne), par l'excavation du nerf optique (rapport cup/disc au fond d'œil ou en rétinophotographies) et au par le RNFL. De plus, nous avons retrouvé que la Fraction d'Anisotropie controlatérale présentait aussi une diminution statistiquement significative en fonction de la sévérité de la pathologie (sauf pour le rapport cup/disc en rétinophoto), mais cette association était moins forte que pour la Fraction d'Anisotropie homolatérale. En effet, en raison de la décussation des voies visuelles au niveau du chiasma optique, avec 52% des fibres qui croisent et 47% des fibres qui restent du même côté, on aurait pu s'attendre à retrouver une significativité statistique plus forte pour la fraction d'anisotropie controlatérale et tous les paramètres de sévérité. Or toutes les associations entre la fraction d'anisotropie

controlatérale et les paramètres de sévérité du glaucome apparaissent plus faibles que pour la fraction d'anisotropie homolatérale. Ces résultats pourraient s'expliquer par une atteinte plus fréquente d'un hémichamp visuel par rapport à l'autre. En effet, la radiation optique droite correspond aux hémichamps visuels gauches des deux yeux. Mais pour l'instant, le champ visuel que nous avons utilisé ne propose pas des paramètres de sévérité sur chaque hémichamp.

Cependant, ces résultats sont à pondérer puisqu'il est difficile de pouvoir corréler l'analyse du champ visuel centré sur la macula avec les voies visuelles. En revanche, pour l'OCT, cette distinction se révèle plus intéressante, notamment en complétant nos analyses par une distinction des quadrants de RNFL comme avec l'OCT Spectralis par exemple. Il nous paraît alors intéressant de poursuivre nos travaux de recherche en ce sens, pour voir si cette tendance se retrouve à tous les niveaux des voies visuelles, en particulier derrière le chiasma optique avec une étude de taille plus importante.

Dans notre étude, l'étude du Tenseur de Diffusion s'est limitée aux radiations optiques. Mais dans la littérature, on a retrouvé des études du DTI sur plusieurs régions d'intérêt des voies visuelles.

En IRM 1,5Teslas, Zikou et *al.* ont montré que la Fraction d'Anisotropie est plus basse chez les glaucomateux que chez les témoins au niveau des fascicules, putamen, noyaux caudés, capsule interne et hémisphère gauche (12). Pour l'équipe de Zhang et *al.*, la Fraction d'Anisotropie du nerf optique était plus basse chez les Glaucome à Pression Normale que chez les témoins et est corrélée à la Déviation Moyenne du champ visuel (35).

En IRM 3Teslas, Chen et *al.* ont montré que la Fraction d'Anisotropie diminuait dans le groupe glaucome par rapport au groupe témoin au niveau des bandelettes optiques, avec une Diffusivité Moyenne augmentée (22).

Bolacchi et *al.* a décrit une diminution de la Fraction d'Anisotropie du nerf optique quel que soit le positionnement de la région d'intérêt sur le trajet du nerf optique chez les glaucomateux par rapport aux témoins (13).

L'équipe d'Engelhorn a rapporté en étudiant le DTI au niveau du nerf optique, des radiations optiques, du chiasma et des corps genouillés latéraux que seules les

Fractions d'Anisotropie du nerf optique et des radiations optiques étaient significativement plus basses dans le glaucome que chez les témoins. Ils ont aussi mis en évidence une corrélation positive entre la Diffusivité Radiale et le rapport cup/disc pour le nerf optique et les radiations optiques chez les glaucomateux. Une corrélation positive entre la Diffusivité Radiale et le FDT pour le nerf optique et les radiations optiques a été mise en évidence chez les glaucomateux. Enfin, une corrélation négative a été retrouvée entre la Fraction d'Anisotropie et le cup/disc ratio d'une part et la Fraction d'Anisotropie et le FDT d'autre part chez les glaucomateux pour le nerf optique et les radiations optiques (23,24).

Garaci et *al.* ont eux aussi rapporté une diminution de la Fraction d'Anisotropie chez les cas par rapport aux témoins au niveau du nerf optique. La Fraction d'Anisotropie était aussi corrélée négativement avec le degré de sévérité de la maladie (25).

Nucci et *al.* ont mis en évidence une corrélation entre la Fraction d'Anisotropie et le rapport cup/disc au niveau du nerf optique (36).

Chang et *al.* ont décrit que chez les glaucomateux, la Fraction d'Anisotropie était plus basse que chez les témoins. Les Diffusivités Moyenne, Axiale et Radiale étaient en revanche augmentées. La Fraction d'Anisotropie, la Diffusivité Moyenne et la Diffusivité Radiale étaient corrélées avec le degré de sévérité de la maladie (37).

Enfin, dans une étude cas-témoins de 23 GCFA versus 20 témoins, Wang et son équipe ont montré qu'au niveau du nerf optique, les Fraction d'Anisotropie, Diffusivité Radiale et Diffusivité Axiale étaient plus basse chez les glaucomateux que chez les témoins. En revanche, la Diffusivité Moyenne était plus haute. Tous ces paramètres étaient corrélés au RNFL de l'OCT Optovue®, alors que seules la Fraction d'Anisotropie et la Diffusivité Radiale étaient corrélées au champ visuel (38).

Le second résultat de notre étude a concerné l'analyse globale des volumes. Pour l'étude ENVOL, les analyses d'atrophie à l'échelle du groupe (VBM) n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes. Il ne semble donc pas y avoir d'atrophie globale ou focale chez les glaucomateux par rapport aux témoins.

Ce résultat diffère des études déjà publiées aussi bien en IRM 1,5T qu'en IRM 3T.

En effet, en IRM 1,5T, Zhang et *al.* ont rapporté que le diamètre du nerf optique, la hauteur du chiasma et les volumes des corps genouillés latéraux étaient plus petits chez les glaucome à pression normale que chez les témoins (35). Zikou et *al.* ont décrit une diminution des volumes de la portion intracrânienne du nerf optique, du chiasma, du corps genouillé gauche et du cortex visuel gauche chez les glaucomateux par rapport aux témoins (12). Enfin, Gupta et *al.* ont mis en évidence une diminution de hauteur des corps genouillés droit et gauche dans le groupe glaucome versus le groupe témoin (39).

En IRM 3T, Williams et *al.* ont rapporté une augmentation de volume de 5 régions du cerveau sur les 93 étudiées chez les glaucomateux par rapport aux témoins. Ces régions sont : gyrus occipitaux droit et gauche, gyrus occipital central droit, gyrus temporal inférieur droit et la substance blanche du lobe occipital droit (40).

Pour la substance grise aussi il a été rapporté que certaines régions présentaient une atrophie chez les glaucomateux et que cette atrophie était corrélée à la Déviation Moyenne du champ visuel et à la durée d'évolution de la maladie (41).

Dai et *al.* ont décrit en 2011 une diminution de la taille et du volume des corps genouillés latéraux dans la population glaucomateuse par rapport aux sujets témoins. De plus, le volume des corps genouillés latéraux droit et gauche présentait une corrélation négative avec la classification de Hodapp-Parish et Anderson (classification du glaucome en 6 stades de sévérité en fonction de la Déviation Moyenne du champ visuel 30°) (42).

Chen et *al.* ont eux aussi confirmé cette diminution bilatérale du volume des corps genouillés latéraux dans le groupe glaucome par rapport au groupe témoin (43). La hauteur des corps genouillés latéraux était par ailleurs corrélée au stade de sévérité de la maladie (rapport cup/disc et champ visuel 30°).

Pour Engelhorn et *al.* une atrophie des radiations optiques a été retrouvée chez les glaucomateux par rapport aux témoins (44).

Cette discordance de résultats entre notre étude et la littérature peut s'expliquer de plusieurs manières.

Tout d'abord, il se peut que les cas inclus dans notre étude ne présentaient pas un

glaucome assez avancé et donc une atrophie pas assez prononcée pour mettre en évidence une différence significative. Ce résultat a mis en lumière la puissance du DTI qui est capable d'identifier des anomalies à un stade précoce avant qu'elles ne deviennent mesurables en termes d'atrophie.

Ensuite, on pourrait expliquer ce résultat par la différence de moyenne d'âge des sujets entre notre étude et celles de la littérature. En effet, la moyenne d'âge de nos cas était de 61,9 ans alors que dans les autres études les glaucomateux avaient 35,2 ans pour l'étude de Chen et *al.* (43) et 35,4 ans pour l'équipe de Dai et *al.* (42).

Dans ces deux études, les populations étudiées, du fait de leurs jeunes âges, présentaient probablement des glaucomes juvéniles, donc plus particuliers.

L'hypothèse que l'on pourrait avancer est que la différence de volume entre cas et témoins se voit uniquement chez des sujets jeunes.

Ces études englobant l'ensemble des voies visuelles confirment que le glaucome ne doit plus être considéré comme une pathologie dégénérative non exclusivement limitée à l'œil mais comme une atteinte de l'ensemble des voies visuelles.

Plusieurs hypothèses émergent depuis quelques années afin de mieux comprendre la physiopathogénie du glaucome.

Dans ce contexte, il apparaît alors justifié d'étudier les voies visuelles mais aussi d'autres régions du cerveau avec d'autres paramètres que le DTI ou l'analyse des volumes mais aussi de rechercher un lien avec des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Ces analyses sont en cours pour l'étude ENVOL, notamment avec la recherche d'hypersignaux de la substance blanche, quantification en fer des voies visuelles (l'excès en fer est un marqueur indirect d'atteinte neurodégénérative) et les données de perfusion.

Dans la littérature, quelques études ont mis en évidence des atteintes plus diffuses au niveau du cerveau chez les glaucomateux.

Duncan et *al.* ont montré que le flux sanguin cérébral était corrélé aux déficits du champ visuel et que les mesures de l'IRM fonctionnelle étaient corrélées à la fonction visuelle au SAP, SWAP et au FDT (45). De même chez Qing et *al.* le BOLD est

diminué au niveau du cortex visuel primaire chez les patients atteints de glaucome et il existe une corrélation négative entre le BOLD et le Pattern Standard Deviaton du champ visuel (46).

Engelhorn et *al.* ont retrouvé plus de microangiopathie au niveau des radiations optiques chez les glaucomateux par rapport aux témoins et que cette microangiopathie était corrélée à l'atrophie du nerf optique (26).

Récemment, Dai et *al.* ont décrit une diminution de la connectivité fonctionnelle chez les glaucomateux entre le cortex visuel primaire et les aire visuelles (47).

Kitsos et *al.* ont montré en IRM 1,5T que la surface du nerf optique était plus petite chez les glaucomateux que chez les témoins. De plus, le MTR du chiasma, la substance blanche chiasmatique et la substance grise chiasmatique étaient plus bas chez les GPAO que chez les témoins. Ils ont aussi décrit que la surface du nerf optique était corrélée positivement avec MTR du chiasma et les substances grise et blanche chiasmatisques. La surface du nerf optique était aussi corrélée négativement avec le rapport cup/disc. Enfin, les hypersignaux de la substance blanche étaient plus nombreux chez les glaucomateux que chez les témoins (48).

Enfin, une étude expérimentale sur des rats chez lesquels une hypertonie oculaire a été induite, en IRM 7Teslas, a montré que la Fraction d'Anisotropie diminuait alors que la Diffusivité Radiale augmentait (49).

Il apparaît donc important de poursuivre nos efforts de recherche en considérant le glaucome comme une maladie neurodégénérative. La relation entre le glaucome et d'autres maladies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson reste mal définie et controversée.

Plusieurs études ont retrouvé qu'il n'y avait pas d'augmentation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les glaucomateux (50,51), que le fait d'être atteint de glaucome à pression normale n'augmentait pas le risque de développer une maladie d'Alzheimer (52). Au contraire, Tamura et *al.* ont retrouvé une forte prévalence de glaucome chez des patients japonais atteints de maladie d'Alzheimer (16) et Liu et *al.* ont évoqué l'optineurine comme facteur de risque commun entre le glaucome à pression normale et la maladie d'Alzheimer (53).

Helmer et *al.* ont mis en évidence pour la première fois au cours d'un suivi de

cohorte longitudinale qui met en évidence un lien entre glaucome et maladie d'Alzheimer (54).

Inoue et *al.* ont montré que certaines protéines marqueurs de la maladie d'Alzheimer étaient plus nombreuses dans l'humeur aqueuse de patients glaucomateux que chez des patients opérés de cataracte et qu'il existait une corrélation positive entre ces marqueurs et la Déviation Moyenne du champ visuel . Une autre étude a aussi confirmé ce résultat dans l'humeur aqueuse (55).

Enfin, Tsironi et *al.* ont recherché un lien entre le glaucome et la maladie de Parkinson. Ils n'ont pas mis en évidence de différence entre les témoins et les parkinsoniens pour le RNFL. Les paramètres du champ visuel Déviation Moyenne et Pattern Standard Deviation étaient plus élevés en cas de maladie de Parkinson que chez des témoins et des déficits de type glaucomateux étaient retrouvés au Glaucoma Hemifield Test chez les Parkinsoniens (15).

Ces observations nous permettent donc de conclure que le glaucome est une pathologie du cerveau et des voies visuelles dans leur ensemble. Mais par quel mécanisme se fait l'atteinte des voies visuelles ?

Actuellement, plusieurs hypothèses émergent depuis quelques années.

En 2006, Gupta et *al.* ont décrit le premier rapport clinico-pathologique des remaniements neurodégénératifs chez un patient glaucomateux décédé. Ils ont montré des modifications au niveau du nerf optique, des corps genouillés latéraux et du cortex visuel (56).

Quigley et *al.* ont décrit un mécanisme d'apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes lors de glaucome chronique (57). Mais la pression intra-oculaire est considérée à l'heure actuelle uniquement comme un facteur de risque et non pas un facteur causal. C'est la raison pour laquelle les patients atteints de glaucome à pression normale présentent une évolution clinique malgré une pression intra-oculaire basse.

La première hypothèse qui a été décrite est la différence de gradient translaminaire, c'est à dire de part et d'autre de la lame criblée. En effet, la différence de pression entre la pression intra-oculaire et la pression intra-crânienne, de part et d'autre de la lame criblée, serait responsable d'une contrainte mécanique sur les fibres optiques

traversant la lame criblée (58). Ceci pourrait expliquer l'aggravation de la maladie glaucomateuse, même en l'absence d'hypertonie oculaire, comme par exemple dans le glaucome à pression normale.

Une autre hypothèse envisagée est la coexistence d'une dégénérescence antérograde et d'une dégénérescence rétrograde.

En 2000, Quigley et *al.* ont montré une diminution du transport du BDNF du système nerveux aux cellules ganglionnaires rétiniennes chez des rats chez qui une hypertonie avait été induite (59). Cette étude a permis de mettre en évidence la présence d'un transport rétrograde.

Selon Calkins et *al.* le transport antérograde serait atteint plus tôt car il est médié par des kinésines qui nécessitent plus d'ATP que la dynéine utilisée par le transport rétrograde (60). Ce mécanisme rendrait la voie antérograde plus vulnérable. Il a proposé une chronologie dans l'atteinte neurodégénérative dans la maladie glaucomateuse. La première étape (programme proximal) consiste en une rupture synaptique, une rétraction de la portion proximale des axones et une apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes. La seconde étape (programme distal) consiste en une dysrégulation du calcium, un déficit du transport antérograde, une dystrophie axonale au niveau des projections optiques, une interruption du transport axonal avec échec du transport rétrograde puis une destruction des axones distaux avec dégénérescence des cibles centrales (60).

Pour résumer, la fonction normale du nerf optique est interrompue par des facteurs de stress qui entraînent un dysfonctionnement des cellules ganglionnaires rétiniennes. La conséquence précoce est l'atteinte du transport axonal rétrograde. L'atteinte du transport rétrograde a lieu plus tard avec atteinte des neurones au niveau des cibles centrales et perte en tissu irréversible.

Notre étude vient confirmer l'ensemble des résultats décrits dans la littérature mais aussi innove en termes de prise en compte de la décussation des voies visuelles et de corrélation à la sévérité du glaucome. La définition du glaucome, suite à de nombreuses études cliniques et expérimentales, doit englober l'atteinte de toutes les voies visuelles et du cerveau et on pourrait envisager un classement de cette pathologie en maladie neurodégénérative. Dans ce contexte, l'apport de la neuroprotection dans l'arsenal thérapeutique prend tout son sens. En effet, il apparaît alors essentiel à l'avenir d'envisager des thérapeutiques permettant une

neuroprotection, et non pas seulement un abaissement pressionnel. Il serait intéressant à l'avenir de discuter de la place de l'IRM 3Teslas dans le diagnostic, le suivi et la prise en charge thérapeutique dans la pathologie glaucomateuse. Pour l'instant, elle reste un examen coûteux et peu accessible, mais l'IRM 3T pourrait devenir un examen à visée pronostique (61–66).

5. CONCLUSION

En conclusion, nous avons montré la désorganisation architecturale des radiations optiques au cours du glaucome, et que celle-ci était corrélée à la gravité de la maladie mesurée par la déviation moyenne du champ visuel, le rapport cup/disc et le RNFL de l'OCT spectral-domain. Enfin, il nous paraît intéressant de poursuivre notre recherche en l'étendant à l'ensemble des voies visuelles comme par exemple le cortex visuel, et de chercher des relations entre le glaucome et d'autres maladies neurodégénératives. Ces volets seront explorés dans le cadre de l'étude ENVOL (recherche de similitudes anatomiques entre le glaucome et la maladie d'Alzheimer comme le volume hippocampique, étude des hypersignaux de la substance blanche/microbleeds,...).

ANNEXES

**ANNEXE 1: EPIDEMIOLOGIE ET
FACTEURS DE RISQUE DU GLAUCOME
A ANGLE OUVERT**

Le glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) est le plus fréquent des glaucomes. Il représente environ 50 à 70% de l'ensemble des glaucomes dans le monde.

La physiopathogénie du glaucome n'est pas clairement identifiée, mais plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence. Les principaux sont l'hypertonie oculaire (HTO), l'âge, les antécédents familiaux, la myopie forte, l'origine ethnique et une faible épaisseur de la cornée.

L'hypertonie oculaire, définie comme une pression intra-oculaire (PIO) supérieure strictement à 21 mm Hg, est le facteur de risque majeur reconnu dans la pathologie glaucomateuse. En effet, si l'hypertonie oculaire ne fait plus partie de la définition du glaucome, sa présence doit faire rechercher un glaucome. Actuellement, toutes les modalités thérapeutiques dont nous disposons (collyres, chirurgie) reposent sur un abaissement de la pression intra-oculaire.

Concernant l'âge, nous perdons des fibres optiques de façon physiologique au cours de la vie, mais le glaucome entraîne une cassure de cette courbe avec accélération de la perte en cellules ganglionnaires (Figure 24).

EVALUATION DE LA PERTE FONCTIONNELLE AVEC LE TEMPS EN VUE D'UN TRAITEMENT INDIVIDUALISÉ

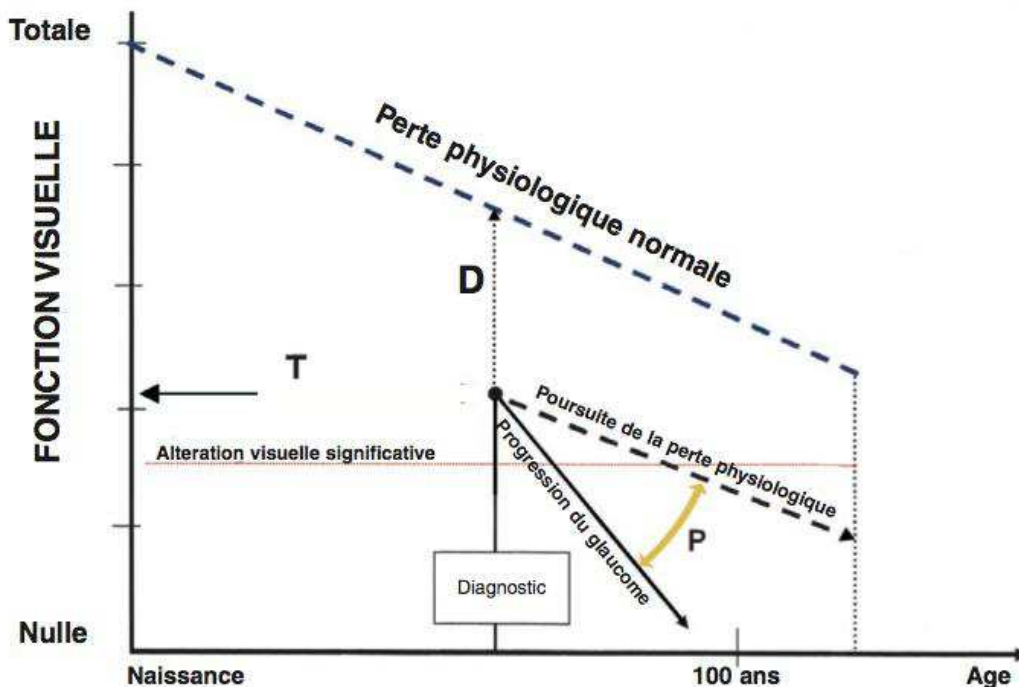


Figure 24 : Evaluation de la perte fonctionnelle avec le temps en vue d'un traitement individualisé (European Glaucoma Society)

Rudnicka et *al.* ont proposé une méta-analyse rapportant la prévalence du glaucome primitif à angle ouvert en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. Il en ressort que tous âges confondus, la population noire a la prévalence de glaucome la plus importante. En 2011, une méta-analyse concluait que la myopie forte est un facteur de risque de développer un glaucome primitif à angle ouvert.

La présence d'antécédents familiaux de glaucome est reconnue comme un facteur de risque de la maladie dans la littérature (4).

Enfin, la pertinence du sexe reste controversée et les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure (19,67).

Le développement de la neuropathie glaucomateuse est donc la conséquence de facteurs intrinsèques et extrinsèques du nerf optique.

L'atteinte axonale est le premier site de l'atteinte glaucomateuse avec lésion des cellules ganglionnaires rétiniennes et constitution de l'excavation. Actuellement, plusieurs théories sont décrites pour expliquer la neuropathie glaucomateuse.

La théorie mécanique décrit la compression des fibres axonales secondaire à une déformation de la lame criblée et une interruption du flux axoplasmique conduisant à la mort des cellules ganglionnaires rétiniennes.

La théorie ischémique correspond à une ischémie intraneurale secondaire à la diminution de la perfusion du nerf optique. Il semble alors émerger que ce sont à la fois des facteurs mécaniques et des facteurs vasculaires qui contribuent aux lésions. La mort des cellules ganglionnaires est médiée par de nombreux facteurs lors de la neuropathie ganglionnaire.

La théorie du flux axoplasmique consiste à montrer que le transport axonal de molécules, à la fois centrifuge et centripète peut être altéré en cas d'hypertonie oculaire. Actuellement, de nouvelles investigations évaluent le rôle potentiel de l'excitotoxicité, l'apoptose, la déprivation de neurotrophines ou l'intervention de protéines de stress comme facteurs responsables de la neuropathie glaucomateuse.

Ces pistes de recherche tendent à mettre en évidence que le glaucome n'est plus seulement une pathologie exclusivement limitée à l'œil mais une maladie neurodégénérative avec une atteinte à la fois antérograde et rétrograde des voies visuelles.

ANNEXE 2: ANATOMIE DES VOIES VISUELLES

1) Nerf optique (Figure 25)

Le nerf optique est constitué d'axones des cellules ganglionnaires qui traversent le canal scléral pour se terminer à la partie antérieure du chiasma. Il comprend quatre segments : intraoculaire, intraorbitaire, intracanalalaire, intracrânien.

Le nerf optique est contenu dans le canal scléral, bordé par la choroïde et la rétine. Le canal scléral est fermé en arrière par la lame criblée qui est constituée d'une dizaine de feuillets de tissu conjonctif, perforés de 200 à 400 pores chacun.

La lame criblée permet de distinguer la portion antérieure du nerf optique en les régions prélaminaire, laminaire et rétrolaminaire. Au-delà de la lame criblée, les axones deviennent myélinisés.

2) Chiasma (Figure 26)

Le chiasma optique est formé par la réunion des deux nerfs optiques et se poursuit en arrière par les bandelettes optiques. C'est au niveau du chiasma optique qu'a lieu la décussation d'une partie des axones. Les fibres visuelles venant de la rétine temporale ne croisent pas au niveau du chiasma. Celles venant de la rétine nasale croisent au niveau du chiasma pour rejoindre la bandelette optique controlatérale.

53% des axones croisent à travers du chiasma contre 47% qui cheminent directement le long du chiasma.

3) Bandelettes optiques (Figure 27)

Les bandelettes optiques sont constituées par les axones issus de la rétine temporale homolatérale et de la rétine nasale controlatérale. Elles se terminent au niveau des ganglions géniculés latéraux.

4) Ganglion géniculé latéral

C'est à ce niveau-là que les cellules ganglionnaires issues de la rétine font relais avec les neurones des radiations optiques. C'est une structure composée de six couches successives. Les fibres issues de la rétine supérieure correspondent à la partie interne du corps genouillé latéral en raison d'une rotation de 90° des axones.

5) Radiations optiques (Figure 28)

Les radiations optiques sont constituées de deux contingents de neurones. Un contingent supérieur cheminant le long du lobe pariétal jusqu'à la lèvre supérieure de la scissure calcarine et le contingent inférieur traversant le lobe temporal jusqu'à la partie inférieure de cette scissure.

6) Cortex visuel et aires visuelles

Le cortex visuel primaire se situe dans le lobe occipital. Les aires visuelles secondaires sont situées dans les lobes occipitaux, pariétaux et temporaux.

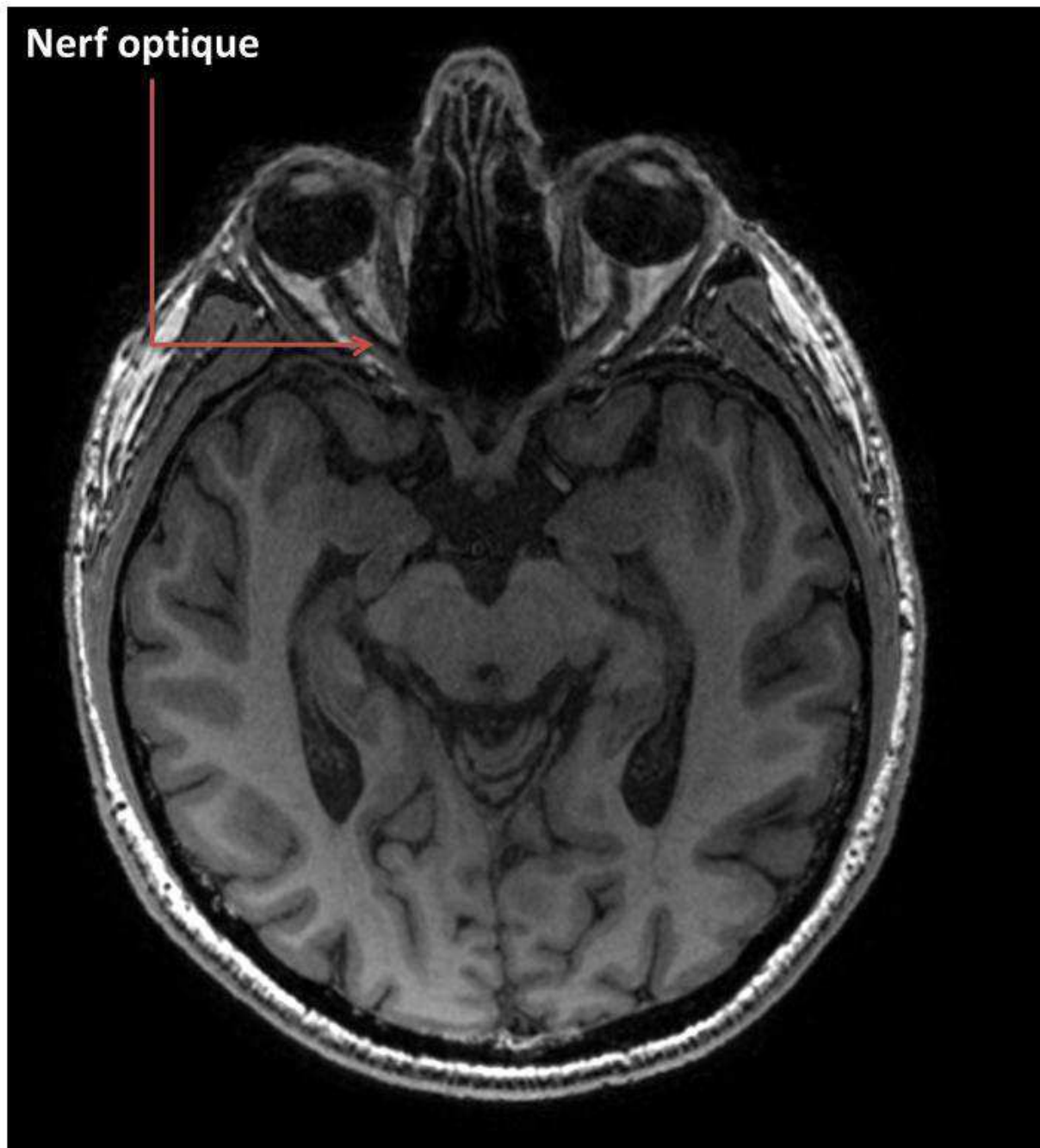


Figure 25 : Anatomie des voies visuelles (1) (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)

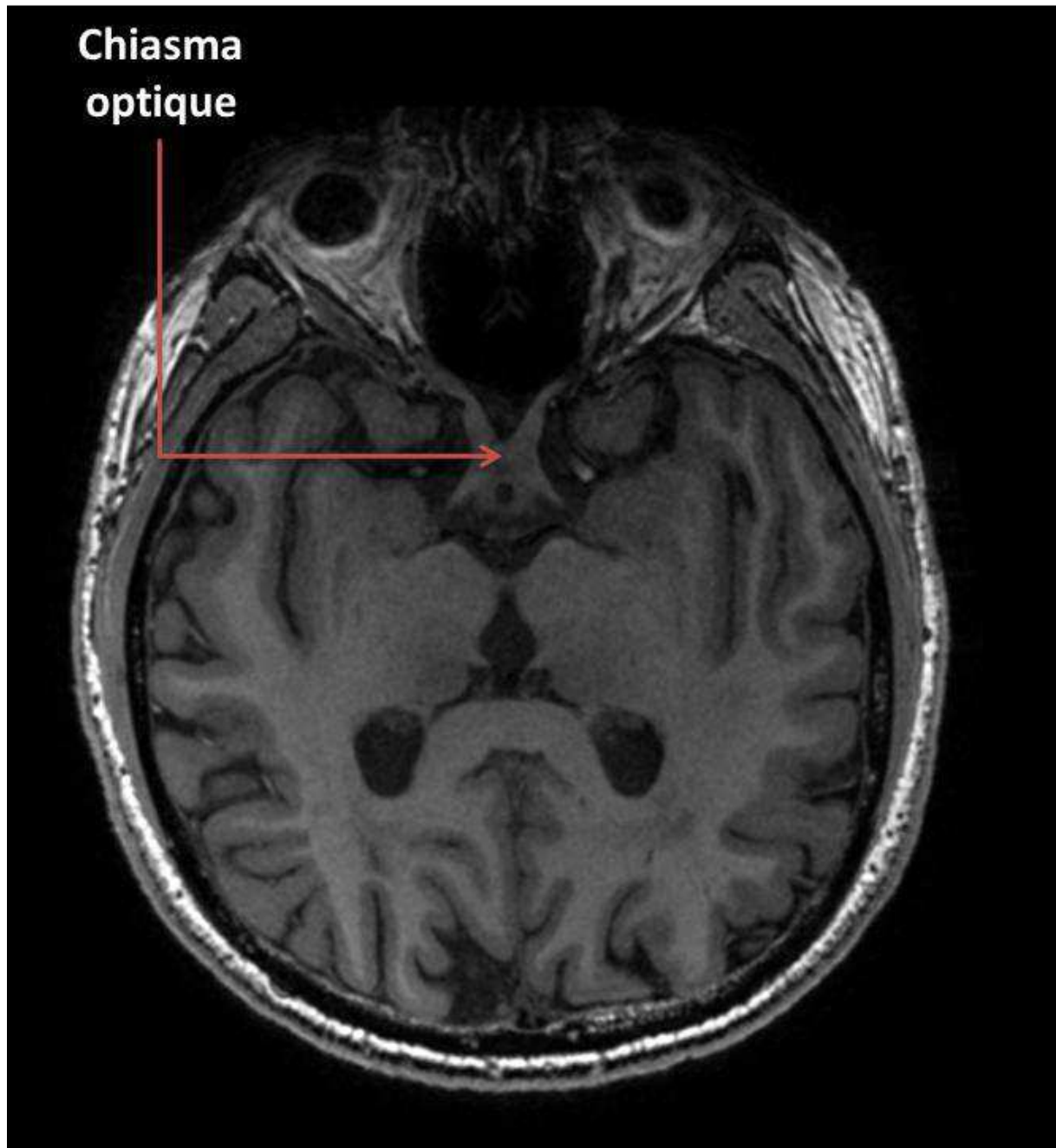


Figure 26 : Anatomie des voies visuelles (2) (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)

**Bandelettes
optiques**

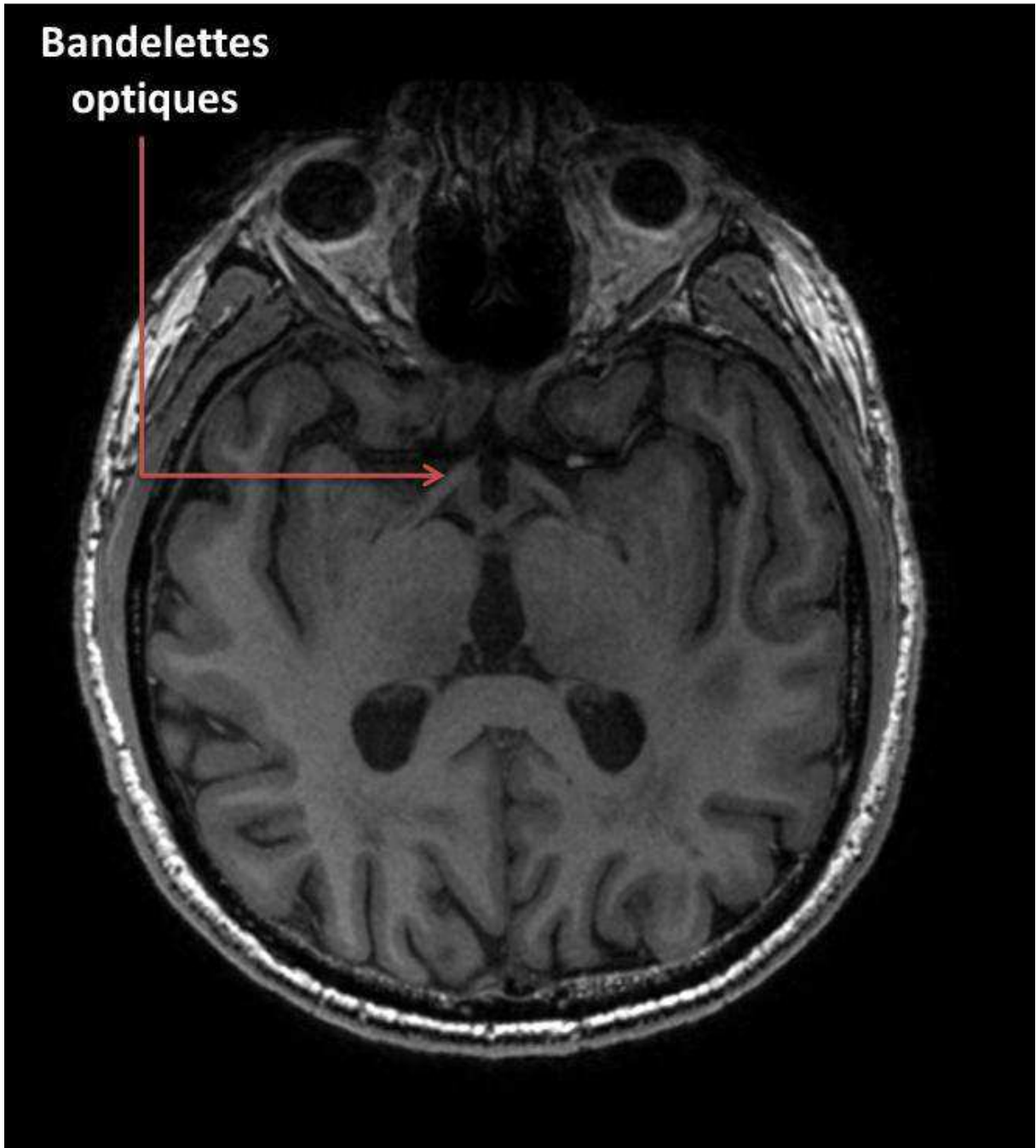


Figure 27 : Anatomie des voies visuelles (3) (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)

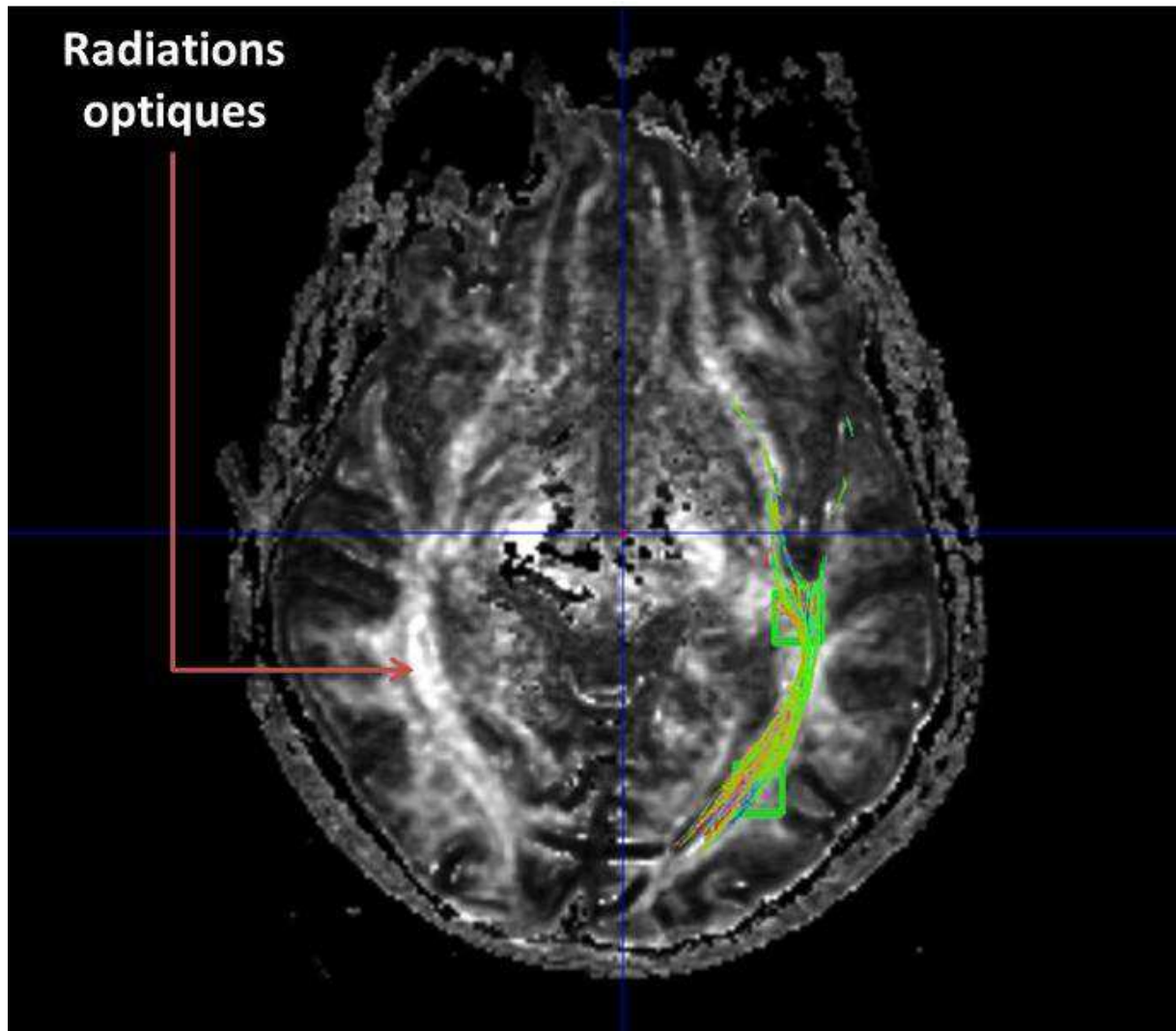


Figure 28 : Anatomie des voies visuelles (4) (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)

ANNEXE 3: PRINCIPES DE L'OCT ET DU CHAMP VISUEL AUTOMATISE

1) OCT Spectral Domain

La tomographie par cohérence optique de haute résolution (Spectral Domain Optical Coherence Tomography, SD OCT) est une technique relativement récente qui permet d'obtenir des images de tissus biologiques en mesurant la réflexion de la lumière sur la structure concernée. Les détails discernables sont de l'ordre de 1 à 15 μm . Il s'agit d'un système optique qui projette une lumière laser sur un miroir semi-réfléchissant placé à 45° , et qui sépare le faisceau en 2 (Figure 29). Une partie va éclairer une surface de référence, tandis qu'une autre partie va éclairer la cible (rétine). C'est le principe de l'interférométrie. Les deux faisceaux sont dirigés sur la fente d'entrée du spectroscope qui va entraîner la création d'interférences qui seront enregistrées et permettront grâce à un traitement mathématique (transformation de Fourier) la formation d'images. La qualité de l'image obtenue est excellente grâce à un balayage de 18000 à 40000 scans/sec.

Il s'agit d'une méthode d'imagerie qui permet une évaluation quantitative de l'épaisseur de la couche des fibres optiques (ou couche des fibres nerveuses ou RNFL en anglais pour Retinal Nerve Fiber Layer) par la réalisation d'un scanner circulaire péri-papillaire, mesure faite à 3,4mm du centre de la papille (Figures 30 et 31). Ces mesures (globales et par secteur) sont comparées avec des valeurs normales standard.

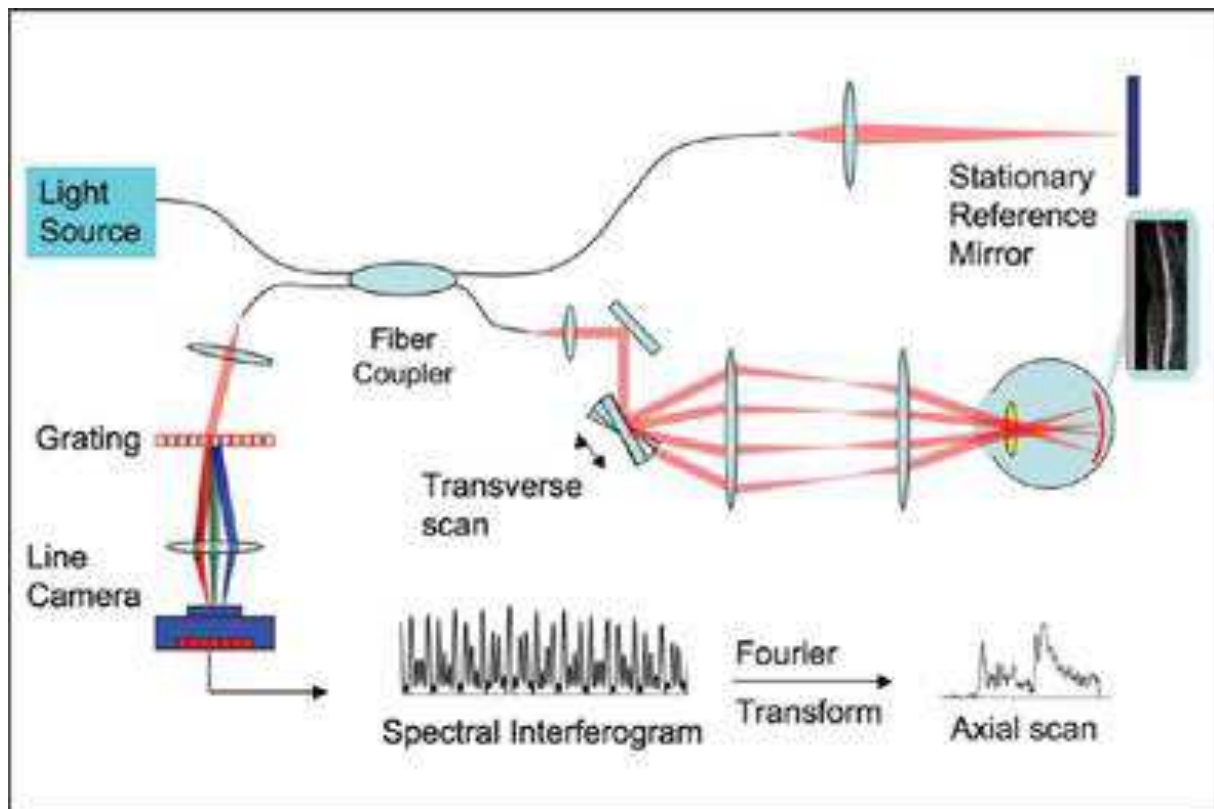


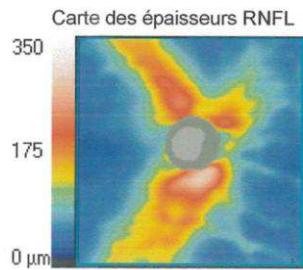
Figure 29 : Schéma représentant le fonctionnement de l'OCT Spectral Domain (www.ophthalmologymanagement.com)

Nom: [REDACTED] OD OS
 ID: CZMI354772549 Date d'examen: 05/10/2012 05/10/2012 CHU BORDEAUX
 Date de naissance: [REDACTED] Heure de l'examen: 13:33 13:33
 Sexe: Masculin Numéro de série: 4000-4589 4000-4589
 Médecin: Puissance du signal: 10/10 9/10

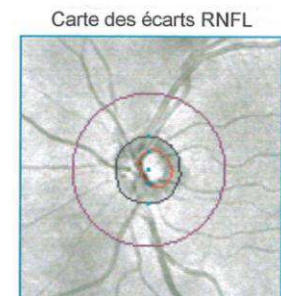
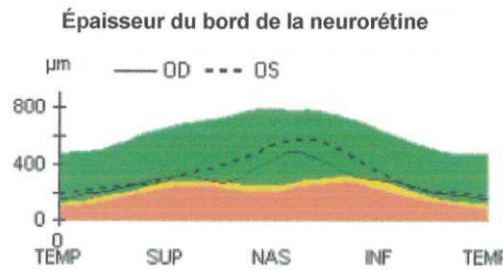
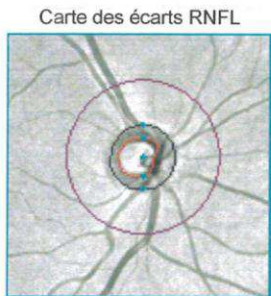
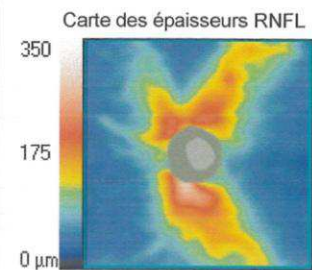


RNFL et ONH :Optic Disc Cube 200x200

OD ● ● OS

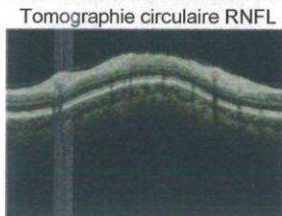
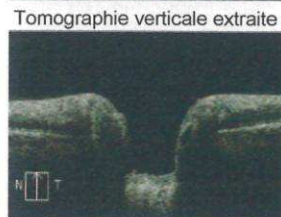
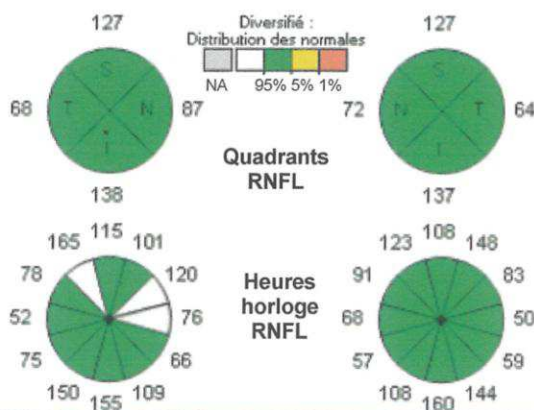
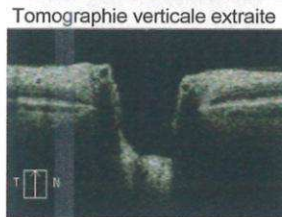
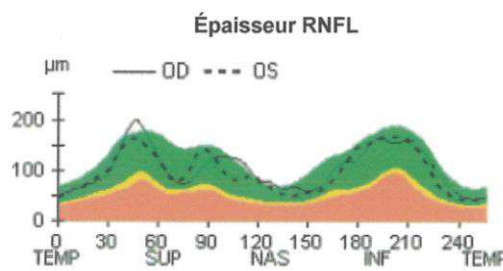


	OD	OS
Épaisseur moyenne de la RNFL	105 µm	100 µm
Symétrie RNFL	92%	
Aire de l'ANR	1.09 mm ²	1.28 mm ²
Aire du disque	1.69 mm ²	1.77 mm ²
Rapport C/D moyen	0.61	0.53
Rapport C/D vertical	0.61	0.58
Volume de l'excavation	0.315 mm ³	0.220 mm ³



Centre du disque(0.06,0.24)mm
 Tomographie horizontale extraite

Centre du disque(-0.09,0.00)mm
 Tomographie horizontale extraite



Commentaires

Signature du médecin

Unit 1
 SW Ver: 6.0.2.81
 Copyright 2012
 Carl Zeiss Meditec, Inc
 All Rights Reserved
 Page 1 sur 1

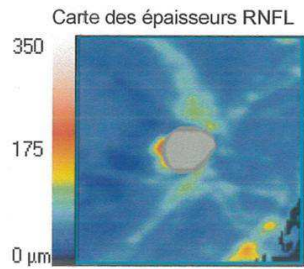
Figure 30 : Examen OCT-SD d'un patient sain de l'étude ENVOL (CHU de bordeaux, service d'ophtalmologie, OCT Cirrus, Carl Zeiss Meditec®)

Nom: [REDACTED] OD OS
 ID: 832241 Date d'examen: 03/10/2012 03/10/2012 CHU BORDEAUX
 Date de naissance: [REDACTED] Heure de l'examen: 16:14 16:15
 Sexe: Masculin Numéro de série: 4000-4589 4000-4589
 Médecin: Puissance du signal: 8/10 7/10

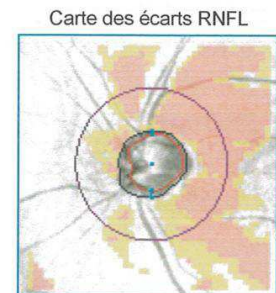
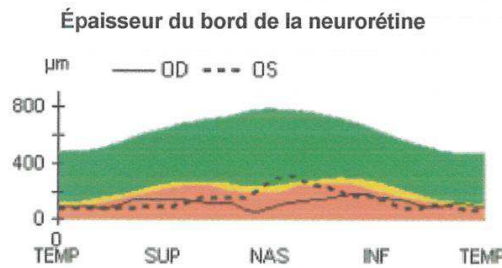
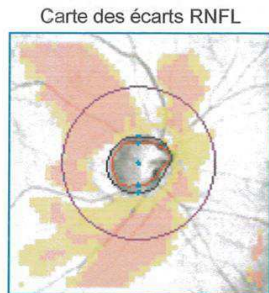
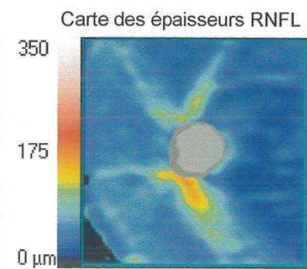


RNFL et ONH :Optic Disc Cube 200x200

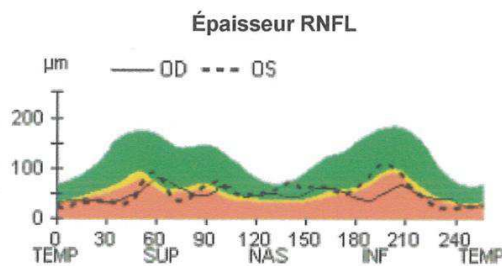
OD ● ● OS



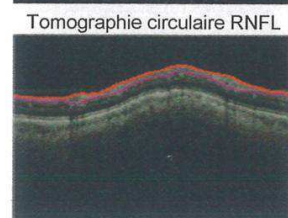
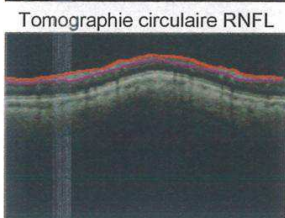
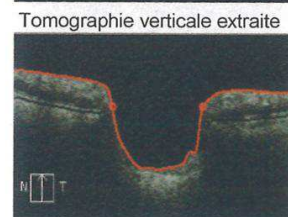
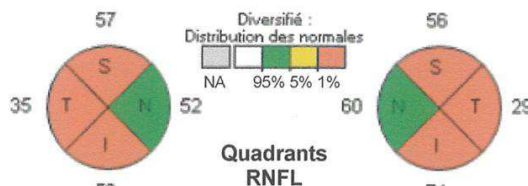
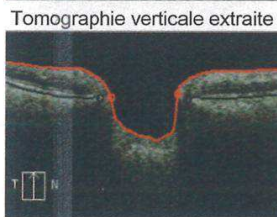
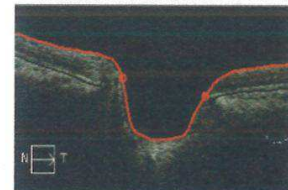
	OD	OS
Épaisseur moyenne de la RNFL	49 µm	54 µm
Symétrie RNFL	57%	
Aire de l'ANR	0.47 mm ²	0.63 mm ²
Aire du disque	1.43 mm ²	1.86 mm ²
Rapport C/D moyen	0.83	0.82
Rapport C/D vertical	0.77	0.86
Volume de l'excavation	0.477 mm ³	0.677 mm ³



Centre du disque(-0.06,0.06)mm
Tomographie horizontale extraite



Centre du disque(0.03,0.09)mm
Tomographie horizontale extraite



Commentaires

Signature du médecin

Unit 1
SW Ver: 6.0.2.81
Copyright 2012
Carl Zeiss Meditec, Inc
All Rights Reserved

Page 1 sur 1

Figure 31 : Examen OCT-SD d'un patient atteint de glaucome de l'étude ENVOL (CHU de bordeaux, service d'ophtalmologie, OCT Cirrus, Carl Zeiss Meditec®)

A la différence de l'évaluation du cup/disc, qui repose sur une interprétation humaine, le SD OCT permet une mesure quantitative objective et très reproductible de l'état du nerf optique (68,69). En effet, les mesures réalisées en OCT sont très précises, la précision étant de l'ordre de 2 μ m. Il est cependant important de souligner que les images obtenues ne sont pas des photographies, mais des images issues d'une transformation mathématique.

L'appareil donne des références pour déterminer la normalité des mesures du RNFL. Les valeurs du RNFL bénéficient d'un code couleur selon que l'épaisseur de la couche des fibres optiques se trouve entre 5 et 95% de la distribution normale (vert), 1 et 5% (jaune) ou 0 à 1% (rouge) de la distribution normale.

2) Champ visuel automatisé 30°

Le patient fixe un point lumineux central et doit appuyer sur un bouton lorsqu'il perçoit une lumière périphérique intermittente explorant toutes les régions du champ visuel. Pour chaque point, on détermine le seuil d'intensité de perception lumineuse. Lorsque ce seuil n'est pas détecté, il est nommé scotome. L'échelle des gris permet une lecture rapide du champ visuel puisque les zones sombres indiquent des forts déficits. Le graphique de valeur des seuils montre que plus la valeur est élevée, meilleure est la sensibilité.

Les probabilités indiquées signifient par exemple pour $p < 0,05$ que moins de 5% de la population normale présente un tel déficit. Enfin, le schéma des probabilités corrigées permet de ne tenir compte que des déficits localisés.

Plusieurs indices permettent de résumer les déficits du champ visuel. L'un des plus classiques est le déficit moyen (Déviation moyenne ou MD) qui correspond à la mesure de la perte globale du champ visuel. Il s'agit du déficit moyen de sensibilité calculé sur l'ensemble du champ visuel et corrigé pour l'âge. Cet indice augmente lorsque le glaucome s'aggrave. La zone de tolérance est de -2 à +2 dB.

La sensibilité moyenne (ou MS) correspond à la moyenne des sensibilités lumineuses des différents points testés. La variance de perte (loss variation ou LV) est perturbé en cas de déficit localisé. Plus le LV est élevé, plus le déficit est important. Ces 2 indices sont de moins bons indicateurs de la sévérité de la pathologie que le déficit moyen (Figures 32 et 33).

Nom: XXXXXXXXXX Oeil / Pupille[mm]: **Droit(OD) / 6.6**
 Prénom: XXXXXXXXXX Date / Heure: 10/05/2013 10:06
 ID #: XXXXXXXXXX Durée d'examen: 5: 1
 Date de naissance: 13/12/1951 Programme / Code: dG2 / 0
 Age: 61 # étapes / Phases: 4 / 1
 Sexe: masculin Stratégie / Méthode: Dynamique / Normale
 Refr. S / C / A: +3 / / Taille du stimulus / Durée: III / 100 ms
 Acuité visuelle: Luminance de fond: 4 asb
 Tension oculaire: # Questions / Répétitions: 143 / 0
 Diagnostique: # Questions pièges: pos 0 / 7, neg 0 / 8
 Fichier des données: \\chu03nasbur3\Octopus\ExDat\ray.PVD

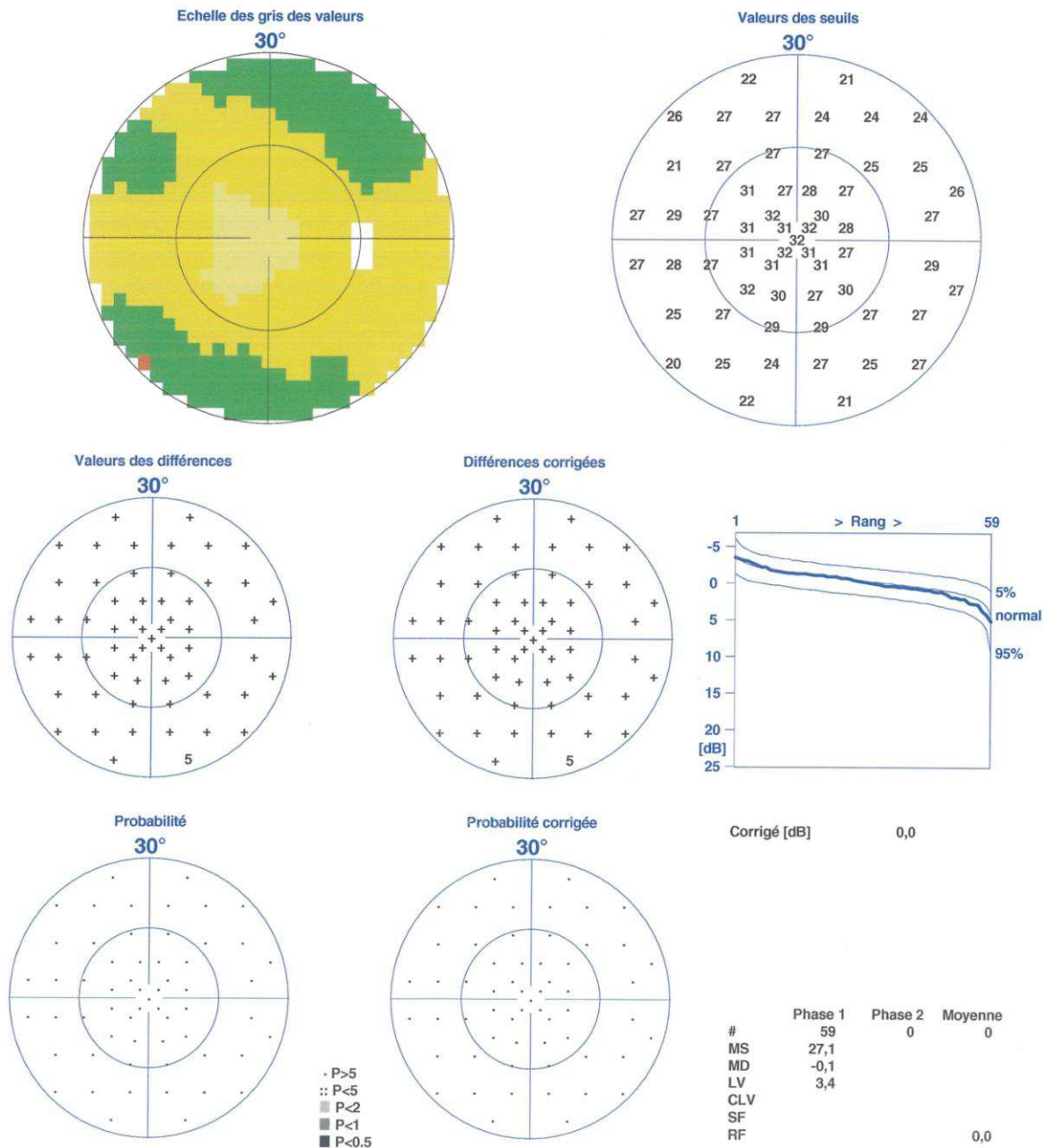


Figure 32 : Examen du champ visuel chez un patient témoin de l'étude ENVOL (CHU de bordeaux, service d'ophtalmologie, Octopus, Haag-Streit®)

Nom:	██████████	Oeil / Pupille[mm]:	Gauche(OS) /
Prénom:	██████████	Date / Heure:	21/09/2012 14:03
ID #:	05391491	Durée d'examen:	5:56
Date de naissance:	16/01/1958	Programme / Code:	dG2 / 0
Age:	54	# étapes / Phases:	4 / 1
Sexe:	masculin	Stratégie / Méthode:	Dynamique / Normale
Refr. S / C / A:	+2 / -1 / 90	Taille du stimulus / Durée:	III / 100 ms
Acuité visuelle:		Luminance de fond:	4 asb
Tension oculaire:		# Questions / Répétitions:	162 / 1
Diagnostic:		# Questions pièges:	pos 0 / 8, neg 1 / 9
Fichier des données:		D:\Octopus\ExDat\d.pvd	

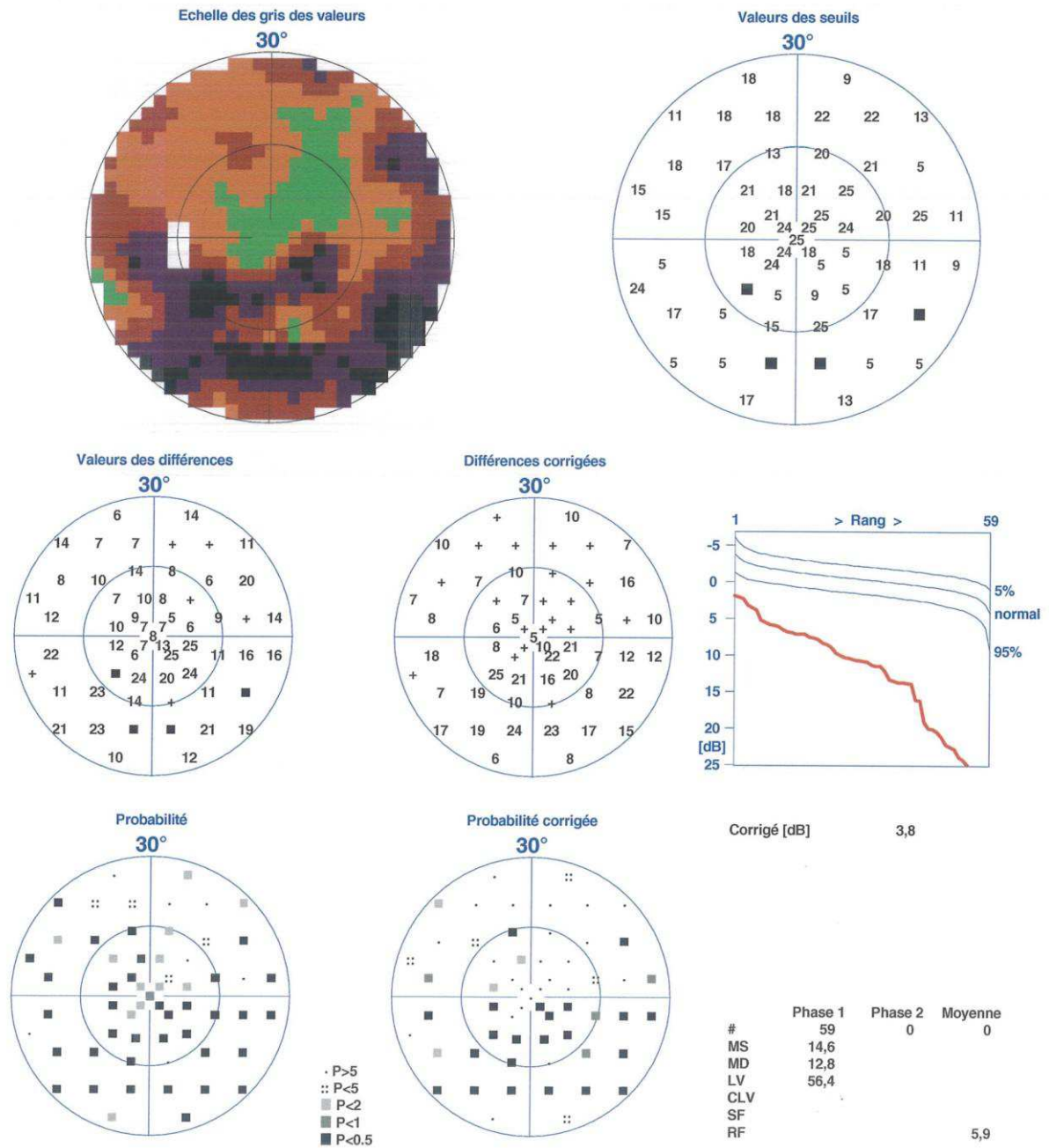


Figure 33 : Examen du champ visuel chez un cas de glaucome de l'étude ENVOL (CHU de bordeaux, service d'ophtalmologie, Octopus, Haag-Streit®)

ANNEXE 4: PRINCIPES DE L'IRM 3 TESLAS

L'IRM repose sur les propriétés électromagnétiques des noyaux hydrogènes présents dans les molécules d'eau (H_2O), composant principal de notre corps.

Les noyaux qui possèdent un nombre impair de nucléons ont un moment cinétique non nul appelé spin. Ces noyaux se comportent dans un champ magnétique comme des aimants. Parmi les noyaux à nombre impair de nucléons il existe le noyau d'hydrogène présent en grande quantité dans le corps humain.

Dans un champ magnétique le spin effectue un mouvement de rotation autour de l'axe de ce champ magnétique. La fréquence de ce mouvement est caractéristique, elle est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique.

L'originalité de l'IRM consiste à mesurer les paramètres qui caractérisent le retour à l'équilibre des protons préalablement soumis à un champ magnétique de base (B_0), puis déplacés par une stimulation électromagnétique de courte durée (B_1). L'efficacité de la stimulation est assurée par l'utilisation d'un phénomène physique : la résonance. Le retour à l'équilibre, ou relaxation, s'accompagne de l'émission d'une onde électromagnétique, qui constitue le signal de résonance magnétique. Ce signal est recueilli, localisé, puis traité informatiquement pour créer une image.

On distingue les techniques d'imagerie anatomique (dite aussi structurelle) et fonctionnelle. L'imagerie anatomique (pondérée en T1, T2 ou densité de protons) cherche à identifier, localiser et mesurer les différentes parties de l'anatomie du système nerveux central. Dans la pratique médicale clinique, elle permet d'identifier la localisation et l'extension d'une lésion cérébrale ou des modifications structurelles (vieillesse, neuro-dégénérescence, etc.) dans une visée diagnostique et/ou d'intervention chirurgicale.

L'imagerie fonctionnelle apporte des renseignements complémentaires sur l'intégrité du tissu (pondération en diffusion), la concentration des métabolites présents dans le cerveau (spectroIRM) ou l'activité neuronale (IRM fonctionnelle méthode BOLD).

L'IRM 3 Teslas représente une technique de pointe pour l'étude de l'intégrité des voies visuelles. Elle permet d'augmenter le rapport signal sur bruit d'un facteur 2 par rapport à un aimant 1,5T. Ce gain de signal peut être utilisé pour améliorer la résolution spatiale et donc d'optimiser l'analyse du volume des structures anatomiques fines telles que les voies visuelles et plus particulièrement les radiations optiques. De plus, l'IRM de diffusion permet de mesurer la vitesse et la direction

préférentielle des mouvements de l'eau, ce qui apporte des informations quantitatives très sensibles sur l'intégrité du tissu, toute altération tissulaire modifiant les propriétés de diffusion de l'eau.

C'est essentiellement la diffusion des molécules d'eau qui est observée lors de l'IRM de diffusion. En effet, les tissus biologiques ont une certaine température, ce qui induit une agitation thermique des molécules d'eau appelée alors diffusion. L'orientation de ces molécules d'eau suit le mouvement Brownien en l'absence d'obstacle ou pathologie. Au niveau de la substance blanche, la direction préférentielle de la diffusion se fait le long des axones qui sont organisés de manière parallèle.

Le principe de diffusion est donc fondé sur le mouvement aléatoire des molécules d'eau qui dépend des contraintes imposées par les tissus du système nerveux central. Ainsi l'eau diffusera plutôt le long de la direction du réseau de l'axone que perpendiculaire à lui. La mesure de la diffusion anisotrope de l'eau est la base de l'imagerie par diffusion (Figure 34).

L'IRM de diffusion permet de mesurer la direction de la diffusion des molécules dans le cerveau humain. La myéline imposant une diffusion dans une direction spécifique – celle des fibres – la diffusion des molécules d'eau est fortement anisotrope. Une désorganisation des fibres s'accompagne d'une diminution de ce trajet le long des fibres, la diffusion des molécules d'eau devenant ainsi isotrope. Les différents paramètres de l'IRM de diffusion (FA fractional anisotropy, la diffusivité radiale λ_{\perp} , la diffusivité axiale $\lambda_{//}$, la diffusivité moyenne) constituent des marqueurs indirects de l'altération de la microstructure.

La fraction d'anisotropie (ou fractional anisotropy en anglais, FA) évalue alors la fraction de la norme du tenseur attribuée à la diffusion isotrope et permet la détection et le suivi de certaines anomalies engendrant des modifications de la diffusion des particules d'eau dans les tissus. La Fraction d'Anisotropie est une mesure quantitative de l'intégrité microstructurale de la substance blanche. Elle varie de 0 (diffusion isotrope) à 1 (diffusion anisotrope) (Figure 1).

La diffusivité axiale correspond au mouvement parallèle aux fibres optiques des molécules d'eau alors que la diffusivité radiale décrit ce mouvement de façon perpendiculaire aux fibres. La fraction d'anisotropie représente le ratio entre les

diffusivités axiale et radiale. La diffusivité moyenne correspond à la moyenne entre la diffusivité axiale et la radiale.

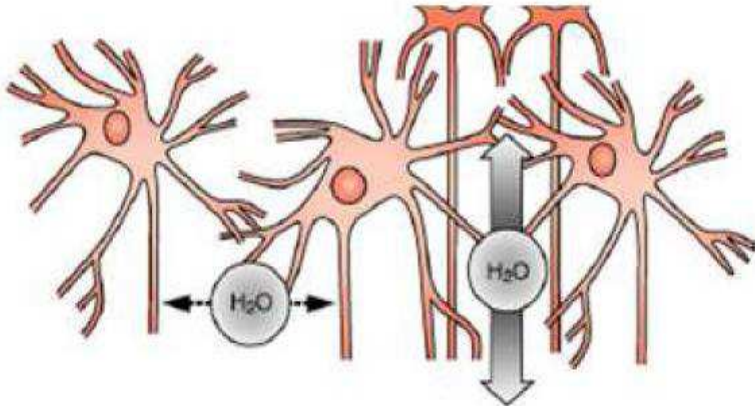


Figure 34 : Tenseur de diffusion et Fraction d'Anisotropie (Cours de Master 1 Imagerie Médicale, Bordeaux)

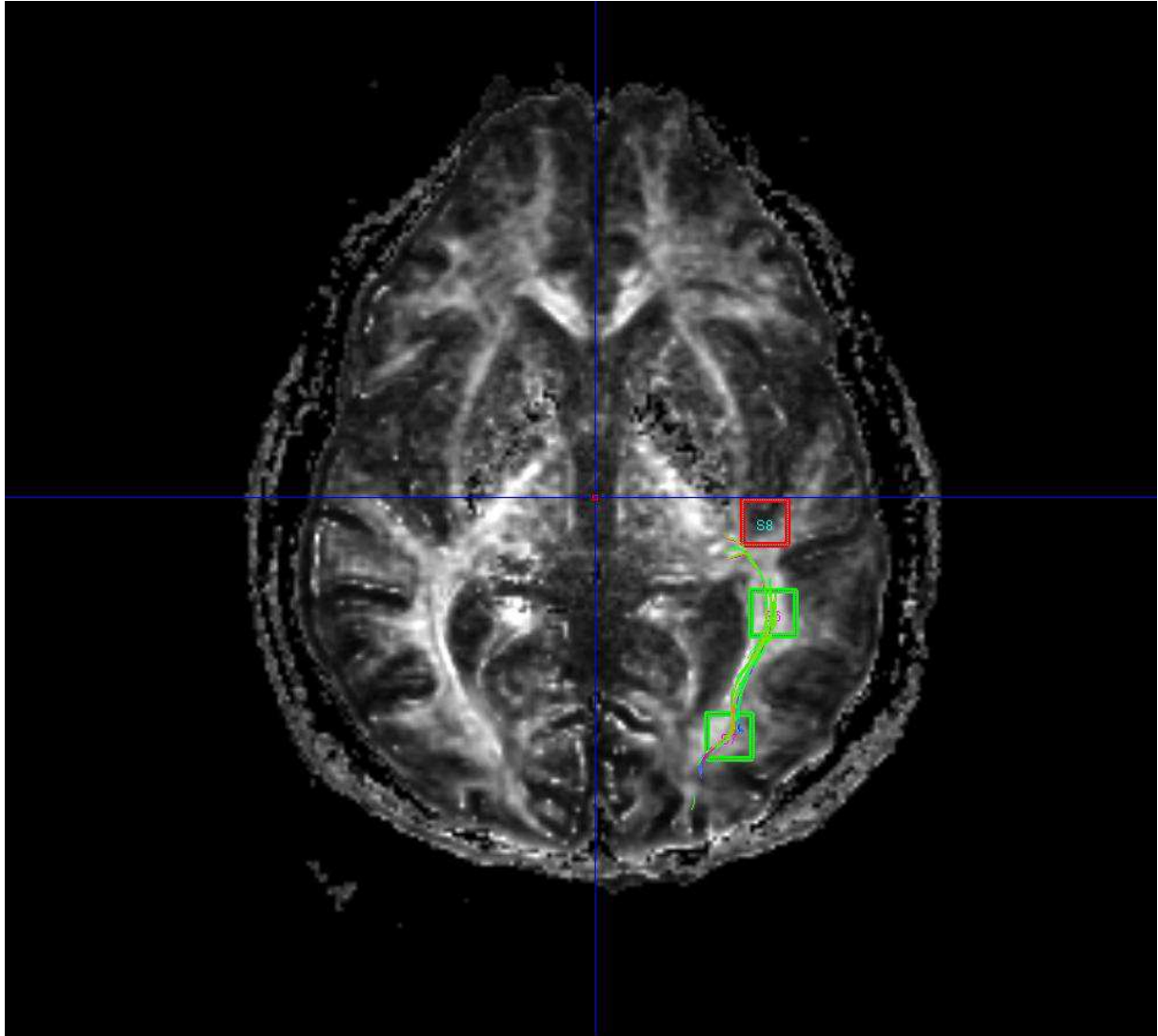


Figure 1 : Reconstruction des radiations optiques et mesure de la fraction d'anisotropie par le logiciel Olea® (CHU de Bordeaux, service de neuroimagerie)

L'analyse des paramètres de diffusion par la méthode TBSS permet de localiser les régions du cerveau qui ont des valeurs de diffusion significativement différentes entre deux populations. Schématiquement, l'analyse consiste à normaliser tous les individus (du groupe A et du groupe B) dans un référentiel commun puis à effectuer des comparaisons voxel à voxel pour localiser les régions qui diffèrent de façon significative entre les deux populations. Par rapport à l'analyse par région d'intérêt, cette approche présente l'avantage de ne pas nécessiter d'a priori sur la localisation potentielle des différences entre deux groupes.

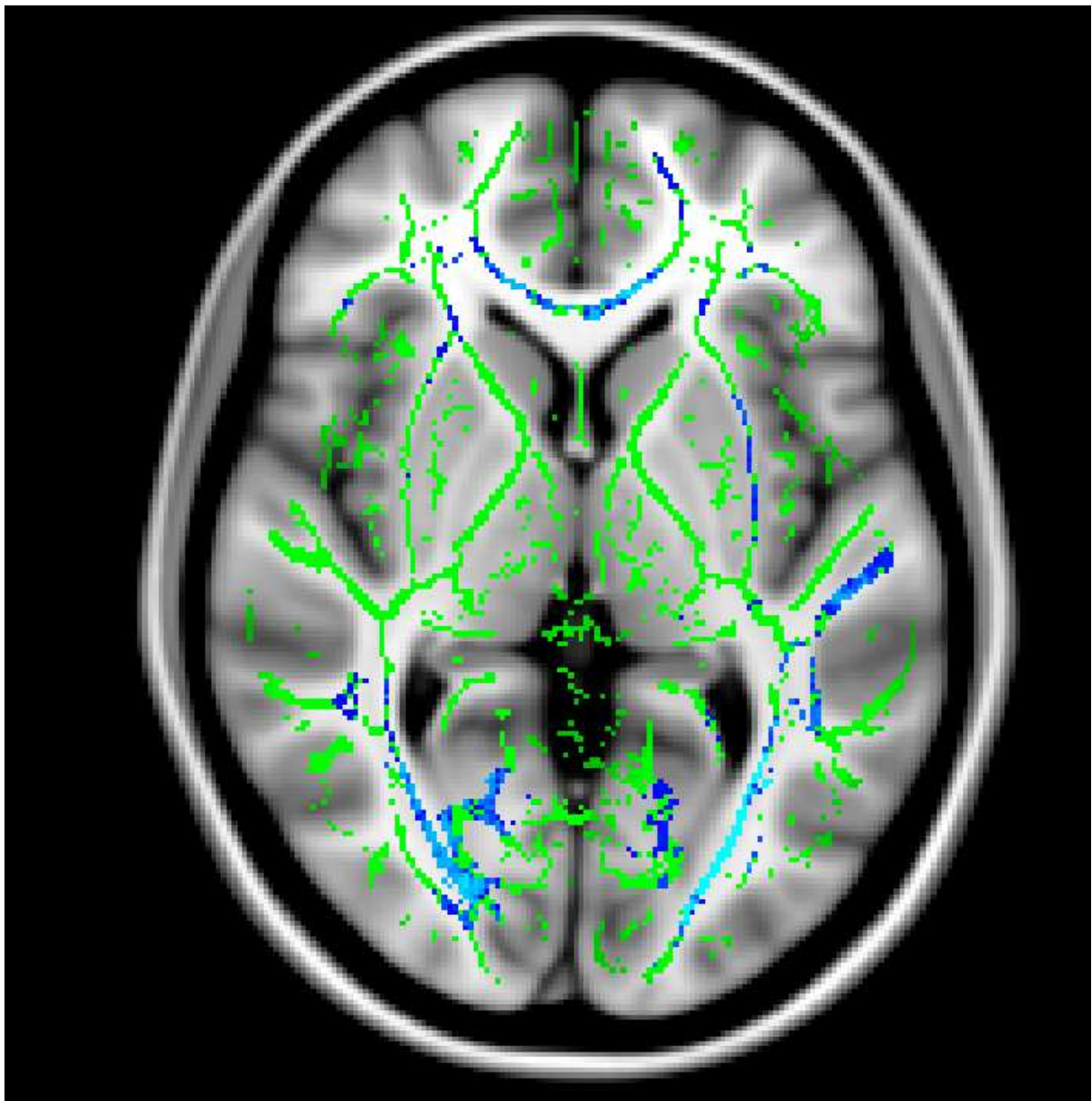


Figure 35 : Analyse TBSS® de l'anisotropie (CHU de bordeaux, service de neuroimagerie)

L'analyse par VBM (Voxel Based Morphometry) consiste à faire la comparaison de volume ou densité de substance grise entre des groupes de sujets (Figures 36 et 37). C'est donc l'équivalent pour l'atrophie de l'analyse TBSS pour la diffusion. Cette comparaison se fait sur le cerveau entier et est indépendante de la subjectivité du neuroradiologue. Cette analyse est fragmentée en 4 étapes :

- La normalisation qui corrige la forme globale du cerveau
- La segmentation qui consiste à assigner chaque voxel du cerveau à une classe (substance grise/ substance blanche/ liquide céphalorachidien)
- Le lissage qui permet de normaliser les données
- L'analyse statistique par tests de Student, régression linéaire, ANOVA

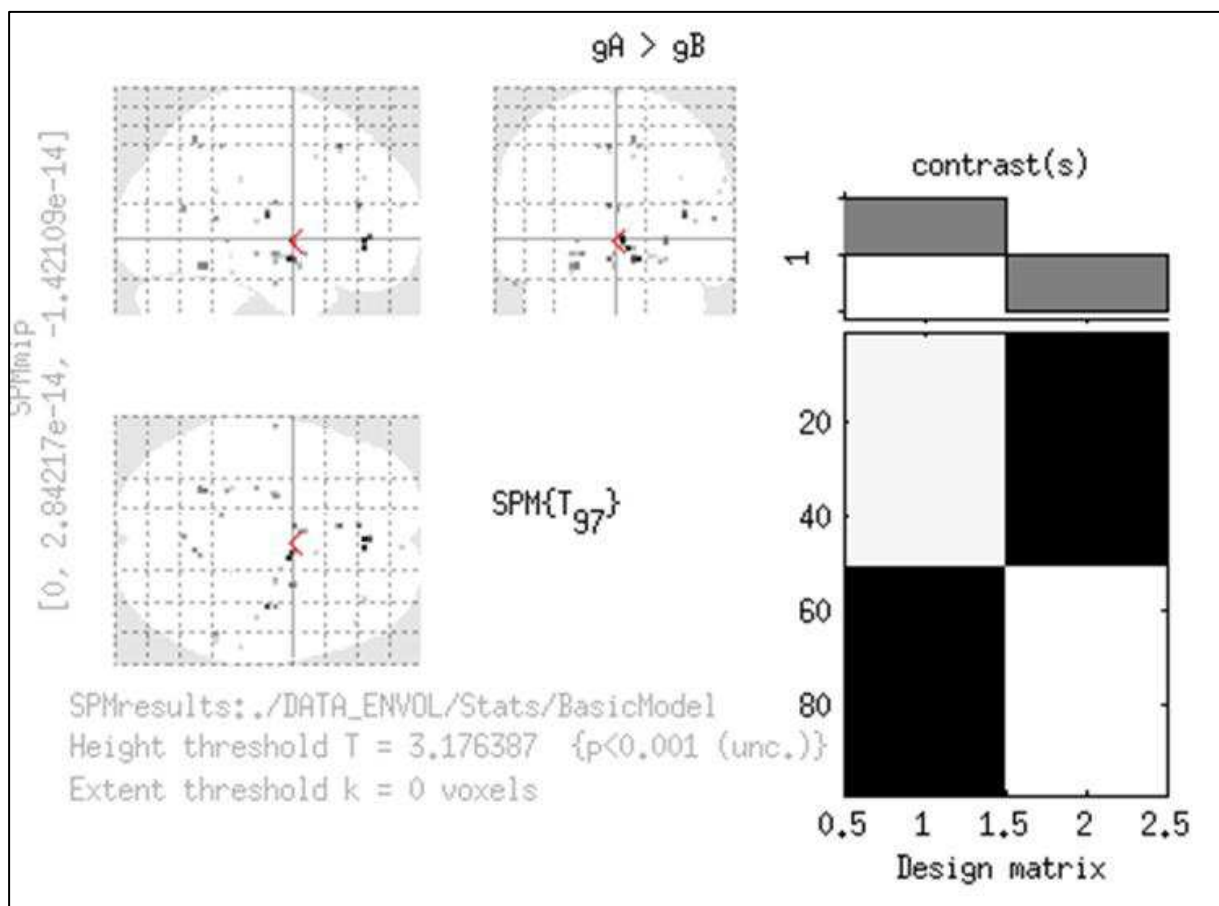


Figure 36 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (1)

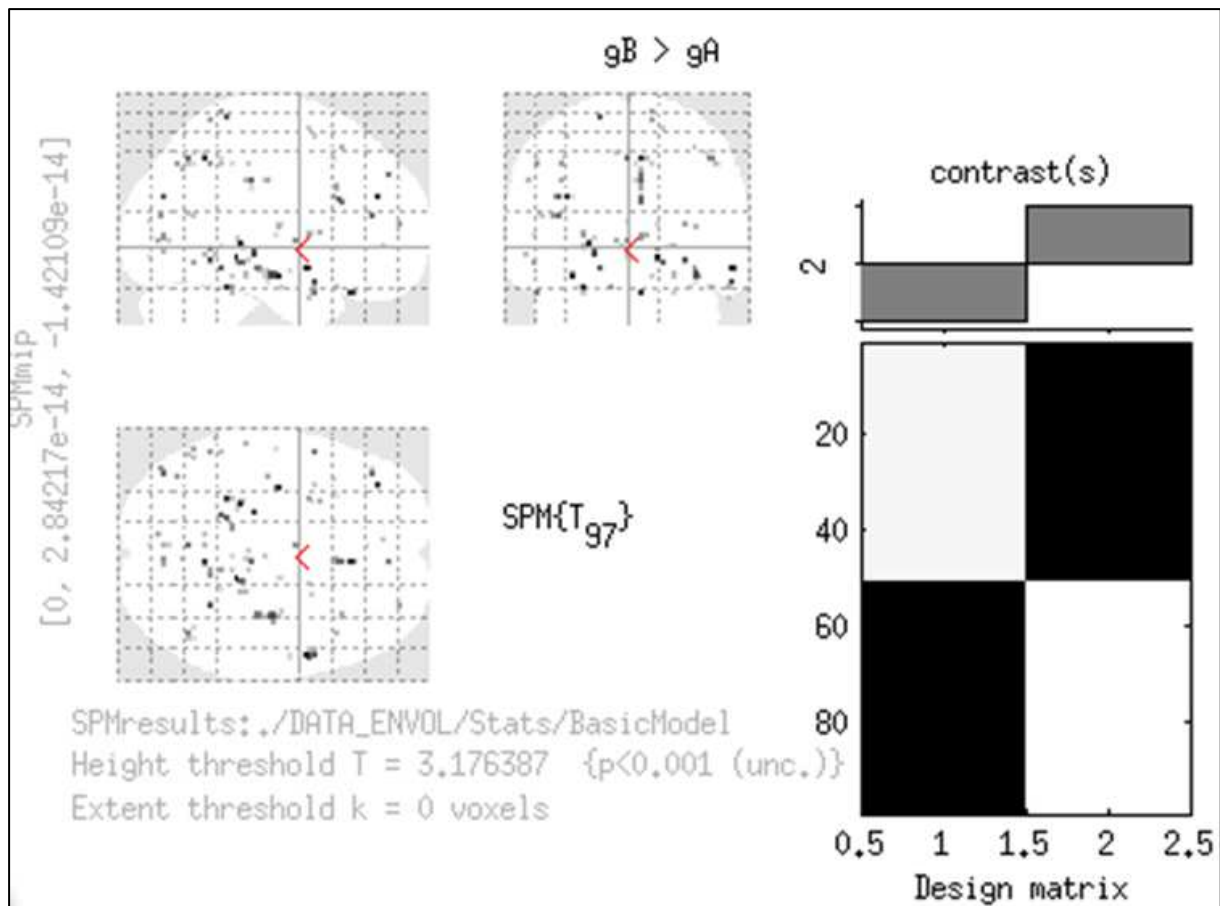


Figure 37 : Résultat de l'Analyse en VBM des Volumes Entre Cas et Témoins (2)

Les examens en IRM 3T réalisés dans le cadre de la présente étude permettent donc d'évaluer de manière précise et reproductible, à la fois le volume des voies visuelles (notamment les Corps Genouillés Latéraux mais aussi le cortex visuel), et leur intégrité structurelle (grâce à l'IRM de diffusion). Ils permettent également d'évaluer des paramètres relatifs à l'atteinte micro-vasculaire (en anglais small vessel disease) cérébrale (notamment hypersignaux de la substance blanche et micro-hémorragies) et de rechercher des signes de pathologie neurodégénérative type Alzheimer (diminution du volume hippocampique).

ANNEXE 5

Tableau 6 : Association (régression linéaire mixte) des Fractions d'Anisotropies homo et controlatérales avec les paramètres de sévérité du glaucome chez les témoins (variation d'un écart-type de Fraction d'Anisotropie pour un écart-type des paramètres de sévérité)

Caractéristiques	FA homolatérale (béta) (n=96)	IC 95%	Valeur p*	FA controlatérale (béta) (n=96)	IC 95%	Valeur p*
Déviatiion Moyenne	0,06 (0,41)	[-0,76;-0,87]	0,89	0,41 (0,40)	[-1,21; 0,38]	0,30
Excavation du nerf optique (c/d)						
Au fond d'oeil	-0,16 (0,19)	[-0,54; 0,22]	0,40	-0,25 (0,17)	[-0,61; 0,10]	0,16
Au rétinophoto	-0,26 (0,22)	[-0,70;-0,17]	0,23	-0,17 (0,21)	[-0,60; 0,25]	0,42
RNFL	0,03 (0,17)	[-0,32; 0,38]	0,87	0,15 (0,17)	[-0,19; 0,50]	0,36

FA: Fraction d'Anisotropie
 IC 95%: Interval de confiance à 95%
 RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer à l'OCT-SD

ANNEXE 6: ETUDE DE LA FRACTION D'ANISOTROPIE EN IRM 1.5T

Etude	Nombre de patients	Appariement	Âge	Type d'étude	Diagnostic glaucome	Région étudiée	Résultats	P value	Corrélation à la sévérité
Murai et al. 2013	29 GPAO 19 témoins		GPAO : 59 +/- 13,8 Témoins : 56,5 +/- 14	Cas-témoins	CV30°	RO	FA plus basse chez GPAO que chez témoins au niveau des RO	<0,0005	Corrélation entre mean deviation de l'hémi champ visuel et FA (Exemple :Champ visuel gauche et RO antérieure droite (r=0,46 ; p=0,013))
Zhang et al. 2012	30 GPN 30 témoins	Âge	GPN: 54,8 +/- 11,9 Témoins: 53,9 +/- 11,2	Cas-témoins	OCT Spectralis CV sita fast CDR	NO LGN chiasma	FA du NO est plus basse chez GPN que chez témoins MD plus haute chez GPN que chez témoins RD plus haute chez GPN que chez témoins AD plus haute chez GPN que chez témoins	<0,001 <0,001 <0,001 <0,009	FA du NO corrélée positivement avec mean deviation du CV MD du NO corrélée négativement avec mean deviation du CV
Zikou et al. 2011	18 GPAO 18 témoins	Âge et Sexe	GPAO: 57,05 +/- 11,38	Cas-témoins	PIO CDR CV30° OCT Stratus	cortex visuel	FA plus basse chez GPAO que témoins au niveau: fascicules, putamen, noyau caudé, capsule interne et hémisphère gauche	<0,05	

ANNEXE 7: ETUDE DES VOLUMES EN IRM 1.5T

Etude	Nombre de patients	Appariement	Age	Type d'étude	Diagnostic glaucome	région étudiée	Résultats	P value	Corrélation à la sévérité
Zhang et al. 2012	30 GPN 30 témoins	Âge	GPN: 54,8 +/- 11,9 témoins: 53,9 +/- 11,2	Cas-témoins	OCT Spectralis CV sita fast CDR		Diamètre NO, hauteur chiasma et volume LGN sont plus petits chez GPN que chez témoins	<0,001	Corrélation de ces paramètres avec le RNFL et le CV
Zikou et al. 2011	18 GPAO 18 témoins	Âge et sexe	GPAO: 57,05 +/- 11,38	Cas-témoins	PIO CDR CV30° OCT Stratus	Cortex visuel	Diminution des volumes chez GPAO par rapport aux témoins au niveau: portion intracrânienne du NO, chiasma, LGN gauche et cortex visuel gauche	<0,05	
Gupta et al. 2008	10 GPAO 8 témoins	Âge	GPAO: 63,1 +/- 7,7 témoins: 58,6 +/- 10,0	Cas-témoins	CDR CV30°	LGN	Diminution de hauteur des LGN droit + gauche chez GPAO par rapport aux témoins	<0,05	

ANNEXE 8: ETUDE DE LA FRACTION D'ANISOTROPIE EN IRM 3T

Etude	Nombre de patients	Appariement	Age	Type d'étude	Diagnostic glaucome	Région étudiée	Résultats	P value	Corrélation sévérité
Lu et al.(16) 2013	15 glaucomes 15 témoins			Cas-témoins		Cortex visuel	FA plus basse chez glaucomateux que dans groupe témoin (analyse TBSS)	< 0,05	
Chen et al. 2013	25 POAG	Âge et sexe	POAG : 34,5 (21-54)	Cas-témoins	Gonioscopie CDR CV30° RNFL stratus	Bandelettes optiques Radiations optiques	FA diminuée chez GPAO vs témoins pour bandelettes optiques et RO (analyse TBSS)	<0,001	Pour BO : FA et MD corrélés à la sévérité
	24 témoins		Témoins : 33,6 (21-55)				MD élevée chez GPAO vs témoins pour BO et RO	<0,05	Pour RO : FA corrélée à sévérité maladie
Bolacchi et al. 2012	24 POAG	Âge et sexe		Cas-témoins	PIO CDR CV30°	NO	FA décroît quel que soit le site du nerf optique étudié MD permet de détecter les stades précoces		
	15 témoins								
Engelhorn et al. 2012	20 GPAO	Âge		Cas-témoins	HRT FDT PIO CDR	NO RO LGN chiasma	FA plus basse chez GPAO que témoins pour NO et RO	<0,05	Corrélation entre la FA et l'âge chez les témoins corrélation entre la FA et le FDT chez GPAO (r>0,81)
	22 témoins								
Engelhorn et al. 2012	20 GPAO	Âge		Cas-témoins	HRT FDT CV30° CDR PIO	NO	bonne reproductibilité des mesures de la FA et MD entre 2 neuroradiologues		Corrélation positive entre RD et âge chez les témoins (r=0,71)
						RO après LGN			Corrélation négative entre âge et FA chez les cas et les témoins (r= 0,78)
	20 témoins					RO au niveau de la corne postérieure ventriculaire	FA plus basse chez GPAO que chez témoins pour chaque région d'intérêt	<0,05	Corrélation positive chez GPAO entre RD et CDR au niveau du NO et RO Corrélation positive chez GPAO entre RD et FDT au niveau du NO et RO
						RO juste avant l'aire corticale	RD augmente chez les cas par rapport aux témoins	<0,05	Corrélation négative chez GPAO entre FA et CDR au niveau du NO et RO Corrélation négative chez GPAO entre FA et FDT au niveau du NO et RO

Etude	Nombre de patients	Appariement	Age	Type d'étude	Diagnostic glaucome	Région étudiée	Résultats	P value	Corrélation sévérité
El Rafei et al. 2011	7 GPAO	Âge	GCAO: 62,8 +/- 13,8	Cas-témoins	PIO gonioscopie CDR CV30°	RO	Diminution de la FA chez GCAO versus témoins		
	6 GPN		témoins: 64,7 +/- 11,5				Augmentation RD et MD chez cas par rapport aux témoins		
	10 témoins								
Garaci et al. 2009	16 GPAO	Age et sexe	GPAO: 63 (53-71)	Cas-témoins	CDR CV30°	NO RO	FA plus basse chez cas que chez témoins pour tous les stades de sévérité sauf stade 0 selon la classification de Hoddapp pour NO et RO	<0,05	FA moyenne corrélée négativement avec le degré de sévérité du glaucome selon la classification de Hoddapp pour le NO
	10 témoins		témoins: 60 (53-71)				MD plus haute chez les cas que chez les témoins au niveau des RO	<0,05	
Dai et al. 2012	25 GPAO	Âge et sexe	GPAO: 34,5 +/- 10,5	Cas-témoins	PIO CV30° CDR gonioscopie	voies visuelles	FA moyenne du chiasma et des RO est plus basse chez GPAO que témoins	<0,001	FA du chiasma corrélée négativement avec sévérité glaucome
	25 témoins		témoins: 35,3 +/- 11,2				RD des RO est plus haute chez glaucomateux que chez témoins	<0,001	RD des RO corrélée positivement avec sévérité glaucome
							pas de différence de MD et AD entre les 2 groupes		Pas de corrélation entre FA et âge
Wang et al. 2013	23 GCFA	Âge et sexe	GCAF: 54 (43-72)	Cas-témoins	PIO CDR CV30° gonioscopie écho modes A et B OCT Optovue Spectral Domain	NO	FA, RD et AD sont plus basses chez GCFA que chez témoins	<0,05	Corrélation entre FA, MD, RD, AD et RNFL
	20 témoins		témoins: 50 (39-70)				MD est plus haute chez GCFA que chez témoins	<0,05	Corrélation entre FA, RD et sévérité du glaucome au CV30° Pas de corrélation entre MD, AD et sévérité du glaucome au CV30°

Etude	Nombre de patients	Appariement	Age	Type d'étude	Diagnostic glaucome	Région étudiée	Résultats	P value	Corrélation sévérité	
Nucci et al. 2014	24 GPAO	Âge et sexe	GPAO: 60 (43-73)	Cas-témoins	gonioscopie CV30° CDR GDx HRT OCT stratus	NO			Corrélation entre FA et CDR	
	12 témoins								MD présente une forte corrélation avec CDR du HRT, RNFL de l'OCT et NFI du GDx	
Michelson et al. 2012	13 GPN		57,6 +/- 12,5	Cas-témoins	HRT C30° FDT CDR courbe de PIO sur 24h	RO			FA corrélée aux paramètres du HRT et du FDT	
	13 GPAO								RD corrélée avec paramètres du FDT et du HRT	
	7 témoins									
Chang 2013	27 GPAO		GPAO: 59,3 +/- 10,3	Cas-témoins	HRT	NO		<0,05	MD, RD et AD sont plus hautes chez glaucomateux que chez témoins	
	12 témoins		témoins: 58,4 +/- 12,5						FA est plus basse chez glaucomateux que chez témoins	<0,05
			Pas de différence de DTI entre chaque stade de gravité du glaucome au champ visuel							FA diminue en fonction stade de sévérité du glaucome

ANNEXE 9: ETUDE DES VOLUMES EN IRM 3T

Etude	Nombre de patients	Appariement	Age	Type d'étude	Diagnostic glaucome	Région étudiée	Résultats	P value	Corrélation sévérité
Chen et al. 2013	23 GPAO	Âge et sexe	Glaucomeux : 35,2	Cas-témoins	CDR CV 30°	CGL	Diminution bilatérale du volume des CGL	< 0,001	Hauteur des LGN corrélée
	23 témoins		Témoins : 35,1						
Dai et al. 2011	26 GPAO	Âge	GPAO: 35,4	Cas-témoins	Gonioscopie CDR CV30° PIO	CGL	Taille et volume des CGL plus petits chez cas que chez témoins	<0,05	Taille et volume des CGL droit + gauche sont corrélés à la sévérité de la maladie selon la classification de Hodapp-Parish-Anderson
	26 témoins		Témoins: 34,5						
Engelhorn et al. 2010	22 GPAO 22 témoins	Âge				RO	Atrophie des RO chez cas comparés aux témoins	<0,05	Corrélation entre atrophie des RO et âge chez les témoins
Lagreze et al. 2009	9 témoins				CV30° Gdx OCT Stratus	Voies visuelles			5mm derrière l'œil, pas de corrélation entre le diamètre du NO et les examens complémentaires
	16 patients précampimétriques								10mm derrière l'œil, corrélation significative (r=0,57, P<0,05) entre diamètre NO et examens complémentaires
	11 patients avec une mean deviation du CV30° <10dB								
	11 patients avec mean deviation du CV30° > 10dB								15mm derrière l'œil, corrélation entre le diamètre du NO et le RNFL (r=0,80, p<0,05)

Etude	Nombre de patients	Appariement	Age	Type d'étude	Diagnostic glaucome	Région étudiée	Résultats	P value	Corrélation sévérité
Li et al. 2012	30 GPAO	Âge, éducation et sexe	GPAO: 50 (23-65)	Cas-témoins	CV30° PIO	Cerveau	Diminution de volume de régions de SG chez les glaucomateux p/r témoins	<0,05	certaines régions présentent une corrélation à la Mean Deviation du CV30° et à la durée d'évolution du glaucome
	30 témoins								
Williams et al. 2013	15 GPAO	Âge, race et sexe	GPAO: 66,1 (50-82)	Cas-témoins	PIO CV30° VFQ-25	93 régions du cerveau dont voies visuelles	5 régions sont plus volumineuses chez glaucomateux que chez témoins: gyrus occipitaux droit et gauche, gyrus occipital central droit, gyrus temporal inférieur droit, substance blanche lobe occipital droit	<0,05	diminution des volumes corrélée à la sévérité de la maladie
	15 témoins		Témoins: 65,6 (49-81)						
Chen et al. 2013	15 GPAO	Âge et sexe	GPAO: 43,4 +/- 4,1	Cas-témoins	PIO CDR gonioscopie CV30° OCT Spectralis	Cerveau chiasma NO	Modifications de volume de certaines régions du cerveau chez GPAO versus témoins	<0,05	
	15 témoins		Témoins: 43,9 +/- 3,8						

ANNEXE 10: ETUDE DES VOIES VISUELLES EN IRM

Etude	IRM / séquences	Nombre de patients	Appariement	Age	Type	Diagnostic glaucome	Région étudiée	Résultats	P value	Corrélation sévérité
Zhang et al. 2013		20 glaucomes 20 témoins	Âge et sexe	Glaucome : 45 ans Témoins : 45 ans	Cas-témoins		Aires géniculocalarines Aires striées	Pas de différence entre cas et témoins pour les séquences T1 et T2 Différence significative entre les 2 groupes pour la concentration de métabolites		
Duncan et al. 2012	IRM 3T séquences anatomiques, BOLD et ASL	10 GPAO				SAP SWAP FDT				Flux sanguin cérébral est corrélé aux déficits du CV corrélation entre les mesures du fMRI et la fonction visuelle au SAP (r=0,49), SWAP (r=0,63) et FDT (r=0,43)
Engelhorn et al. 2010	IRM 3T	50 glaucomateux 50 témoins				CDR FDT	RO	Microangiopathie et raréfaction des RO est plus fréquente chez les cas que chez les témoins	<0,05	Corrélation entre présence/absence de la raréfaction des RO, le degré de microangiopathie et le stade de sévérité d'atrophie du NO
Qing et al. 2010	fMRI séquence BOLD	6 GPAO		GPAO: 49,5	étude observationnelle	CV30° asymétrique gonioscopie CDR HRT OCT Gdx	cortex visuel	Diminution du BOLD au niveau du cortex visuel primaire		Corrélation négative entre le BOLD et le pattern standard deviation du CV30°
Hui et al. 2007	IRM 7T				étude expérimentale sur rats		NO	RD augmente après induction HTO FA diminue après induction HTO pas de modification d'AD après induction HTO		
Dai et al. 2013	3D MRI BOLD	22GPAO 22 témoins	Âge et sexe	GPAO: 25 (21-54) Témoins: 36 (21-55)	Cas-témoins	PIO CDR gonioscopie CV30°		Diminution de la connectivité fonctionnelle chez GPAO entre le cortex visuel primaire et les aires visuelles		

Etude	IRM / séquences	Nombre de patients	Appariement	Age	Type	Diagnostic glaucome	Région étudiée	Résultats	P value	Corrélation sévérité
Boucard et al. 2009	IRM 3T	8 GPAO 9 DMLA 12 témoins	Âge	GPAO: 72 (61-85) DMLA:73 (51-82) témoins: 66 (60-82)	Cas-témoins		Substance grise	Diminution de la substance grise chez DMLA et GCAO par rapport aux témoins au niveau des projections des zones de rétine lésées. Une déprivation corticale de long terme due à des lésions rétinienne est associée à une dégénérescence neuronale du cortex visuel selon la rétentionotopie		
Kitsos et al. 2009	IRM 1,5T MTR	26 GPAO	Âge et sexe	GPAO: 67,4 +/- 8,6	Cas-témoins	PIO CDR gonioscopie CV30°	NO cerveau	Surface du nerf optique est plus petite chez GPAO que témoins		
		26 témoins						MTR du chiasma, CGM et CWM sont plus bas chez GPAO que témoins		

ANNEXE 11: GLAUCOME ET MALADIES NEURODEGENERATIVES

Etude	Type de patients	Appariement	Age	Résultats	P value	Corrélation sévérité	P value
Inoue et al. 2013	GPAO	Âge et sexe		taux d'ApoAI GPAO > taux d'ApoAI patients cataracte	<0,001	corrélation positive entre la mean deviation du CV30° et le taux d'ApoAI	=0,026
				taux ApoCIII GPAO > taux ApoCIII patients cataracte	=0,036	corrélation positive entre la mean deviation du CV30° et le taux d'ApoE	=0,012
				taux ApoE GPAO > taux ApoE patients cataracte	<0,001	corrélation positive entre la mean deviation du CV30° et le taux de TTR	=0,008
	PEX			taux TTR GPAO > taux TTR patients cataracte	<0,001	corrélation positive entre la mean deviation du CV30° et du taux de facteur H	=0,027
				taux α2M GPAO > taux α2M patients cataracte	<0,001	pas de corrélation entre la PIO et ces marqueurs	
				taux d'ApoAI PEX > taux d'ApoAI patients cataracte	=0,003		
	Patients opérés de cataracte			taux ApoCIII PEX > taux ApoCIII patients cataracte	=0,009		
				taux ApoE PEX > taux ApoE patients cataracte	<0,001		
				taux TTR PEX > taux TTR PEX patients cataracte	<0,001		
				taux α2M PEX > taux α2M PEX patients cataracte	<0,001		
Bach-Holm et al. 2012	GPN		GPN: 64 +/-7	pas d'apparition de maladie d'Alzheimer pendant un suivi de 12,7 ans =>GPN n'est pas associée avec le risque de démence d'Alzheimer			

Etude	Type de patients	Appariement	Age	Résultats	P value	Corrélation sévérité	P value
Tsironi et al. 2012	24 maladies de Parkinson	Âge	Parkinson: 66,6 +/- 10,2	Pas de différence entre les témoins et les parkinsoniens pour le RNFL	<0,001	Pas de corrélation entre les indices du CV30° et le MMS ou l'échelle de Hoehn et Yahr	
	24 témoins		témoins: 64,3 +/- 7,3	Mean Deviation et Pattern Standard Deviation du CV30° sont plus élevés dans le groupe maladie de Parkinson que chez les témoins Présence de déficits de type glaucomateux au Glaucoma Hemifield Test lors maladie de Parkinson			
Ou et al. 2012	63 235 GCAO suivis sur 14 ans		âgés de plus de 68 ans	Pas d'augmentation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer au sein de la population glaucomateuse sur un suivi de 14 ans			
Liu et al. 2011				Optineurine serait le facteur de risque commun entre GPN et maladie d'Alzheimer			
Janciauskiene et al. 2011	162 cataractes			mise en relief de certains peptides de la maladie d'Alzheimer au sein de l'humeur aqueuse de patients glaucomateux			
	21 cataractes + glaucome						
	31 cataractes + PEX						
	36 cataractes + DMLA						
	16 cataractes + rétinopathie diabétique						
Kessing et al. 2007	11721 GPAO			pas de prévalence plus importante de la maladie d'Alzheimer chez GPAO par rapport aux autres sujets			
	5975 GCFA						
	162640 cataractes						
	230208 avec arthrite						

Etude	Type de patients	Appariement	Age	Résultats	P value	Corrélation sévérité	P value
Bayer et al. 2002	49 patients avec maladie d'Alzheimer			24,5% de patients Alzheimer et 23,7% de patients Parkinson présentent un déficit du champ visuel ou un CDR > 0,8 contre 6,5% dans le groupe contrôle	<0,05		
	38 patients avec maladie de Parkinson						
	184 témoins						
Tamura et al. 2006	172 maladies d'Alzheimer	Âge et sexe	Alzheimer: 80,9 +/- 8,4	23,8% de GPAO dans le groupe Alzheimer vs 9,9% dans le groupe témoins	<0,05		
	176 témoins		témoins: 81,9 +/- 8,8	29,5% de porteurs de l'allèle APOEε 4 chez les Alzheimer contre 9,1% chez les témoins mais pas de différence pour la présence de cet allèle entre les GPAO Alzheimer et les Alzheimer non GPAO			
				=>la prévalence du glaucome chez Alzheimer Japonais est forte mais ce n'est pas l'allèle APOEε 4 qui serait le facteur causal			

BIBLIOGRAPHIE

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov;82(11):844–51.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):262–7.
3. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1711–20.
4. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992 Oct;99(10):1499–504.
5. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Aug;45(8):2660–5.
6. Zhang S, Wang H, Lu Q, Qing G, Wang N, Wang Y, et al. Detection of early neuron degeneration and accompanying glial responses in the visual pathway in a rat model of acute intraocular hypertension. *Brain Res.* 2009 Dec 15;1303:131–43.
7. Yücel Y, Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. In: Carlo Nucci LC, Neville N, Osborne and Giacinto Bagetta, editor. *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2014 Jan 18]. p. 465–78. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308011321>
8. Gupta N, Yücel YH. What changes can we expect in the brain of glaucoma patients? *Surv Ophthalmol.* 2007 Nov;52 Suppl 2:S122–126.
9. Beal MF. Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Ann Neurol.* 1998 Sep;44(3 Suppl 1):S110–114.
10. Riederer P, Hoyer S. From benefit to damage. Glutamate and advanced glycation end products in Alzheimer brain. *J Neural Transm.* 2006 Nov;113(11):1671–7.
11. Gunny R, Yousry TA. Imaging anatomy of the vestibular and visual systems. *Curr Opin Neurol.* 2007 Feb;20(1):3–11.
12. Zikou AK, Kitsos G, Tzarouchi LC, Astrakas L, Alexiou GA, Argyropoulou MI. Voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging of the optic pathway in primary open-angle glaucoma: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Jan;33(1):128–34.
13. Bolacchi F, Garaci FG, Martucci A, Meschini A, Fornari M, Marziali S, et al. Differences between proximal versus distal intraorbital optic nerve diffusion tensor magnetic resonance imaging properties in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):4191–6.
14. El-Rafei A, Engelhorn T, Wärntges S, Dörfler A, Hornegger J, Michelson G. A framework for voxel-based morphometric analysis of the optic radiation using diffusion tensor imaging in glaucoma. *Magn Reson Imaging.* 2011 Oct;29(8):1076–87.
15. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, et al. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:54.
16. Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T, Kato T, Yokoyama T, Sasaki K, et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Jul 15;246(1-2):79–83.
17. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, Maag K-P. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jan;133(1):135–7.
18. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci. 2006 Oct;47(10):4254–61.

19. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980 Jun;24(Suppl):335–610.
20. Pache M, Flammer J. A Sick Eye in a Sick Body? Systemic Findings in Patients with Primary Open-angle Glaucoma. *Survey of Ophthalmology.* 2006 mai;51(3):179–212.
21. Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Tokumaru AM, Ishii K, Mochizuki M. Positive correlation between the degree of visual field defect and optic radiation damage in glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2013 Feb 16;
22. Chen Z, Lin F, Wang J, Li Z, Dai H, Mu K, et al. Diffusion tensor MRI reveals visual pathway damage that correlates with clinical severity in glaucoma. *Clinical & experimental ophthalmology [Internet].* 2012 Jun 19 [cited 2012 Sep 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22712443>
23. Engelhorn T, Michelson G, Waerntges S, Otto M, El-Rafei A, Struffert T, et al. Changes of radial diffusivity and fractional anisotropy in the optic nerve and optic radiation of glaucoma patients. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:849632.
24. Engelhorn T, Michelson G, Waerntges S, Hempel S, El-Rafei A, Struffert T, et al. A new approach to assess intracranial white matter abnormalities in glaucoma patients: changes of fractional anisotropy detected by 3T diffusion tensor imaging. *Acad Radiol.* 2012 Apr;19(4):485–8.
25. Garaci FG, Bolacchi F, Cerulli A, Melis M, Spanò A, Cedrone C, et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology.* 2009 Aug;252(2):496–501.
26. Engelhorn T, Haider S, Michelson G, Doerfler A. A new semi-quantitative approach for analysing 3T diffusion tensor imaging of optic fibres and its clinical evaluation in glaucoma. *Acad Radiol.* 2010 Oct;17(10):1313–6.
27. Lu P, Shi L, Du H, Xie B, Li C, Li S, et al. Reduced white matter integrity in primary open-angle glaucoma: a DTI study using tract-based spatial statistics. *J Neuroradiol.* 2013 May;40(2):89–93.
28. Pietrasanta M, Restani L, Caleo M. The Corpus Callosum and the Visual Cortex: Plasticity Is a Game for Two. *Neural Plasticity.* 2012;2012:1–10.
29. Boucard CC, Hernowo AT, Maguire RP, Jansonius NM, Roerdink JBTM, Hooymans JMM, et al. Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain.* 2009 Jul;132(Pt 7):1898–906.
30. Chen WW, Wang N, Cai S, Fang Z, Yu M, Wu Q, et al. Structural brain abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma: a study with 3T MR imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan;54(1):545–54.
31. Michelson G, Engelhorn T, Wäerntges S, El Rafei A, Hornegger J, Doerfler A. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Jan;251(1):243–53.
32. Lagrèze WA, Gaggli M, Weigel M, Schulte-Mönting J, Bühler A, Bach M, et al. Retrobulbar optic nerve diameter measured by high-speed magnetic resonance imaging as a biomarker for axonal loss in glaucomatous optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Sep;50(9):4223–8.
33. Paula JS, Furtado JM, Santos AS, Coelho R de M, Rocha EM, Rodrigues M de LV. Risk factors for blindness in patients with open-angle glaucoma followed-up for at least 15 years. *Arq Bras Oftalmol.* 2012 Aug;75(4):243–6.

34. Dai H, Yin D, Hu C, Morelli JN, Hu S, Yan X, et al. Whole-brain voxel-based analysis of diffusion tensor MRI parameters in patients with primary open angle glaucoma and correlation with clinical glaucoma stage. *Neuroradiology*. 2013 Feb;55(2):233–43.
35. Zhang YQ, Li J, Xu L, Zhang L, Wang ZC, Yang H, et al. Anterior visual pathway assessment by magnetic resonance imaging in normal-pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2012 Jun;90(4):e295–302.
36. Nucci C, Mancino R, Martucci A, Bolacchi F, Manenti G, Cedrone C, et al. 3-T Diffusion tensor imaging of the optic nerve in subjects with glaucoma: correlation with GDx-VCC, HRT-III and Stratus optical coherence tomography findings. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jul;96(7):976–80.
37. Chang ST, Xu J, Trinkaus K, Pekmezci M, Arthur SN, Song S-K, et al. Optic Nerve Diffusion Tensor Imaging Parameters and Their Correlation With Optic Disc Topography and Disease Severity in Adult Glaucoma Patients and Controls. *J Glaucoma*. 2013 Apr 29;
38. Wang M-Y, Wu K, Xu J-M, Dai J, Qin W, Liu J, et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology*. 2013 Mar;55(4):493–8.
39. Gupta N, Greenberg G, de Tilly LN, Gray B, Polemidiotis M, Yücel YH. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan;93(1):56–60.
40. Williams AL, Lackey J, Wizov SS, Chia TMT, Gatla S, Moster ML, et al. Evidence for widespread structural brain changes in glaucoma: a preliminary voxel-based MRI study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(8):5880–7.
41. Li C, Cai P, Shi L, Lin Y, Zhang J, Liu S, et al. Voxel-based morphometry of the visual-related cortex in primary open angle glaucoma. *Curr Eye Res*. 2012 Sep;37(9):794–802.
42. Dai H, Mu KT, Qi JP, Wang CY, Zhu WZ, Xia LM, et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Aug;32(7):1347–53.
43. Chen Z, Wang J, Lin F, Dai H, Mu K, Zhang H. Correlation between lateral geniculate nucleus atrophy and damage to the optic disc in glaucoma. *J Neuroradiol*. 2013 Feb 19;
44. Engelhorn T, Michelson G, Waerntges S, Struffert T, Haider S, Doerfler A. Diffusion tensor imaging detects rarefaction of optic radiation in glaucoma patients. *Acad Radiol*. 2011 Jun;18(6):764–9.
45. Duncan RO, Sample PA, Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM. Arterial spin labeling fMRI measurements of decreased blood flow in primary visual cortex correlates with decreased visual function in human glaucoma. *Vision Res*. 2012 May 1;60:51–60.
46. Qing G, Zhang S, Wang B, Wang N. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Sep;51(9):4627–34.
47. Dai H, Morelli JN, Ai F, Yin D, Hu C, Xu D, et al. Resting-state functional MRI: Functional connectivity analysis of the visual cortex in primary open-angle glaucoma patients. *Human brain mapping* [Internet]. 2012 Mar 28 [cited 2012 Sep 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461380>
48. Kitsos G, Zikou AK, Bagli E, Kosta P, Argyropoulou MI. Conventional MRI and magnetisation transfer imaging of the brain and optic pathway in primary open-angle glaucoma. *Br J Radiol*. 2009 Nov;82(983):896–900.
49. Hui ES, Fu Q, So K, Wu EX. Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration

- in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:4312–5.
50. Ou Y, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Glaucoma, Alzheimer's Disease and Other Dementia: A Longitudinal Analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012 Oct;19(5):285–92.
 51. Kessing LV, Lopez AG, Andersen PK, Kessing SV. No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2007 Jan;16(1):47–51.
 52. Bach-Holm D, Kessing SV, Mogensen U, Forman JL, Andersen PK, Kessing LV. Normal tension glaucoma and Alzheimer disease: comorbidity? *Acta Ophthalmol [Internet].* 2011 Feb 18 [cited 2012 Sep 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21332678>
 53. Liu Y-H, Tian T. Hypothesis of optineurin as a new common risk factor in normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* 2011 Oct;77(4):591–2.
 54. Helmer C, Malet F, Rougier M-B, Schweitzer C, Colin J, Delyfer M-N, et al. Is there a link between open-angle glaucoma and dementia?: The Three-City-Alienor Cohort. *Ann Neurol.* 2013 May 18;
 55. Janciauskiene S, Westin K, Grip O, Krakau T. Detection of Alzheimer peptides and chemokines in the aqueous humor. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Feb;21(1):104–11.
 56. Gupta N, Ang L-C, Noël de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006 Jun;90(6):674–8.
 57. Quigley HA. Glaucoma: macrocosm to microcosm the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Aug;46(8):2662–70.
 58. Berdahl JP, Allingham RR. Intracranial pressure and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010 Mar;21(2):106–11.
 59. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Oct;41(11):3460–6.
 60. Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Nov;31(6):702–19.
 61. Harris A, Siesky B, Wirostko B. Cerebral blood flow in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2013 Jul;22 Suppl 5:S46–48.
 62. Fiedorowicz M, Dyda W, Rejdak R, Grieb P. Magnetic resonance in studies of glaucoma. *Med Sci Monit.* 2011 Oct;17(10):RA227–232.
 63. Nucci C, Martucci A, Cesareo M, Mancino R, Russo R, Bagetta G, et al. Brain involvement in glaucoma: advanced neuroimaging for understanding and monitoring a new target for therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Feb;13(1):128–33.
 64. Nucci C, Mancino R, Martucci A, Bolacchi F, Manenti G, Cedrone C, et al. Comment on the role of 3T diffusion tensor imaging in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2012 Dec;96(12):1531.
 65. Graham SL, Klistorner A. New magnetic resonance imaging techniques identify cortical changes in glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013 Feb;41(1):3–5.
 66. Thakur SKD. Role of 3T diffusion tensor imaging in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2012 Nov;96(11):1443.
 67. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1993 Jan;77(1):17–21.
 68. Quigley HA, Sommer A. How to use nerve fiber layer examination in the management of glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1987;85:254–72.
 69. Mwanza J-C, Chang RT, Budenz DL, Durbin MK, Gendy MG, Shi W, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis*

Sci. 2010 Nov;51(11):5724-30.

ABSTRACT

Objectif : L'objectif était de comparer l'organisation tissulaire des radiations optiques, mesurée en IRM 3 Teslas, entre des cas de glaucome chronique angle ouvert et des témoins, et de corrélérer ces mesures au degré de sévérité de la maladie.

Méthodes : 50 cas et 50 témoins appariés sur l'âge (+/- 2,5 ans) et le sexe. Chaque participant a bénéficié d'un examen ophtalmologique complet avec notamment des rétinophotographies, un champ visuel automatisé 30° (Octopus, Haag-Streit) et une mesure de l'épaisseur en fibres optiques en OCT-SD (Cirrus, Zeiss) puis d'une IRM 3T de l'ensemble des voies visuelles avec des séquences DTI pour analyse semi-automatique de la fraction d'anisotropie (logiciel Olea).

Résultats : Au total 99 sujets ont été inclus dans les analyses. La fraction d'anisotropie moyenne était significativement plus basse dans le groupe glaucome que dans le groupe témoin (0,57 +/- 0,04 vs 0,59 +/- 0,03; $p < 0,0009$). La fraction d'anisotropie homolatérale était significativement corrélée au degré de sévérité de la maladie diagnostiqué au fond d'œil ($p=0,0002$), au champ visuel (MD) ($p=0,008$) et à l'épaisseur en fibres optiques quantifiée en OCT ($p=0,0003$). Les résultats allaient dans le même sens pour la fraction d'anisotropie contralatérale, mais n'atteignaient la significativité statistique que pour l'examen au fond d'œil ($p=0,02$).

Discussion : L'intérêt de notre étude était d'étudier les voies visuelles dans le glaucome après le relais ganglionnaire. Le mécanisme de progression du glaucome reste complexe et on suspecte une atteinte de l'ensemble des voies visuelles (antérograde ou rétrograde) et pas seulement du nerf optique. La principale originalité de notre travail résidait dans l'association à la sévérité à la fois au fond d'œil, au champ visuel et à l'OCT-SD, principalement avec le côté homolatéral. **Conclusion** : Nos résultats confirmaient une dégénérescence de l'ensemble des voies visuelles dans le glaucome après ajustement sur l'âge et le sexe. Il nous apparaît alors intéressant de rechercher des associations entre le glaucome et d'autres maladies neurodégénératives.

Mots-clés : glaucome, fraction d'anisotropie, IRM 3Teslas, radiations optiques, DTI.

Purpose: To evaluate optic radiations diffusion tensor imaging (DTI) parameters in glaucoma patients and controls, and to correlate Fractional Anisotropy with the severity of glaucomatous damage.

Methods: Fifty patients with glaucoma and 50 age and sex-matched control subjects underwent ophthalmological exam and 3T MRI. Main outcome measures included: cup/disc ratio, automatic visual field (Octopus, Haag-Streit), Retinal Nerve Fiber Layer with Spectral Domain OCT and fractional anisotropy.

Results: 99 subjects were included. In group comparison, fractional anisotropy (0.57 vs. 0.59, $P<0.0009$) was significantly lower in the glaucoma compared with those of control subjects. In glaucoma patients, homolateral fractional anisotropy decreased as the glaucoma severity increased using cup disc/ratio ($p=0.0002$), Mean Deviation ($p=0.008$) and RNFL ($p=0.0003$).

Conclusions: DTI may be an useful technique for detection and evaluation of glaucomatous damage in the optic nerve. Glaucoma has to be considered as a neurodegenerative disease not strictly limited to the eye. Future studies are needed to evaluate association between glaucoma and other neurodegenerative diseases.

Key-words : glaucoma, fractional anisotropy, 3T MRI, optic radiations, DTI