



HAL
open science

Relationship between nocturnal intraocular pressure variations and sleep macrostructure

Perrine Canaud

► **To cite this version:**

Perrine Canaud. Relationship between nocturnal intraocular pressure variations and sleep macrostructure. Human health and pathology. 2015. dumas-01217562

HAL Id: dumas-01217562

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01217562>

Submitted on 19 Oct 2015

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

**RELATIONSHIP BETWEEN NOCTURNAL INTRAOCULAR PRESSURE
VARIATIONS AND SLEEP MACROSTRUCTURE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

PERRINE CANAUD

Née le 17 Juillet 1984 à Montpellier

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 15 Octobre 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Jean-Paul ROMANET

Directeur de thèse : M. le Professeur Florent APTEL

Membres :

M. le Professeur CHIQUET

M. le Docteur Christian NOEL

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

LISTE PU-PH 2014-2015

N° poste HARPEGE	N° poste ministère	Occupation Actuelle	Discipline universitaire
2304	0100	ALBALADEJO Pierre Depuis 01/09/2008	Anesthésiologie réanimation
2321	0054	APTEL Florent depuis le 01/09/2014	Ophthalmologie
2315	0174	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine Depuis de 01/09/2007	chirurgie générale
2431	0024	BALOSSO Jacques Depuis 01/09/2003	Radiothérapie
2301	0919	BARRET Luc Depuis 01/10/1992	Médecine légale et droit de la santé
2290	0003	BENHAMOU Pierre Yves Depuis 01/09/2003	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
2495	0031	BERGER François Depuis 01/09/2001	Biologie cellulaire
2324	0042	BETTEGA Georges Depuis le 01/09/2013	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
2456	0039	BONAZ Bruno Depuis 01/09/2001	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
5179	1453	BOSSON Jean-Luc Depuis 01/01/2006	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
2416	0011	BOUGEROL Thierry Depuis 01/09/1998	Psychiatrie d'adultes
2372	0013	BOUILLET Laurence Depuis 01/09/2012	Médecine interne
	SURNOMBRE 9/10/013	BRAMBILLA CHRISTIAN Depuis 01/10/1989	Pneumologie
	SURNOMBRE 28/12/012	BRAMBILLA Elisabeth Depuis 01/10/1993	Anatomie et cytologie pathologiques
2302	0048	BRICAULT Ivan Depui 01/09/2011	Radiologie et imagerie médicale
2365	0900	BRICHON Pierre-Yves Depuis 01/10/1993	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
2294	0043	CAHN Jean-Yves Depuis 01/09/2004	Hématologie
2405	0017	CARPENTIER Françoise Depuis 01/09/1997	Thérapeutique, médecine d'urgence

2310	0020	CARPENTIER Patrick Depuis 01/10/1990	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
2425	0030	CESBRON Jean-Yves Depuis 01/09/1999	Immunologie
2308	0110	CHABARDES Stephan Depuis 01/09/2010	Neurochirurgie
2535	0725	CHABRE Olivier Depuis 01/09/2002	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
2316	0061	CHAFFANJON Philippe Depuis 01/09/2005	Anatomie
2340	0134	CHAVANON Olivier Depuis 01/09/2006	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
2297	0190	CHIQUET Christophe Depuis 01/09/2007	Ophthalmologie
2343	0233	CINQUIN Philippe Depuis 01/10/1992	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
3551	1414	COHEN Olivier Depuis 01/09/2003	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
5237	0103	COUTURIER Pascal Depuis 01/09/2007	Gériatrie et biologie du vieillissement
2306	0077	CRACOWSKI Jean-Luc Depuis 01/09/2009	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
2313	0879	DE GAUDEMARIS Régis Depuis 01/07/1992	Médecine et santé au travail
2322	0032	DEBILLON Thierry Depuis 01/09/2003	Pédiatrie
8855	0084	DEMATTEIS Maurice Depuis 01/09/2010	Addictologie
	SURNOMBRE 26/03/012	DEMONGEOT Jacques Depuis 01/10/1989	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
2403	0022	DESCOTES Jean-Luc Depuis 01/09/1997	Urologie
2369	0041	EPAULARD Olivier Depuis le 01/09/2014	Maladies infectieuses, maladies tropicales
4068	1437	ESTEVE François Depuis 01/09/2004	Biophysique et médecine nucléaire
2361	0034	FAGRET Daniel Depuis 01/10/1992	Biophysique et médecine nucléaire
2493	0055	FAUCHERON Jean-Luc Depuis 01/09/2001	chirurgie générale
2447	0047	FERRETTI Gilbert Depuis 01/09/2000	Radiologie et imagerie médicale

2317	0005	FEUERSTEIN Claude Depuis 01/07/1992	Physiologie
5178	1452	FONTAINE Eric Depuis 01/01/2006	Nutrition
2411	0028	FRANCOIS Patrice Depuis 01/09/1998	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
9594	0072	GARBAN Frédéric Depui 01/09/2011	Hématologie, transfusion
2491	0053	GAUDIN Philippe Depuis 01/09/2001	Rhumatologie
2296	0052	GAVAZZI Gaetan Depui 01/09/2011	Gériatrie et biologie du vieillissement
2300	0065	GAY Emmanuel Depuis 01/09/2004	Neurochirurgie
2368	0004	GODFRAIND Catherine Depuis le 01/09/2013	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
2318	9901	GRIFFET Jacques Depuis 01/03/2010	Chirurgie infantile
	SURNOMBRE 17/01/012	HALIMI Serge Depuis 01/10/1990	Nutrition
2339	0102	HENNEBICQ Sylviane Depuis 01/09/2012	Génétique et procréation
2305	0027	HOFFMANN Pascale Depuis 01/09/2012	Gynécologie obstétrique
2384	0012	HOMMEL Marc Depuis 01/09/1995	Neurologie
2404	1317	JOUK Pierre-Simon Depuis 01/09/1997	Génétique
2364	0014	JUVIN Robert Depuis 01/10/1993	Rhumatologie
5235	0069	KAHANE Philippe Depuis 01/09/2007	Physiologie
2508	0050	KRACK Paul Depuis 01/09/2003	Neurologie
2338	0912	KRAINIK Alexandre Depuis 01/09/2009	Radiologie et imagerie médicale
2344	1009	LABARERE José Depuis 01/09/2012	Département de veille sanitaire
5176	1480	LANTUEJOUL Sylvie Depuis 01/09/2008	Anatomie et cytologie pathologiques
2507	0015	LECCIA Marie-Thérèse Depuis 01/09/2002	Dermato-vénérologie

2392	0006	LEROUX Dominique Depuis 01/09/1996	Génétique
2303	0064	LEROY Vincent Depuis 01/09/2007	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
	SURNOMBRE 10/05/013	LETOUBLON Christian Depuis 01/05/1992	chirurgie générale
2401	0033	LEVY Patrick Depuis 01/09/1997	Physiologie
	SURNOMBRE 05/11/012	MACHECOURT Jacques Depuis 01/10/1989	Cardiologie
2329	0184	MAGNE Jean-Luc Depuis 01/07/1990	Chirurgie vasculaire
5233	3755	MAITRE Anne Depuis 01/09/2007	Médecine et santé au travail
2500	0056	MAURIN Max Depuis 01/09/2002	Bactériologie - virologie
2330	0021	MERLOZ Philippe Depuis 01/10/1991	Chirurgie orthopédique et traumatologie
2332	0007	MORAND Patrice Depuis 01/09/2007	Bactériologie - virologie
2323	0018	MOREAU-GAUDRY Alexandre Depuis 01/09/2013	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
2362	0071	MORO Elena Depuis 01/09/2012	Neurologie
2293	0046	MORO-SIBILOT Denis Depuis 01/09/2005	Pneumologie
2380	0010	MOUSSEAU Mireille Depuis 01/09/1994	Cancérologie
2331	0001	MOUTET François Depuis 01/10/1990	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
2311	0062	PALOMBI Olivier Depuis 01/09/2011	Anatomie
2325	0026	PARK Sophie Depuis le 01/09/2013	Hémato - transfusion
2379	0019	PASSAGIA Jean-Guy Depuis 01/09/1994	Anatomie
2393	0009	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean- François Depuis 01/09/1996	Anesthésiologie réanimation
2486	0889	PELLOUX Hervé Depuis 01/09/2001	Parasitologie et mycologie
2291	0057	PEPIN Jean-Louis Depuis 01/09/2004	Physiologie

2395	1318	PERENNOU Dominique Depuis 01/04/2008	Médecine physique et de réadaptation
2312	0051	PERNOD Gilles Depuis 01/09/2007	Médecine vasculaire
2314	0060	PIOLAT Christian Depuis 01/09/2009	Chirurgie infantile
2381	0671	PISON Christophe Depuis 01/09/1994	Pneumologie
2333	0044	PLANTAZ Dominique Depuis 01/09/2003	Pédiatrie
2412	0038	POLACK Benoît Depuis 01/09/1998	Hématologie
2327	0112	POLOSAN Mircea Depuis le 01/09/2013	Psychiatrie d'adultes
2414	0066	PONS Jean-Claude Depuis 01/09/1998	Gynécologie obstétrique
2334	0058	RAMBEAUD Jacques Depuis 01/07/1991	Urologie
2367	0911	REYT Emile Depuis 01/10/1992	Oto-rhino-laryngologie
2307	1117	RIGHINI Christian Depuis 01/09/2010	Oto-rhino-laryngologie
2335	0023	ROMANET J. Paul Depuis 01/10/1991	Ophthalmologie
2336	0025	SARAGAGLIA Dominique Depuis 01/07/1992	Chirurgie orthopédique et traumatologie
	0063	SAUDOU Frédéric Depuis le 01/09/2014	Biologie cellulaire
2298	0913	SCHMERBER Sébastien Depuis 01/09/2005	Oto-rhino-laryngologie
2326	0037	SCHWEBEL Carole Depuis 01/09/2012	Réanimation médicale
11273	8888	SCOLAN Virginie Depuis le 01/09/2013	Médecine légale et droit de la santé
2387	1281		
2320	0059	SESSA Carmine Depuis 01/09/2005	Chirurgie vasculaire en disponibilité pour un an
2341	1026	STAHL Jean-Paul Depuis 01/10/1992	Maladies infectieuses, maladies tropicales

2337	0002	STANKE Françoise Depuis 01/09/2011	Pharmacologie fondamentale
2328	0045	TAMISIER Renaud Depuis 01/09/2013	Physiologie
2321	0054		
2319	0088	TONETTI Jérôme 01/09/2007 au 31/12/2010	Chirurgie orthopédique et traumatologie
2370	0074	TOUSSAINT Bertrand Depuis 01/09/2008	Biochimie et biologie moléculaire
2428	0016	VANZETTO Gérald Depuis 01/09/1999	Cardiologie
2430	0035	VUILLEZ Jean-Philippe Depuis 01/09/1999	Biophysique et médecine nucléaire
9591	0117	WEIL Georges Depui 01/09/2011	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
2292	0878	ZAOUI Philippe Depuis 01/09/2002	Néphrologie
2377	0036	ZARSKI Jean-Pierre Depuis 01/09/1994	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

LISTE MCU-PH 2013-2014

N° poste HARPEGE	N° poste ministère	Occupation Actuelle	Discipline universitaire
2444	0081	BIDART Marie Depuis le 01/09/2014	Biologie cellulaire
2354	0118	BOISSET Sandrine Depuis 01/09/2012	Agents infectieux
2350	0137	BONNETERRE Vincent Depuis 01/09/2011	Médecine et santé au travail
2371	1226	BOTTARI Serge Depuis 01/10/1993	Biologie cellulaire
2489	0090	BOUZAT Pierre Depuis 01/09/2012	Réanimation
2513	0131	BRENIER-PINCHART M.Pierre Depuis 01/11/2001	Parasitologie et mycologie
2492	0099	BRIOT Raphaël Depuis 01/09/2009	Thérapeutique, médecine d'urgence
3549	1415	CALLANAN-WILSON Mary Depuis 01/09/2002	Hématologie, transfusion
2349	0087	DECAENS Thomas Depuis le 01/09/2013	Gastro-entérologie, Hépatologie
2524	0114	DERANSART Colin Depuis 01/09/2004	Physiologie
2427	0136	DETANTE Olivier Depuis 01/09/2009	Neurologie
2356	0138	DIETERICH Klaus Depuis 01/09/2012	Génétique et procréation
2488	0956	DOUTRELEAU Stéphane Depuis le 01/09/2014	Physiologie
2378	0132	DUMESTRE-PERARD Chantal Depuis 01/09/2004	Immunologie
2424	0109	EYSSERIC Hélène Depuis 01/10/2009	Médecine légale et droit de la santé
2497	0082	FAURE Julien Depuis 01/09/2008	Biochimie et biologie moléculaire
2345	0908	GILLOIS Pierre Depuis 01/09/2010	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
2383	0089	GRAND Sylvie Depuis 01/09/1995	Radiologie et imagerie médicale
2410	0130	GUZUN Rita Depuis 01/09/2012	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
2351	0113	LAPORTE François Depuis 01/10/1991	Biochimie et biologie moléculaire
2391	0073	LARDY Bernard Depuis 01/09/2007	Biochimie et biologie moléculaire
2402	0097	LARRAT Sylvie Depuis 01/09/2009	Bactériologie, virologie
2496	0078	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine Depuis 01/09/2001	Physiologie

2426	0068	LONG Jean-Alexandre Depuis le 01/09/2013	Urologie
2422	0086	MAIGNAN Maxime Depuis le 01/09/2013	Thérapeutique, médecine d'urgence
2352	0133	MALLARET Marie-Reine Depuis 01/08/1992	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
2347	0124	MARLU Raphaël Depuis le 01/09/2013	Hématologie, transfusion
2538	0085	MAUBON Danièle Depuis 01/09/2010	Parasitologie et mycologie
2348	0123	MC LEER (FLORIN) Anne Depuis 01/09/2011	Cytologie et histologie
2353	0119	MOUCHET Patrick Depuis 01/10/1992	Physiologie
5521	1454	PACLET Marie-Hélène Depuis 01/09/2007	Biochimie et biologie moléculaire
2445	0162	PAYSANT François Depuis 01/02/2008	Médecine légale et droit de la santé
5201	1481	PELLETIER Laurent Depuis 01/01/2006	Biologie cellulaire
2440	0120	RAY Pierre Depuis 01/09/2003	Génétique
2494	1399	RIALLE Vincent Depuis 01/09/2001	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
4803	0920	ROUSTIT Matthieu Depuis le 01/09/2013	Pharmacologie fondamentale, pharmaco.clinique, addictologie
2357	0111	ROUX-BUISSON Nathalie Depuis 01/09/2012	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
2400	0106	SATRE Véronique Depuis 01/09/2005	Génétique
2359	1010	STASIA Marie-Josée Depuis 01/08/1992	Biochimie et biologie moléculaire
2413	0079	SEIGNEURIN Arnaud Depuis le 01/09/2013	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

REMERCIEMENTS

A notre maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Jean-Paul ROMANET :

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.
Je vous prie de recevoir avec ce travail mon fidèle attachement et un modeste témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma gratitude pour cet enseignement si riche à vos côtés.

A notre maître et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Florent APTEL :

C'est un grand honneur d'avoir réalisé ce travail sous votre direction.
Je vous remercie de m'avoir également accordé le privilège de travailler et d'apprendre auprès de vous. Votre disponibilité, votre patience et votre savoir sont sans faille. Soyez assurés de mon profond respect.

A nos maîtres et membre du jury

Monsieur le Professeur Christophe CHIQUET:

Votre énergie à nous encadrer tout au long de notre internat, de l'enseignement ophtalmologique en passant par les cours de DES jusqu'à nos travaux scientifiques, est sans limite. Veuillez croire à mon profond respect.

Monsieur le Docteur Christian NOEL :

C'est un honneur de vous compter parmi mon jury de thèse.
Votre enthousiasme et votre pédagogie sont toujours sans faille.

A nos maîtres en ophtalmologie :

Au Docteur Karine PALOMBI :

Votre gentillesse et votre patience me manqueront. Merci de m'avoir transmis le virus de la pédiatrie...autant dans la vie professionnelle que personnelle ! J'espère garder le privilège de travailler avec vous.

Au Docteur Diane BERNHEIM :

Quelle énergie ! La première femme plus hyperactive que moi (après ma mère peut-être !). Merci pour tes multiples avis aux urgences, en consultation...ta disponibilité sans faille, et ta superbe formation chirurgicale. Promis après mes 1^{ers} jours de bloc, je t'envoie mes tickets de réfraction...

Au Docteur Ralitsa HUBANOVA :

Pour ta rigueur et tes connaissances. Merci aussi de m'avoir si bien équipé Nicolas...en espérant qu'il garde la même ligne qu'Edan !

Au Docteur Olivier SAVY : *Pour votre enseignement médico-chirurgical et votre main de maître à diriger un service si agréable pour travailler.*

Au Docteur Addel CHIBANI : *Pour votre rapidité chirurgicale incontestée et votre enseignement au bloc opératoire enrichissante.*

Au Docteur Aurélie COMBEY DE LAMBERT :
Pour ton dynamisme, ta disponibilité et ta bonne humeur.

Au Docteur Tiffany LACHARME :
Pour avoir été une super assistante à Chambéry.

Au Docteur Elisabeth RENARD :
Pour m'avoir transmis le virus des cross-linking...

Au Docteur Hafide KHAYI :
Pour ces magnifiques mercredis uvéites !

Au Docteur Ruxandra HERA :
Pour tes connaissances sans faille sur la rétine médicale, ta gentillesse, et nos longues discussions politiques !! Quel dommage que tu ne puisses plus continuer à nous former...

Au Docteur Jean-Yves MILLET :
Pour votre disponibilité à répondre avec attention à nos multiples questions durant tout notre internat.

Au Docteur Pierre PEGOURIE et Au Docteur Dominique SATGER :
Pour votre maîtrise des US oculaires et pour votre disponibilité.

Au Docteur Pierre ALBINET :
Pour votre amabilité sans faille avec les internes et la qualité de votre enseignement chirurgical.

Aux Docteurs Patrice MOYENIN et Xavier PIQUOT :
Pour m'avoir appris les bases en ophtalmologie.

Aux maitres des spécialités qui ont participé à notre formation:

Aux Professeurs Emmanuel Gay, Stéphan Chabardès, Olivier Palombi, Alexandre Krainick.

Aux Docteurs Eric Seigneuret, Dominique Hoffmann, Ahmad Ashraf, Kamel Boubagra, Florence Tahon, Arnaud Attyé.

Au Docteur Laurent Selek : Pour m'avoir appris à poser mes premières PIC et DVE !!! La « galinette » restera toujours un superbe souvenir ☺

A mes anciens Co-internes :

A Thierry :

Toujours disponible et en plus avec le sourire ! Merci de tes conseils avérés, bon courage pour cette dernière ligne droite...

A Magali :

Pour ta bonne humeur.

A Antoine :

Ton calme et ta patience sont sans faille. J'espère être à la hauteur en prenant ta suite à Bourgoin !

A Caroline :

Pour ta gentillesse et tes nombreuses qualités...

A Benjamin :

Pour tes connaissances et ta franchise.

A Nishal :

Pour ta simplicité et ta bonne humeur.

A mes Co-internes :

A Mathilde :

Pour ta vivacité d'esprit, ta passion de la recherche et de l'ophtalmologie en général.

A Cécile :

Merci de ta joie de vivre !

A Marc-Antoine :

Pour nos 1ers pas ensemble en ophtalmologie à Annecy...J'ai bien fais de me méfier de toi quand je t'ai vu débarquer en Logan remplie à ras bord !!

A Georges :

Quelle joie de partager ces moments de bonheur ensemble !!Arrivés ensemble du sud comme on dit là-bas...et terminer notre internat ensemble ! Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites (et surtout de rencontrer une belle Albertvilloise ;)

A Rachel :

Pour ta gentillesse...certainement pas pour les frères Berthom...,
Ne le dis pas à Christophe mais je te réserve mes décollements de rétine de Nord Isère ;)

A Adriane :

Pour ta rigueur. J'espère que tu trouveras ton bonheur dans un an.

A Olivier :

Pour ton calme...bon courage pour cette année (mais n'oublie pas « on voit bien la différence entre un interne qui à un M2 et celui qui n'en n'a pas ! »)

A Julie K. :

Pour tes tenues affriolantes et tes nombreux escarpins ! Quand viens tu en pantalon ??

A Julie B. :

Pour ta douceur et ton travail sur lesquels on peut compter.

A Oualid :

Ce semestre a tes cotés fut mémorable...j'espère te voir un jour sans bottes ;)

A FX :

Le « geek » !!

A Kim :

Je ne suis pas passée loin du diagnostic de péricardite...quand je pensais que tu étais enceinte ;)

Aux nouveaux internes : Lucile, Julie, Pierre...et les autres :

Courage ! Le chemin est long mais la récompense est au bout et ca en vaut vraiment la peine !

Mes Co-internes de neurochirurgie et de neuroradiologie : Mickael, Essossinam, Aziz, Lionel, Nicolas...

Aux Equipes hospitalières (*Cadres infirmières, infirmières du 8ème, infirmières du Bloc, à l'équipe d'anesthésie, orthoptistes, aides soignantes, ASH, brancardiers*)

A toute l'équipe du service d'ophtalmologie du CHU de Grenoble.

A toute l'équipe du bloc Ophtalmologie (Béné, Coco, Françoise, Elodie, Fanny, Sabrina ...)

Particulièrement :

A Madame Catherine TARANTINI :

Pour toutes tes qualités professionnelles, ton punch, et pour ton soutien inconditionnel!

A Madame Martine MILETTO :

Pour ta gentillesse et ta générosité ; Nicolas se joint à moi pour vous remercier Gillou et toi ! Je te réserve une place dans ma future association ☺

A Madame Mélanie BARQUE :

Pour toutes tes qualités !! Nos discussions dans le bureau me manqueront !

Aux secrétaires :

Pour votre travail sans lequel nous ne pourrions avancer !

Aux infirmières :

Pour nous rappeler tous nos oublis sans jamais vous lasser !

A toute l'équipe du service de Neurochirurgie du CHU de Grenoble

A toute l'équipe de Neuroradiologie du CHU de Grenoble

A toute l'équipe du service d'ophtalmologie du CHR d'Annecy

A toute l'équipe du service d'ophtalmologie du CHR de Chambéry

A l'équipe du service d'ophtalmologie du CH de Bourgoin-Jallieu :

Particulièrement aux Docteurs Marsal, Brillat, Lesoin...merci de m'accueillir dans votre équipe ! J'ai hâte d'arriver parmi vous !

A toute ma famille :

A Vincent :

Pour être le pilier de mon existence, pour m'avoir permis d'arriver là aujourd'hui.
Chaque jour passé ensemble est un bonheur supplémentaire.
Que la vie continue à nous gâter comme ce fut le cas jusqu'à présent.

A Nicolas :

Ma merveille, ma plus belle réussite !
Le plus beau cadeau que la vie nous ait offerte !
Depuis 16 mois, tu remplis nos vies de bonheur.

A mes parents, Bernard et Nancy :

Sans votre soutien, rien n'aurait été possible et ne serait possible !
Votre sens du travail, de la réussite nous ont poussé avec mes frères là où nous en sommes aujourd'hui.
Ma réussite est tout simplement le résultat de votre éducation. J'espère que nous serons appliquer la même méthode avec nos enfants.

A mes frères, belles-sœurs et beau frère :

A Guillaume, Marion, Ludovic, Olivia, Axel, Ombeline, Jean-François, Karine:
Dommage que vous n'ayez pas pu venir partager ces moments de joie avec nous mais je sais que votre soutien est sans faille !

A ma belle sœur et mon beau frère :

A Anne et Julien : Vous représentez la famille aujourd'hui !

A mes neveux, nièces : Oscar, Victor, Arthur, Brune, Léonore, Gabriel, Capucine, Augustine, Camille, Eloïse, Anna et Alice.

A mes beaux-parents, Micheline et Jean-Pierre :

Pour m'avoir accueilli dans cette belle famille !

A mes grands-mères, Colette et Christiane :

Pour avoir hérité d'une grosse part de votre caractère...

A mes grands-pères, Pierre et Jean :

Qui veillent sur nous de là haut.

TABLE DES MATIERES

RESUME (fr)	17
ARTICLE :	18
ABSTRACT	19
INTRODUCTION	21
METHODS	22
RESULTS	26
DISCUSSION	29
ACKNOWLEDGEMENTS	33
REFERENCES	34
FIGURES	36
SERMENT D'HIPPOCRATE	41
CONCLUSION DE THESE.....	42

RESUME

Objectif : Caractériser les relations entre les variations nocturnes de la pression intraoculaire (PIO) et les différentes phases du sommeil chez les sujets sains jeunes.

Méthodes : Etude transversale conduite dans un centre de référence de chronobiologie. 12 sujets volontaires sains ont bénéficié d'un enregistrement en continu des variations de la PIO à l'aide d'une lentille de contact munie d'un micro capteur étudiant les changements circonférentiels des rayons de courbure cornéen corrélés à la PIO, pendant une période de 24 heures, sans réveil des sujets la nuit. Les principales caractéristiques du rythme nyctéméral de la PIO (moyenne, acrophase, batyphase, maximum, minimum et l'amplitude) ont été évaluées lors des différentes phases du sommeil (éveil, sommeil lent léger (N1 et N2), sommeil lent profond (N3), sommeil paradoxal) évaluées à l'aide d'un enregistrement polysomnographique. Les variations de signal enregistrées par la lentille lors des variations de phases du sommeil ont été calculées pour évaluer les effets du sommeil sur la PIO.

Résultats : L'existence d'un rythme nyctéméral de la PIO a été retrouvé chez tous les sujets, avec une batyphase diurne et une acrophase nocturne. Durant la période nocturne, les valeurs de la PIO étaient significativement plus basses lors des phases de réveil que lors des phases de sommeil (N1, N2, N3, sommeil paradoxal) ($p \leq 0,04$). Les valeurs de la PIO étaient significativement plus élevées pendant les phases de sommeil paradoxal que pendant les phases de sommeil lent léger et lent profond ($p \leq 0,03$), et diminuaient progressivement avec le passage en sommeil profond ($p \leq 0,04$). Nous avons trouvé une corrélation positive significative entre l'index de micro-éveil et la déviation standard du signal nocturne de la lentille ($r=0,76$; $p=0,024$), et une relation négative significative entre l'efficacité du sommeil (temps total de sommeil/période de sommeil) et la déviation standard du signal nocturne de la lentille ($r=0,69$; $p=0,041$). **Conclusions :** L'architecture du sommeil et les variations nocturnes de la PIO sont étroitement liées chez les sujets sains sans trouble du sommeil. Au cours du sommeil, la PIO est plus élevée au cours des phases de sommeil paradoxal, et décroît progressivement au cours du passage en sommeil profond.

Relationship between nocturnal intraocular pressure variations and sleep macrostructure

Perrine Canaud, MSc^{1,2}, Florent Aptel, MD, PhD^{1,2,3}, Renaud Tamisier, MD, PhD^{1,3}, Jean-Louis Pépin, MD, PhD^{1,3}, Benjamin Mottet, MSc, MD^{1,2}, Ralitsa Hubanova, MSc, MD^{1,2}, Jean-Paul Romanet, MD^{1,2}, Christophe Chiquet, MD, PhD^{1,2,3}

1 – Université Grenoble Alpes, Grenoble, F-38041, France

2 – Department of Ophthalmology, University Hospital, CHU Grenoble, Grenoble, F-38043, France

3 – INSERM U1042, Lab Hypoxia and Physiopathology, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.

Financial support: Association de Recherche et de Formation en Ophtalmologie (ARFO, Grenoble) and Fondation de l'Avenir.

Conflicts of interest: No conflicting relationship exists for any author

Running head: Intraocular pressure and sleep

Word count text: 2705

Corresponding author:

Florent Aptel
Department of Ophthalmology
University Hospital of Grenoble
38043 Grenoble cedex 09, France
Tel.: + 33 (0)4 76 76 55 48 Fax: + 33 (0)4 76 76 75 70
E-mail: faptel@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

Purpose: To characterize the relationships between nocturnal intraocular pressure (IOP) variations and sleep macrostructure in healthy subjects.

Methods: Cross-sectional study conducted in a center with shared expertise in chronobiology. Twelve healthy volunteers (22.3 ± 2.3 years) underwent a 24-h IOP measurement session. The IOP variations of one eye were continuously estimated using a contact lens sensor (CLS) measuring the changes in corneal curvature related to the IOP and not requiring nocturnal awakening for measurements. The CLS measurement characteristics (mean, maximum, minimum, and amplitude) were evaluated across sleep stages (non-rapid eye movement (non-REM) sleep (N1, N2, N3), REM) assessed using polysomnography. The CLS signal measurement changes during sleep stage changes were calculated to evaluate the effects of sleep on IOP.

Results: A 24-h IOP nyctohemeral rhythm was found in all subjects. During the nocturnal period, IOP signal values were significantly lower during wake stages than during REM and NREM N1, N2 and N3 sleep stages ($p \leq 0.04$). IOP signal values were significantly higher during the REM stage than during the NREM stages ($p \leq 0.03$), and progressively decreased as NREM sleep deepened ($p \leq 0.04$). We found a positive relationship between the micro-arousal index and the nocturnal period CLS signal standard deviation ($r=0.76$; $p=0.024$), and a negative relationship between sleep efficiency and the nocturnal period CLS signal standard deviation ($r=-0.69$; $p=0.041$).

Conclusions: Sleep micro- and macrostructure and nocturnal IOP variations are closely related in young subjects without sleep disorders. Across sleep stages, IOP is highest during REM sleep and progressively decreases as NREM sleep deepens.

Keywords: Intraocular Pressure, Sleep, Polysomnography, Contact Lens Sensor,
Rhythm

INTRODUCTION

Many physiological parameters known to have an impact on intraocular pressure (IOP) levels and fluctuations vary across the different sleep stages: blood pressure, central venous pressure, heart and respiratory rate, body temperature, as well as sympathetic and parasympathetic nerve activity¹⁻⁶. All studies on sleep and related 24-h or nocturnal IOP rhythms conducted to date have used repeated IOP measurements (hourly or less frequent IOP measurements) requiring nocturnal awakenings, thus potentially disturbing sleep structure, blood pressure dipping status,⁷ and sympathetic activity. These repetitive arousals actually prevented a continuously valid evaluation of the relationship between IOP variations and sleep micro- and macrostructure⁸⁻¹².

A contact lens sensor (CLS) (SENSIMED Triggerfish[®], SENSIMED AG, Lausanne, Switzerland) was recently developed to continuously monitor IOP noninvasively over 24 h in an ambulatory setting¹³⁻¹⁶. The measurement using this device is based on the assumption that a correlation exists between IOP and corneal curvature⁵. We have previously demonstrated that this new device is an accurate and reproducible method to characterize the 24-h nyctohemeral IOP rhythm in young healthy subjects, although the CLS signal cannot be translated in absolute IOP expressed in millimeters of mercury at each point of the 24-h session¹⁷⁻¹⁹.

The present study takes advantage of this new noninvasive method monitoring IOP fluctuations without induced arousals to evaluate the physiological relationships between nocturnal IOP level variations and sleep micro- and macrostructure in healthy young subjects free of sleep disorders.

METHODS

Study population

The protocol has been previously described in detail ¹⁷⁻¹⁹. This prospective investigation was conducted in a university-affiliated hospital sleep laboratory, followed the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the local institutional review board (#8881). All participating subjects provided both verbal and written informed consent. Participants were paid for their time and effort.

Twenty-four eyes of 12 healthy subjects were studied. Inclusion criteria were: subjects free of sleep disorders, without endocrine illness or ocular disease (spherical equivalent between -1 and $+1$ diopter), with regular lifestyle habits and usual sleep duration lasting approximately 8 h. The exclusion criteria were: shift workers, having taken a transmeridian flight less than 2 months before the beginning of the study, any medical treatment, and tobacco smokers.

At the inclusion visit, all study participants underwent a complete ophthalmic examination (including refraction, biomicroscopy, Goldmann applanation tonometry (GAT), gonioscopy, fundus examination, and ultrasound pachymetry (Pocket II pachymeter, Quantel Medical, Clermont-Ferrand, France)). All subjects also filled out a general health questionnaire and underwent a complete physical examination. The eyes studied were randomized when both were eligible.

IOP measurements

The CLS (Triggerfish[®], SENSIMED AG, Lausanne, Switzerland) is a highly oxygen-permeable soft contact lens whose key elements are two sensing-resistive strain gauges that are capable of recording circumferential changes in the area of the corneoscleral junction. The contact lens (diameter, 14.1 mm; thickness, 585 μm at the center and 260 μm at the edge) exists in three different base curves: steep, medium, and flat, with, respectively, an 8.4-, 8.7-, and 9-mm curvature radius. Ten data points/s are acquired during a 30-s measurement period, repeated every 5 min. The output of the sensor is expressed in electric arbitrary units (eqVm).

Polysomnography

Continuous recordings were taken with the electrode positions C3/A2-C4/A1-Cz/01 of the International 10-20 System of Electrode Placement measuring eye movements, a chin electromyogram, and an ECG with a modified V2 lead. Sleep was scored manually according to standard criteria²⁰. Air flow was measured with nasal pressure associated with the sum of buccal and nasal thermistor signals. Respiratory effort was monitored with abdominal and thoracic bands. Oxygen saturation was measured using a pulse oximeter.

Experimental sessions

Subjects maintained a self-selected constant sleep-wake schedule (onset between 10:00 PM and 12:00 AM and wake-up between 7:00 AM and 8:00 AM) 2 weeks before and during the study, checked by sleep-wake diaries and by ambulatory actigraphy monitoring using a wrist accelerometer Actiwatch[®] (CamNtech,

Cambridge, UK). During the experimental sessions, they were requested not to drink alcohol- and caffeine-containing beverages. Although the patients were housed in the hospital, they were allowed to have free activities during the diurnal period of the 24-h session (9:00 AM to 10:00PM). Subjects were asked to go to bed at 10:00 PM and were asked to get up at 8:00 AM.

Statistical analysis

IOP rhythm: from raw IOP data over 24 h, a nonlinear least-square, dual-harmonic regression analysis was used to model the 24-h IOP rhythms as:

$$IOP_t = M + A_1 \cos\left(\frac{2\pi}{\tau} t + \phi_1\right) + A_2 \cos\left(2 \frac{2\pi}{\tau} t + \phi_2\right)$$

where A_1 is the amplitude of the fundamental cosine fit, A_2 the amplitude of the first harmonic cosine fit, ϕ_1 the acrophase of the fundamental cosine fit, ϕ_2 the acrophase of the first harmonic cosine fit, τ the endogenous circadian period (set at 24 h due to entrained conditions), M MESOR, and t time. Unbiased estimates and confidence limits of amplitude (half the difference between the highest and lowest IOP values in a 24-h cycle), midline estimating statistic of rhythm (MESOR; M ; average IOP values in a 24-h cycle), acrophase (time of the highest IOP value in a 24-h cycle), and bathyphase (time of the lowest IOP value in a 24-h cycle) were obtained from modeling each IOP curve²¹⁻²².

The CLS measurement characteristics (mean signal, maximum signal, minimum signal, and amplitude) were evaluated across sleep stages (non-rapid eye movement (non-REM) sleep (N1, N2, N3), REM). The CLS signal measurement changes during

sleep stage changes were calculated to evaluate the effects of sleeping or awakening on IOP. The relationship between the micro-arousal index, sleep efficiency (total sleep time/sleep period) and the nocturnal period CLS signal standard deviation was examined to evaluate the influence of sleep quality and fragmentation on nocturnal IOP fluctuations.

The skewness-kurtosis normality test was used to assess the normality of the measurements. The paired Student *t*-test and analysis of variance were used to compare means and percentages. McNemar chi-square tests were used for the analysis of dichotomous variables. Correlations were evaluated using the Pearson correlation coefficient. Data analyses were performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R software (version 2.14, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Subject characteristics

Twelve healthy Caucasian subjects (24 eyes) were included (eight women and four men; 22.3 ± 2.3 years old; body mass index, 20.8 ± 2.0 kg/m²). All subjects were easily fitted with the Triggerfish[®] CLS (nine medium lenses, two steep, and one flat, depending on keratometry) on one randomly selected eye (six left eyes and six right eyes). At inclusion, mean IOP values using GAT were: 13.8 ± 2.1 mmHg on the right eye and 13.7 ± 1.9 mmHg on the left eye ($p=0.9$). Total sleep time (TST, total of non-rapid eye movement (NREM) (N1, N2, N3) and rapid eye movement (REM) sleep in a period), total sleep period (TSP, period of time measured from sleep onset to final awakening), sleep efficiency (TST/TSP), sleep architecture with absolute and percentage of time spent awake after sleep onset (WASO), NREM (N1, N2, and N3) and REM sleep, number of cycles per night and the micro-arousal index are displayed in Table 1.

Intraocular pressure and sleep stages

The minimum, maximum, amplitude, and mean signal values of the population during the 24-h and the diurnal periods, and during each sleep stage of the sleep period (wake NREM N1, N2, N3, and REM) are summarized in Table 2. All subjects had a

nocturnal acrophase (3:51 AM \pm 43 min; range 3:26 AM; 4:12 AM) and a diurnal bathyphase (2:30 PM \pm 34 min; range 2:12 PM; 2:48 PM).

The relationship between the sleep stages and the IOP signal values was evaluated using the analysis of variance (ANOVA). We found a significant relationship between the sleep stages and the IOP signal values ($p=0.02$). Follow-up multiple post-hoc pairwise comparisons were then performed to compare the different groups. The significance level was not adjusted for those post-hoc comparisons, given that an ANOVA test was performed first and showed a significant relationship. We compared the IOP values during awakening and during various sleep stages. IOP signal values were significantly lower during awakening than during REM, and NREM N1, N2, and N3 stages ($p=0.04$, 0.02 , 0.01 , and 0.01 , respectively). We compared the IOP values during the REM stage and the NREM stages. The IOP signal values were significantly higher during the REM stage than during the NREM N1, N2, and N3 stages ($p=0.03$, 0.02 , and 0.018 , respectively). Finally, the IOP values were compared during the slow-wave N3 stage to the N1 and N2 NREM stages. The IOP signal values were significantly higher during NREM N1 and N2 stages than during the NREM N3 stages ($p=0.04$ and 0.02 , respectively). Figure 1 shows the 24-h raw and modeled individual intraocular pressure (IOP) curves of two subjects and illustrates that IOP follows a nyctohemeral rhythm in young healthy subjects and was lower during the diurnal period and higher during the nocturnal period.

Intraocular pressure changes across sleep stages

The CLS signal measurement changes from one sleep stage to another are

summarized in Table 3. The CLS signal significantly increased when moving from wake to REM and NREM N1 and N2 stages ($p=0.004$, 0.03 , and 0.04 , respectively). The CLS signal significantly increased when going from wake to NREM N2 and N3 stages to REM stages ($p=0.018$ and 0.028 , respectively). The CLS signal significantly decreased when going from REM to wake ($p=0.027$) and from NREM N1, N2, and N3 stages to wake ($p=0.04$, 0.038 , and 0.021 , respectively).

The CLS signal measurement changes during the night are summarized in Table 4. We found a significant negative relationship between changes in sleep stages and changes in CLS values, indicating that CLS values increase during sleeping (i.e., negative changes in sleep stages) and decrease during awakening (i.e., positive changes in sleep stages) ($p=0.026$).

Intraocular variability and sleep quality

We found a significant positive relationship between the micro-arousal index and the nocturnal period CLS signal standard deviation ($r=0.76$, $p=0.024$) and a significant negative relationship between sleep efficiency (total sleep time/sleep period) and the nocturnal period CLS signal standard deviation ($r= -0.69$, $p=0.041$).

DISCUSSION

Using an innovative continuous IOP measurement that does not disturb sleep, we evaluated the physiological relationships between nocturnal IOP levels and variations, and sleep quality and structure in healthy subjects. We found that during the nocturnal period the IOP was lower during awakening than during REM, and NREM N1, N2, and N3 sleep stages. Among the sleep stages, IOP was higher during the REM stage and progressively decreased with deepening of NREM sleep. We found a higher variability in nocturnal IOP in subjects with the highest micro-arousal index and the lowest sleep efficiency.

Only two previous studies have assessed the relationships between sleep macrostructure and IOP levels and fluctuations^{8,10}

The first one was conducted in 12 young and 12 older healthy subjects⁸. During a 24-h period, IOP was measured hourly with a Tono-Pen electronic tonometer

(Oculab, Glendale, CA, USA). Nocturnal polysomnography was performed. The IOP was lower during wakefulness (14.9 ± 0.1 mmHg) than during light sleep (16.6 ± 0.3 mmHg), slow-wave sleep (17.0 ± 0.4 mmHg), and REM sleep (16.0 ± 0.3 mmHg). The difference in IOP between slow-wave and REM sleep was significant ($p=0.03$). However, it should be noted that subjects were awakened hourly for IOP measurements. Oxybuprocaine eye drops were administered before IOP measurements, and series of three to six measurements were repeated until the inter-measure variability was less than 5%. For these reasons, the authors reported a duration of IOP measurement longer than 1 min (81.4 ± 2.1 s and 85.3 ± 3.6 s in young and older subjects, respectively). The mean delay for returning to sleep after IOP measurements was rather long, 198.5 ± 15.2 s and 521.0 ± 85.4 s in young and older subjects, respectively. Moreover, in this study, IOP was not strictly speaking measured during sleep, but immediately after awakening. Another reason that could explain the differences with our study is that only six to nine nocturnal IOP measurements were taken for each subject depending on sleep duration (hourly measurements). Since this was not sufficient to obtain several IOP values during each of the sleep stages for each subject, the data from all subjects were pooled before comparing IOP values among sleep stages. In one individual subject, it was not possible to compare the IOP levels or variations among sleep stages, nor to evaluate the IOP changes when going from one sleep stage to another. By contrast, in our study, 3,600 data points were acquired every hour, making it possible to obtain thousands of IOP values for each of the subjects' sleep stages and to make intra-individual paired comparisons.

The second study conducted by the same team using a similar design assessed 16 healthy young African volunteers and 11 young African open-angle glaucoma

patients¹⁰. During a 24-h period, IOP was measured hourly with a Modular One pneumatonometer (Modular One, Digilab, Cambridge, MA, USA). Nocturnal polysomnography was performed. The IOP was also lower during wakefulness than during light sleep, slow-wave sleep, and REM sleep. The variations in IOP were lowest during REM sleep and highest during slow-wave sleep. This study, however, has the same limitations as the above-mentioned study, which we believe could explain that the IOP and IOP variations were found lower during the REM sleep than during the slow-wave sleep, whereas we found the opposite.

Many ocular or systemic factors involved during the sleep stages could explain the higher IOP levels during REM sleep and the wake state than during NREM stages.

Local factors: Studies have shown that blinking and eye movements could increase IOP^{23,24}. Blinking and eye movements are frequent during the REM sleep stages, micro-arousals and by contrast much less frequent during the NREM sleep stages, particularly during the deep slow-wave NREM sleep stages.

Systemic factors: Studies have found that compared to wake and REM sleep, NREM sleep is characterized by a predominance of vagal parasympathetic activity, with a decline in sympathetic activity that is most pronounced in slow-wave sleep^{7,25}.

Consequently, blood pressure, central venous pressure, and the heart and respiratory rates decrease throughout NREM sleep, particularly during slow-wave sleep. This physiological context could explain that we found that IOP continuously decreases with the progressive deepening of NREM sleep. By contrast, studies have demonstrated that in REM sleep sympathetic activity increases significantly and is

highly variable^{7,25,26}. Consequently, blood pressure and heart rate are higher and highly changeable. This could also explain that we found a significantly higher IOP during the REM sleep compared to the NREM sleep.

The findings of the present study have important implications for physiological knowledge as well as clinical relevance.

Given that the NREM sleep is prominent at the beginning of the night, whereas the duration of the REM sleep increases during the last sleep cycles, the findings of the present study could explain that the acrophase of the IOP 24-h variation occurs in the second part of the night or in the early morning just before awakening in a vast majority of healthy subjects^{8-10,12,17,19}.

The finding that the nocturnal regulation of IOP is related to sleep characteristics could suggest that sleep disorders affect the nyctohemeral and nocturnal rhythms of IOP and increase the nocturnal variability of IOP. Numerous studies have evaluated the relationships between glaucoma and sleep apnea, and the association between glaucoma and sleep apnea is still debated²⁷. Further studies should also evaluate the impact of other disturbances in sleep quality and quantity on 24-h and nocturnal IOP and in turn ocular diseases.

In conclusion, we found that sleep micro- and macrostructure and nocturnal regulation of IOP are related in young healthy humans. During the nocturnal period, IOP is lower during the wake stages than during the REM and NREM N1, N2, and N3 stages. Among sleep stages, IOP is higher during the REM stage and continuously

decreases with the progressive deepening of NREM sleep. IOP is highly variable in subjects with poor sleep quality. These data open new avenues in research and prompt to evaluate sleep quality and quantity in clinical studies in patients with ocular hypertension or glaucoma.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was funded by the Association de Recherche et de Formation en Ophtalmologie (ARFO) and the Fondation de l'Avenir. The funding organizations had no role in the design and conduct of the study; had no role in collection, management, analysis, and interpretation of the data; and had no role in preparation, review, or approval of the manuscript.

REFERENCES

1. Shapiro A, Shoenfeld Y, Konikoff F, Udassin R, Shapiro Y. The relationship between body temperature and intraocular pressure. *Ann Ophthalmol.* 1981;13:159-61.
2. Castejon H, Chiquet C, Savy O, et al. Effect of acute increase in blood pressure on intraocular pressure in pigs and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1599-605.
3. Cooper RL, Beale DG, Constable IJ, Grose GC. Continual monitoring of intraocular pressure: effect of central venous pressure, respiration, and eye movements on continual recordings of intraocular pressure in the rabbit, dog, and man. *Br J Ophthalmol.* 1979;63:799-804.
4. Reitsamer HA, Kiel JW. A rabbit model to study orbital venous pressure, intraocular pressure, and ocular hemodynamics simultaneously. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:3728-34.
5. Bakke EF, Hisdal J, Semb SO. Intraocular pressure increases in parallel with systemic blood pressure during isometric exercise. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:760-4.
6. Karabatakis VE, Natsis KI, Chatzibalas TE, et al. Correlating intraocular pressure, blood pressure, and heart rate changes after jogging. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14:117-22.
7. Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. *Sleep Med Rev.* 2014;18:509-519.
8. Buguet A, Py P, Romanet JP. 24-hour (nyctohemeral) and sleep-related variations of intraocular pressure in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:342-347.
9. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2707-2712.

10. Noël C, Kabo AM, Romanet JP, Montmayeur A, Buguet A. Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: relation to sleep patterns. *Ophthalmology*. 2001;108:139-44.
11. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1586-1590.
12. Liu JH, Boulogny RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4439-42.
13. Leonardi M, Leuenberger P, Bertrand D, Bertsch A, Renaud P. First steps toward noninvasive intraocular pressure monitoring with a sensing contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:3113-3117.
14. Leonardi M, Pitchon EM, Bertsch A, Renaud P, Mermoud A. Wireless contact lens sensor for intraocular pressure monitoring: assessment on enucleated pig eyes. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:433-437.
15. Mansouri K, Shaarawy T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:627-629.
16. Mansouri K, Liu JH, Weinreb RN, Tafreshi A, Medeiros FA. Analysis of Continuous 24-h Intraocular Pressure Patterns in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:8050-6.
17. Mottet B, Aptel F, Romanet JP, Hubanova R, Pépin JL, Chiquet C. 24-Hour Intraocular Pressure Rhythm in Young Healthy Subjects Evaluated With Continuous Monitoring Using a Contact Lens Sensor. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1507-16.
18. Hubanova R, Aptel F, Chiquet C, Mottet B, Romanet JP. Effect of overnight wear of the Triggerfish(®) sensor on corneal thickness measured by Visante(®) anterior segment optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:119-23.
19. Aptel F, Tamisier R, Pépin JL, et al. Hourly awakening vs continuous contact lens sensor measurements of 24-hour intraocular pressure: effect on sleep macrostructure and intraocular pressure rhythm. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1232-8.
20. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597-619.
21. Brown EN, Czeisler CA. The statistical analysis of circadian phase and amplitude in constant-routine core-temperature data. *J Biol Rhythms*. 1992;7:177-202.
22. Gronfier C, Wright KP, Jr., Kronauer RE, Czeisler CA. Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:9081-9086.
23. Green K, Luxenberg MN. Consequences of eyelid squeezing on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 1979;88:1072-7.
24. Campbell DG, Schertzer RM. Pathophysiology of pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995;6:96-101.
25. Lombardi F, Parati G. An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res*. 2000;45:200-11.
26. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328:303-7. 27. Aptel F, Chiquet C, Tamisier R, Sapene M, et al. Association between glaucoma and sleep apnea in a large French multicenter prospective cohort. *Sleep Med*. 2014;15:576-81.

FIGURE LEGENDS

Figures 1A and 1B. Examples of 24-h raw and modeled individual intraocular pressure (IOP) curves of two subjects. IOP is expressed in eqVm. TSP: total sleep period, period of time measured from sleep onset to final awakening.

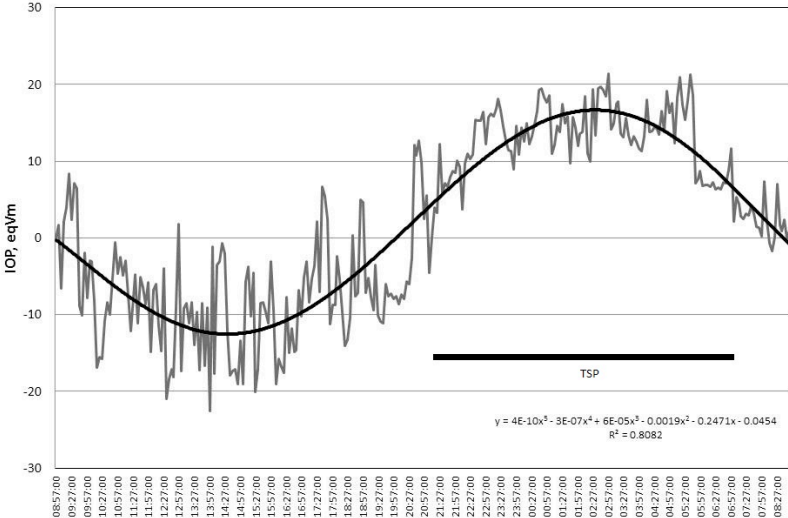


Fig 1A

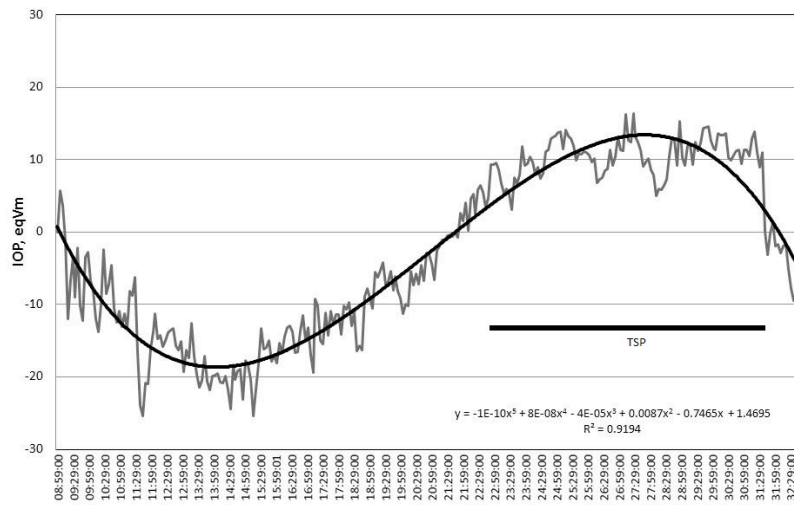


Table 1. Sleep duration, quality, and architecture with absolute and relative NREM (N1, N2, and N3) and REM sleep stage duration, and percentages of total sleep time.

	Mean ± standard deviation [95% confidence interval]
Total sleep time (min)	365.3 ± 48.6 [337.8;392.8]
Total sleep period time (min)	459.9 ± 29.4 [443.2;476.5]
Sleep efficiency (total sleep time/sleep period)	79.4 ± 11.5 % [72.8;86.1]
Wake after sleep onset (min)	110.1 ± 36.1 [92.2;128.0]
Stage N1 (min and % of total sleep time)	40.7 ± 20.1 [29.3;52.1] (11.1%)

Stage N2 (min and % of total sleep time)	179.0 ± 35.4 [158.9;199] (49.3%)
Stage N3 (min and % of total sleep time)	66.1 ± 17.1 [56.7;76.1] (18.1%)
REM sleep (min and % of total sleep time)	79.6 ± 27.8 [63.8;95.3] (21.5%)
Number of cycles per night	5.5 ± 0.5 [5.2;5.8]
Micro-arousal index (number/h of sleep)	6.4 ± 3.2 [4.6;8.2]

Data are presented with mean ± standard deviation [95% confidence interval].

NREM: non-rapid eye movement; REM: rapid eye movement.

Table 2. CLS signal measurement characteristics: minimum, maximum, mean signal values, and amplitude.

	Twenty-four-hour	Nocturnal period (10:00 PM to 8:00 AM)	Nocturnal period W stage	Nocturnal period REM stage	Nocturnal period N1 stage	Nocturnal period N2 stage	Nocturnal period N3 stage
lean signal (eqVm)	3.4 ± 10.9 [-2.8;9.6]	12.9 ± 15.5 [4.1;21.7]	10.02 ± 4.22 [3.2;16.9]	15.75 ± 2.40 [5.6;25.9]	13.50 ± 3.52 [4.9;22.1]	13.31 ± 2.77 [5.0;21.5]	12.24 ± 2.78 [4.1;20.3]
lax signal (eqVm)	28.0 ± 10.2 [22.2;33.8]	22.6 ± 16.5 [13.2;31.9]	18.8 ± 5.21 [12.1;25.6]	22.4 ± 3.1 [13.2;31.6]	21.0 ± 4.1 [11.7;30.3]	21.4 ± 2.9 [10.9;31.9]	19.2 ± 2.6 [10.7;27.7]

lin signal (eqVm)	-20.7 ± 21.1 [-32.7; -8.7]	-0.5 ± 18.1 [-10.7;9.7]	-0.5 ± 7.84 [-10.1;9.5]	2.4 ± 5.64 [-7.8;10.2]	1.9 ± 4.79 [-8.3;10.2]	1.1 ± 4.44 [-8.8;10.0]	0.2 ± 4.08 [-8.1;8.4]
amplitude (eqVm)	48.1 ± 23.3 [34.9;61.3]	22.8 ± 6.1 [19.3;26.2]	19.3 ± 9.45 [17.4;21.4]	24.8 ± 7.63 [20.7;28.9]	23.0 ± 7.10 [20.1;26.0]	22.5 ± 6.78 [19.8;25.3]	19.4 ± 6.45 [17.0;22.2]

Data are presented with mean ± standard deviation [95% confidence interval]. CLS: contact lens sensor. W: wake. REM: rapid eye movement. NREM N1, N2, and N3: non-rapid eye movement.

Table 3. CLS signal measurement changes during sleep stage changes.

	<i>W</i>	<i>REM</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>
<i>From W to</i>		+2.16 ± 0.94*	+2.58 ± 1.02*	+1.89 ± 0.76*	NA
<i>From REM to</i>	-4.56 ± 1.44*		-1.95 ± 0.97	-2.06 ± 0.81*	NA
<i>From N1 to</i>	-1.74 ± 0.88	NA		-0.31 ± 0.27	-1.09 ± 0.41
<i>From N2 to</i>	-2.07 ± 0.72*	+3.24 ± 1.11*	NA		-0.51 ± 0.37
<i>From N3 to</i>	-1.49 ± 0.56*	+2.47 ± 0.84*	NA	-0.08 ± 0.67	

Data are presented with mean ± standard deviation. CLS: contact lens sensor. W: wake stage. REM: rapid eye movement stage. N1, N2, and N3: non-rapid eye movement stages. For example, the mean change in CLS signal when going from

REM to wake could be found in the 3rd line, 2nd column (-4.56 ± 1.44). * significant change ($p < 0.05$).

Table 4. CLS signal measurement changes during sleeping/awakening.

<i>Number of sleep stage changes</i>		
+ 4 (<i>awakening</i>)		$-0.72 \pm 0.66^*$
+ 3 (<i>awakening</i>)	W (stage 5)	$-1.79 \pm 0.47^*$
+ 2 (<i>awakening</i>)	REM (stage 4)	$-3.79 \pm 0.81^*$
+1 (<i>awakening</i>)	N1 (stage 3)	$-3.45 \pm 0.94^*$
-1 (<i>sleeping</i>)	N2 (stage 2)	$+1.15 \pm 0.51^*$
-2 (<i>sleeping</i>)	N3 (stage 1)	$+1.08 \pm 0.33^*$
-3 (<i>sleeping</i>)		$+0.08 \pm 0.56^*$

Sleeping: negative change

Awakening: positive change

-4 (sleeping)		NA
---------------	--	----

Data are presented with mean \pm standard deviation. * Significant change ($p < 0.05$).

Sleep occurs in repetitive cycles of approximately 90 min, usually four or five of them per night, which include an increasing proportion of REM sleep as they repeat. The whole cycle normally proceeds in the following order: N1 \rightarrow N2 \rightarrow N3 \rightarrow REM or N1 \rightarrow N2 \rightarrow N3 \rightarrow N2 \rightarrow REM. CLS: contact lens sensor. W: wake stage. REM: rapid eye movement stage. N1, N2, and N3: non-rapid eye movement stages.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR :
PERRINE CANAUD

TITRE : **RELATIONS JIP BETWEEN INTRAOCULAR PRESSURE VARIATIONS AND SLEEP MACROSTRUCTURE**

CONCLUSION : L'architecture du sommeil et les variations nocturnes de la PIO sont étroitement liées chez les sujets sains sans trouble du sommeil. Au cours du sommeil, la PIO est plus élevée au cours des phases de sommeil paradoxal, et décroît progressivement au cours du passage en sommeil profond.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

15/10/15

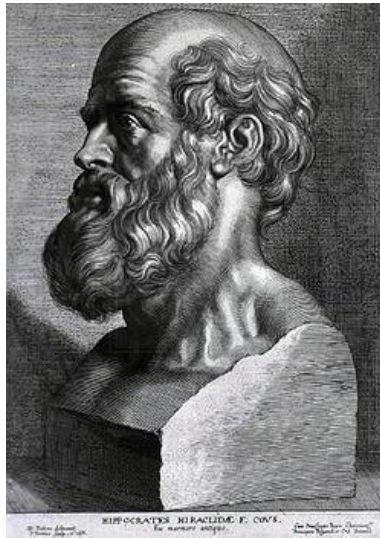
LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR

J.P. Romanet



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

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

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.