



HAL
open science

Perturbations vasculaires dans la neuropathie optique glaucomateuse : apport de l'IRM de flux

Véronique Promelle

► **To cite this version:**

Véronique Promelle. Perturbations vasculaires dans la neuropathie optique glaucomateuse : apport de l'IRM de flux. Organes des sens. 2015. dumas-01284315

HAL Id: dumas-01284315

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01284315>

Submitted on 7 Mar 2016

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014/2015

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

THESE N°2015-79

**PERTURBATIONS VASCULAIRES
DANS LA NEUROPATHIE OPTIQUE GLAUCOMATEUSE :
APPORT DE L'IRM DE FLUX**

Présentée et soutenue publiquement
le 17 Juin 2015

Par
Mme PROMELLE Véronique

PRESIDENT DU JURY :
Madame le Professeur Solange MILAZZO

MEMBRES DU JURY :
Monsieur le Professeur Daniel LE GARS
Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Monsieur le Professeur Johann PELTIER

DIRECTEURS DE THESE :
Monsieur le Docteur Olivier BALEDENT
Madame le Professeur Solange MILAZZO

A la Présidente du Jury et ma Directrice de thèse,

Madame le Professeur Solange MILAZZO

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Ophtalmologie)

Pôle des 5 sens

Chef du Service d'Ophtalmologie au CHU d'Amiens

Chère Présidente, Chère Maître,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider ce jury et d'avoir dirigé mon travail.

Merci de ces idées qui sont toujours de riches point de départ à nos projets.

Merci de m'avoir fait confiance pour ce travail et pour la collaboration avec l'équipe de recherche.

Merci de m'avoir enseigné la rigueur nécessaire à notre travail.

Vous m'avez appris à ne pas me poser de limites, à voir que tout est possible.

Vous m'avez offert l'opportunité de travailler avec vous pour les années à venir et j'ai hâte de mettre en œuvre tous ces projets que nous avons ensemble.

Soyez assurée de ma considération et de mon profond respect.

Au membre du Jury,

Monsieur le Professeur Daniel LE GARS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Professeur Emérite des Universités

(Anatomie)

Doyen Honoraire de l'UFR de Médecine d'AMIENS

Pôle Anatomie

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Cher Professeur,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

Depuis les cours d'anatomie sur les bancs de l'amphithéâtre Perdu, jusqu'aux couloirs de la neurochirurgie et du bloc, vous avez représenté pour moi l'enthousiasme de l'apprentissage et de l'exercice de la médecine. Ce fut une chance d'avoir bénéficié de votre enseignement.

Merci de m'avoir orientée vers l'école de l'INSERM, et très tôt m'avoir fait goûter à la recherche. Même si l'expérience s'est arrêtée assez rapidement pour moi, l'idée a fait son chemin...

Veillez accepter l'expression de ma gratitude et de tout mon respect.

Au membre du Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Radiologie et Imagerie Médicale)
Pôle Imagerie

Cher Professeur,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

Merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse et votre disponibilité.

Veillez accepter l'expression de ma gratitude et de tout mon respect.

Au membre du Jury,

Monsieur le Professeur Johann PELTIER

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef du service de Neurochirurgie

(Anatomie)

Cher Professeur,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

Merci pour vos enseignements riches, clairs et didactiques chaque fois que vous intervenez en ophtalmologie.

Veillez accepter l'expression de ma gratitude et de tout mon respect.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Olivier BALEDENT

Maître de conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine nucléaire et traitement de l'image

Directeur du laboratoire "BIO FLOW IMAGE" de l'Université de Picardie Jules Verne

Cher Docteur,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait de diriger ce travail.

Merci d'avoir eu confiance en moi.

Merci de tout ce que vous m'avez appris, de votre patience et de votre indulgence parfois.

Merci surtout de m'avoir accueillie au laboratoire, de m'avoir ouvert les portes sur un monde que je ne soupçonnais pas, un monde où l'on peut rêver de science-fiction.

Veuillez accepter l'expression de ma gratitude et de mon respect.

A Eléa,

Tu es le plus beau cadeau que la vie m'ait donné. Tout ce que je fais, je le fais pour toi. Par toi, chaque jour s'illumine. Merci.

A Jérémy,

Il n'y a pas de hasard, il n'y a que des rendez-vous.

Merci pour ta patience, merci pour ton soutien. Merci pour ton amour.

A mon père,

Tu m'as encouragée, tu m'as donné confiance. Depuis le tout début, tu es ma référence. Merci.

A ma mère,

Tu m'as donné la vie la plus belle que l'on pouvait rêver d'avoir. Merci.

A mes sœurs, Amélie et Bénédicte,

Merci d'être là, merci d'être aussi fières de moi. Merci d'avoir apporté Nico et Tim dans la famille, et bien sûr Arthur. Merci pour votre simplicité, votre indulgence aussi. Je vous aime à l'infini.

A mes grands-mères,

A mes grands-pères, j'aurais aimé que vous soyez là pour vous réjouir avec moi aujourd'hui.

A ma famille d'adoption : Patrick, Marie-Edith, Elodie et Cédric, Aurélie et Anthony, Gregory et Elodie, Dimitri et Ludivine, Landry et Elodie, Laurie et Mohamed, Teddy et Bérengère, Flavie, Audric, Tom, Aodren, Emie, Théodore, Léonie, Leya, Lilou, Bastien, Maelys, Soléa, Paul, Mathys. Pour m'avoir acceptée, pour votre bonne humeur, pour les dîners à l'improviste, pour m'avoir ramené les pieds sur terre parfois, pour les Noël's incomparables, et pour votre soutien, merci, sans vous j'étais fichue !

A mes amis des tout débuts : Stéphanie, Vianney et Elise, Lilou, Xavier, Anne-Sophie, Groguy, Mathieu, Bérénice, Fatia, Aurore (las quichas de Buenos Aires !), Mathilde et Fabien. Merci de rester présents, même pour ceux qui sont loin !

Aux amis d'un peu plus tard : Léa, Anthony, la famille de Senlis ; Cedric et Marielle, Emilie et Thomas.

Au Dr Isabelle Desailly-Henry, merci pour votre disponibilité, votre souplesse, votre indulgence et votre gentillesse, sans vous je ne pourrais pas me complaire dans le déni, sans vous je n'aurais pas la vie que j'ai. Merci.

Au Dr Benjamin Jany, merci pour ton enseignement, ta disponibilité, ta présence, ta patience.

Au Dr Blin, au Dr El Amali, au Dr Cretu et au Dr Betermiez, merci pour cette ambiance de tous les jours, ce partage dont chacun de vous m'a fait profiter.

Aux infirmières et aide soignantes Brigitte, Carole, Elodie, Coco, Astrid, Christine, Christel, Hélène, Laetitia, Marie-Do, aux orthoptistes, à Regis : vous nous écoutez, vous nous rassurez, vous riez avec nous, merci.

Aux infirmières et aide-soignants du service et du bloc, merci.

Aux secrétaires, Nathalie, Edith, Cathy, Linda, Sarah, Isabelle, Sidaline, Valérie, Annie, et celles que j'oublie probablement.

Au Dr Bouyahiaoui, pour m'avoir accueillie à St Quentin avec douceur, pédagogie et patience,

A Eugène et Issam, pour la bonne humeur (c'est toujours une bonne journée qui commence!) et pour votre amitié.

Au Dr Curan, ce que j'ai appris à vos côtés est d'une inestimable richesse. Merci pour votre enseignement chirurgical, médical et humain, merci pour votre confiance, votre bienveillance et votre humour parfois inattendu !

A Malek Osman, Sadia Alem, Marc Abtan, Julien Touboul, Mickael Serrero, aux infirmières et aide soignantes de la consultation, de la chirurgie ambulatoire et du bloc de Creil, à Catherine, merci.

A mes co internes et amis, Andrei et Fanny, qui êtes devenus mes chefs ! Dalila, Julie, Oana, Damya, Abdel, Sibel, on dirait bien que je suis la dernière à passer le cap ! Apprendre l'ophtalmologie à vos côtés a été une chance et un bonheur. Venir chaque jour vous retrouver rendait les journées plus belles.

Aux autres co-internes bien sûr, vous que j'apprends à connaître : Nabil, William, Moussa, Claire, Marine, Ghita, Allan, Romain, Camille, Sophie, Sarah, Maxence, c'est une joie de savoir que nous allons continuer ensemble !

Au Dr Axelle Berthout, tu as accompagné mes premiers jours d'internat, je t'ai admirée. Merci pour ton enthousiasme, ton dynamisme et tes conseils toujours précieux.

Aux Drs Charles Mariette, Fabrice Thomas, aux Drs Leila Turut et Stéphane Thimel, merci pour votre gentillesse et votre confiance.

A toute l'équipe du laboratoire Bio Flow.

Roger, les conversations qui font du bien. Tu écoutes, tu supportes les humeurs, les meilleures comme les pires, tu ris avec moi, tu compatis quand il le faut, tu es mon papa du labo, merci.

Joel, toujours le premier dans les murs, le café toujours prêt, ta rigueur scientifique m'a évité quelques écueils, et sans toi le CPP n'aurais jamais vu le jour. Finalement les meilleures idées sont celles que l'on a exploré ensemble avant d'essayer d'en convaincre les autres !

A Gwenaël, pour les innombrables versions du logiciel, les travaux sur le fantôme, les debugages en urgence, et surtout ta fraîcheur et ta simplicité.

A Bader, Simon.

A Danielle et Sophie, pour votre disponibilité, votre connaissance de la machine, et pour m'avoir écouté raconter ma vie !

A Jadwiga, ma soeur, notre rencontre compte parmi ce qui m'est arrivé de mieux au labo. Finalement je suis bien contente d'avoir piqué ta place sur ce petit bureau, et de t'avoir empêché de travailler quasiment tous les jeudis pour qu'on se raconte toutes nos vies passées, présentes et futures. Merci pour ton honnêteté et ta spontanéité. Ta quête du "U" sans relâche, qui me pousse à foncer, à ne pas douter. Tes luttes de tous les jours, qui me donnent la certitude d'avoir une chance inouïe. Tu es une personne exceptionnelle, n'en doute jamais.

A l'Institut Faire Faces, à la SFO et à l'UNADEV, merci de m'avoir permis de profiter d'installations techniques exceptionnelles et de m'avoir donné les moyens financiers pour mener à bien ce projet ambitieux.

Table des matières

Abréviations	1
Introduction	2
Anatomie du nerf optique et de sa vascularisation	2
Définition du Glaucome actuelle et classique.....	7
Epidémiologie du glaucome primitif à angle ouvert.....	8
Hypertonie oculaire et glaucome.....	9
Altérations du flux sanguin orbitaire chez les patients glaucomateux.....	10
Autorégulation hémodynamique de l'oeil	13
Limites de l'imagerie écho-Doppler	14
Imagerie par résonance magnétique par contraste de phase.....	15
Hypothèse de travail et objectif de l'étude	19
Matériels et Méthodes	20
Schéma de l'étude.....	20
Critères d'inclusion.....	20
Critères de non-inclusion	21
IRM utilisée	21
Protocole IRM	21
Séquences morphologiques.....	22
Structures étudiées	22
Positionnement du plan de coupe	23
Paramètres de la séquence en contraste de phase	23
Traitement des images et analyse des résultats.....	24
Critères de jugement	25
Critère principal de jugement	25
Critères secondaires de jugement	25
Statistiques.....	26
Résultats.....	27
Caractéristiques de la population	27
Débit de l'artère ophtalmique	27
Débit des artères carotides internes cervicales.....	28
Débit des veines ophtalmiques supérieures.....	29
Débits artériels et veineux dans le glaucome à pression normale	30

Débits artériels et veineux selon le traitement	32
Débits artériels et veineux selon le stade évolutif.....	33
Discussion.....	35
Mesure du flux sanguin rétinien par Optical Coherence Tomography.....	35
Intérêts et limites de l'IRM de flux dans l'étude des vaisseaux orbitaires.....	35
Perturbations du débit sanguin artériel dans la neuropathie optique glaucomateuse	37
Perturbations du débit sanguin veineux dans la neuropathie optique glaucomateuse.....	38
Le gradient de pression translaminaire	39
Perspectives	40
Conclusion	43
Références	44
Résumé.....	49
Abstract.....	50

Abréviations

A. : artère

AO : artère ophtalmique

CI : Carotide interne

EDV : End Diastolic Velocity

GPAO : Glaucome primitif à angle ouvert

GPN : Glaucome à pression normale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRM PC : IRM en contraste de phase

LCS : Liquide cérébro spinal

NO : nerf optique

OCT : Optical Coherence Tomography, ou Tomographie en Cohérence Optique

PIO : pression intra oculaire

PSV : Peak Systolic Velocity

Q_{AO} : Débit moyen de l'artère ophtalmique

Q_{CI} : Débit moyen de la carotide interne

Q_{diast} : Débit diastolique de l'artère ophtalmique

Q_{syst} : Débit systolique de l'artère ophtalmique

Q_{VOS} : Débit moyen de la veine ophtalmique supérieure

RI : Resistance Index

VOS : Veine ophtalmique supérieure

Introduction

Le glaucome, neuropathie optique progressive et chronique, est une pathologie fréquente, cécitante, et complexe [1]. L'hypertonie oculaire en est le principal facteur de risque, et actuellement le seul facteur accessible au traitement. Cependant l'apparition et l'évolution du glaucome ne sont pas toujours corrélées à la pression intra oculaire. D'autres facteurs sont impliqués dans la physiopathologie de cette neuropathie optique, notamment des facteurs vasculaires. La compréhension de ces facteurs et du mécanisme de survenue d'un glaucome pourrait conduire, à terme, à de nouveaux moyens de diagnostic, de prévention, d'évaluation pronostique ou de suivi.

Ainsi nous nous sommes intéressés lors de cette étude à la vascularisation artérielle et veineuse de l'œil et à ses débits. Nous nous sommes penchés sur les données existantes venant d'études réalisées en écho-Doppler, et aux possibilités que pourrait offrir l'imagerie par résonance magnétique de flux pour l'exploration de ces débits.

Anatomie du nerf optique et de sa vascularisation

L'orbite est une cavité limitée par des parois osseuses rigides et destinée à contenir et protéger les structures de l'appareil de la vision. Le globe oculaire en occupe la partie antérieure. Le nerf optique se forme en arrière du globe au niveau de la papille optique et chemine dans l'orbite selon un trajet en S pour en sortir au niveau du canal optique (Figure 1). Six muscles striés oculomoteurs sont situés dans l'orbite. Les quatre muscles droits et leurs fascias, tendus de l'apex orbitaire au globe oculaire, limitent en arrière du globe un espace graisseux conique appelé cône fascio-musculaire qui contient le nerf optique et l'artère ophtalmique.

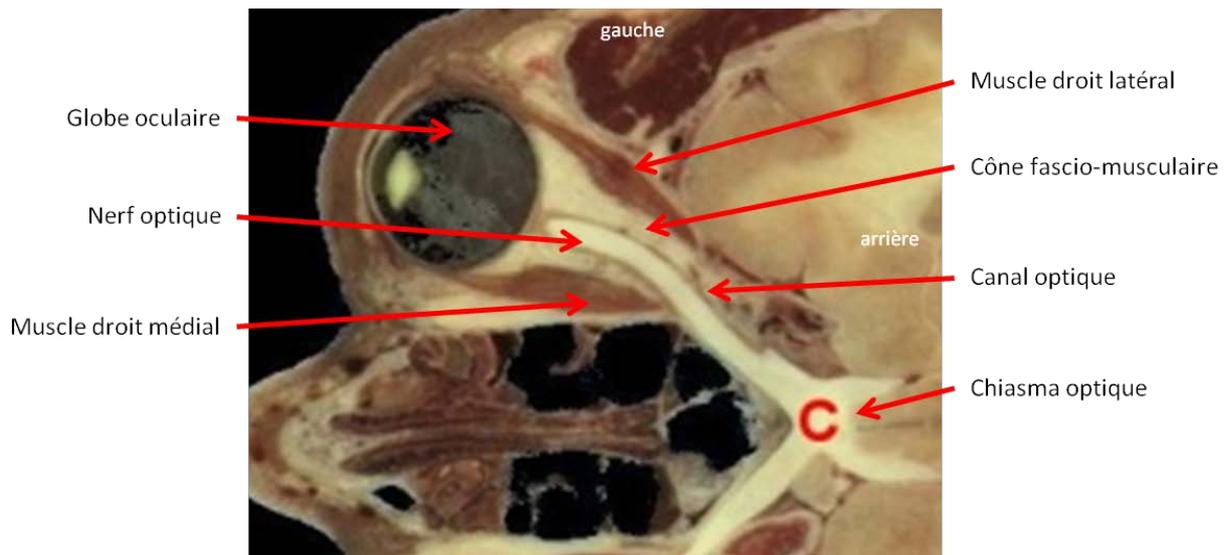


Figure 1 : Coupe anatomique horizontale de l'orbite passant par le plan des nerfs optiques (vue supérieure). [image du Dr JA Illingworth, University of Leeds, Faculty of Biological Science].

La vascularisation artérielle de l'orbite (*Figure 2*) repose essentiellement sur les branches de l'artère ophtalmique (AO) [2,3]. Cette artère est issue de la carotide interne et mesure 1 à 2 mm de diamètre à son origine. Après un court trajet intracrânien, elle pénètre dans l'orbite par le canal optique. Elle donnera naissance aux artères cilio-rétiniennes courtes et longues pour la vascularisation du nerf optique, de la choroïde, des procès ciliaires et du cercle artériel de l'iris ; et à l'artère centrale de la rétine. Le retour veineux de l'orbite (*Figure 3*) est assuré par les veines ophtalmiques, qui se drainent dans le sinus caverneux en passant par la fissure orbitaire supérieure [4,5]. Il en existe trois : la veine ophtalmique supérieure, moyenne et inférieure. La veine ophtalmique supérieure, d'un calibre de 2 mm environ, est constante. Elle naît dans la partie supéro-médiale de l'orbite puis chemine entre le muscle oblique supérieur et le muscle droit médial. Elle draine les veines de la paupière supérieure, les veines vortiqueuses, la veine centrale de la rétine, les veines ethmoïdales et musculaires. Les veines ophtalmiques moyennes et inférieures sont inconstantes et drainent essentiellement des veines musculaires.

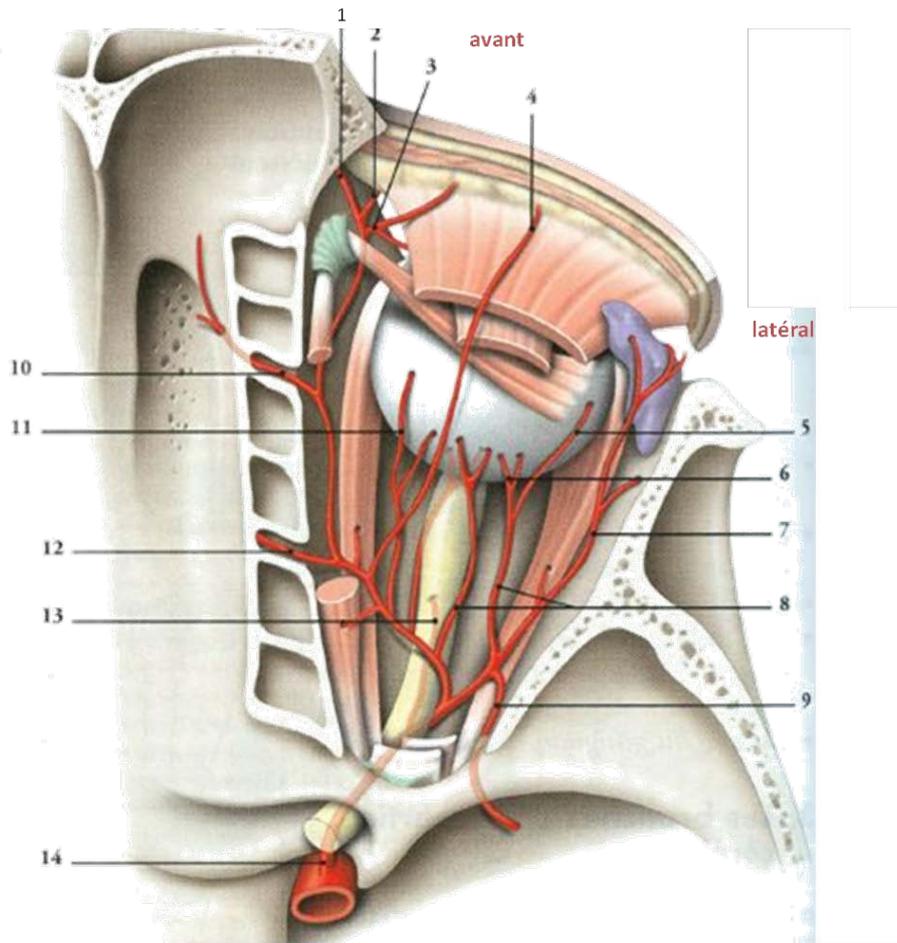


Figure 2 : Artère ophtalmique et ses artères collatérales, vue supérieure.

1- A.supra-trochléaire ; 2- A. dorsale du nez ; 3- A. palpébrale médiale ; 4- A. supra-orbitaire ; 5- A. ciliaire longue latérale ; 6- A. ciliaires courtes ; 7- A. lacrymale ; 8- A. ciliaires postérieures ; 9- Branche méningée ; 10- A.ethmoïdale antérieure ; 11-A. ciliaire longue médiale ; 12- A. ethmoïdale postérieure ; 13- A. centrale de la rétine ; **14- A. ophtalmique.**

[Kamina P. Précis d'anatomie clinique, Chapitre 15 Artères de la tête et du cou, p.236. Tome II, 2ème édition, éditions Maloine, Paris, 2004.]

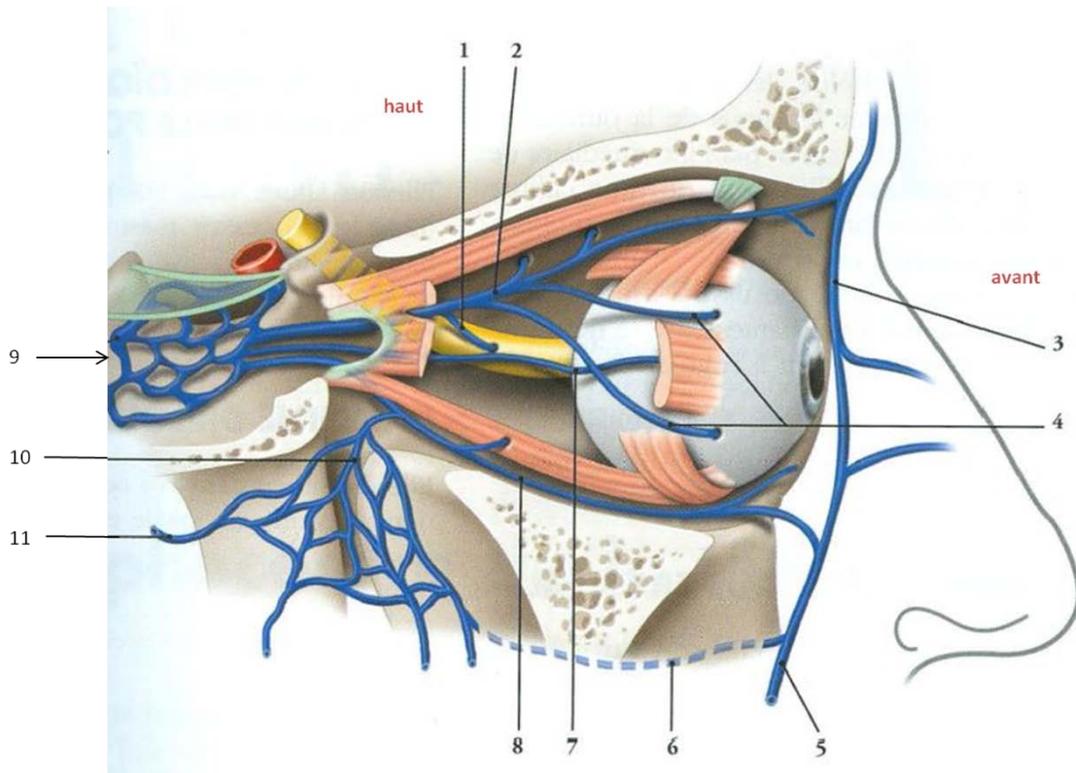


Figure 3 : Drainage veineux de l'orbite, vue latérale.

1- Veine centrale de la rétine ; 2- **Veine ophtalmique supérieure** ; 3- Veine angulaire ; 4- Veines vortiqueuses ; 5- Veine faciale ; 6- Veine faciale profonde ; 7- Veine ophtalmique moyenne ; 8- Veine ophtalmique inférieure ; 9- Sinus caverneux ; 10- Plexus ptérygoïdien ; 11- Veine maxillaire.

[Kamina P. Précis d'anatomie clinique, Tome II, 2^{ème} édition, Chapitre 16 Veines de la tête et du cou, p.255. éditions Maloine, Paris, 2004.]

Le nerf optique (NO) est constitué des axones de millions de cellules ganglionnaires rétiniennes qui se réunissent au niveau de la papille au pôle postérieur de l'œil et passent dans l'orbite à travers la lame criblée (Figure 4). La vascularisation artérielle de la tête du NO est soumise à de très nombreuses variantes individuelles. Chez la plupart des individus, la portion antérieure du NO et la choroïde péripapillaire sont vascularisés par les artères ciliaires courtes postérieures. Certaines branches de ces artères peuvent confluer et former un cercle artériel au niveau de la sclère péripapillaire (appelé cercle artériel de Zinn-Haller), inconstant et le plus souvent incomplet. L'artère centrale de la rétine pénètre le NO environ 10 à 15 mm en arrière du globe oculaire, et vascularise la rétine et la partie la plus superficielle de la papille. Histologiquement, le NO correspond plus à un faisceau de substance blanche qu'à un nerf à proprement parler. Dans sa portion intra orbitaire, il est large de 1.5 à 3 mm et possède une enveloppe durale tapissée d'une membrane arachnoïdienne (Figure 5). Dans cette enveloppe, ou gaine du NO, circule du liquide cébrospinal (LCS) en continuité avec les espaces sous-duraux intracrâniens. Le NO traverse l'orbite et en sort par le canal optique pour entrer dans l'espace intracrânien et rejoindre le chiasma optique [6].

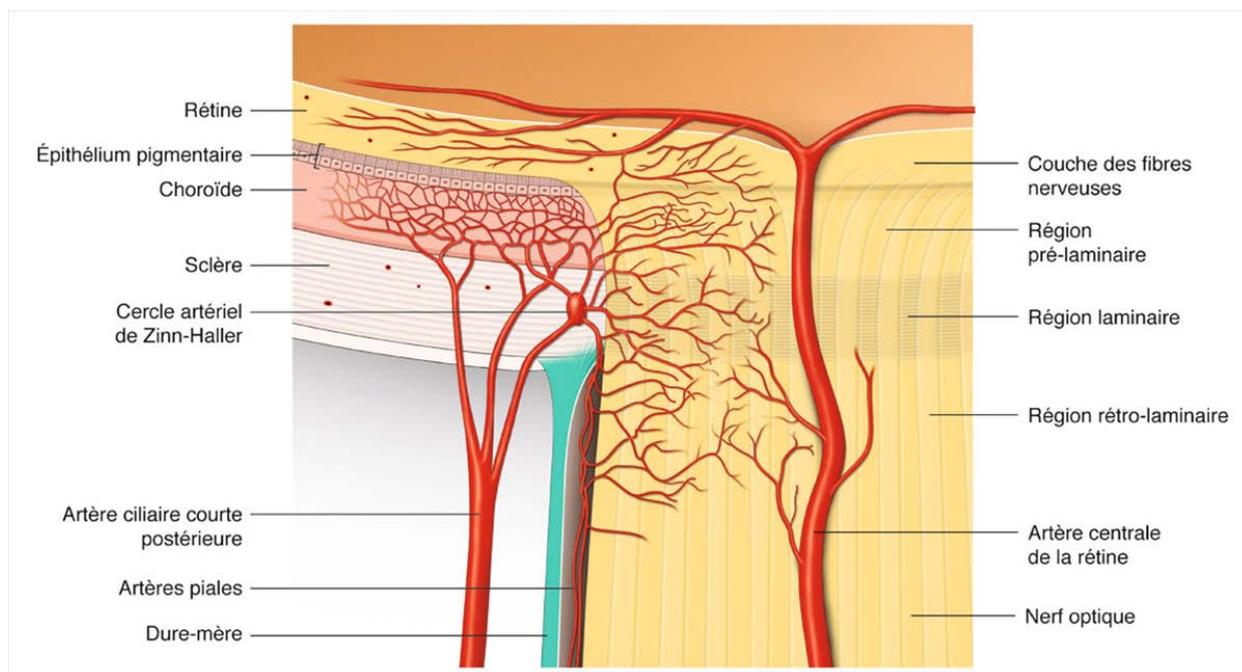


Figure 4 : Vascularisation du nerf optique au niveau de la lame criblée.

[Labbé A, Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique, Glaucome primitif à angle ouvert, Rapport 2014 de la Société Française d'Ophtalmologie, édition Elsevier Masson, Paris, 2014.]



Figure 5 : coupe coronale en imagerie par résonance magnétique (IRM) pondérée T2, passant par les deux nerfs optiques (flèches noires) : le nerf optique est séparé de sa gaine par un espace où circule du LCS.

[F. Héran, P. Koskas, C. Vignal. Nerf optique. EMC - Ophtalmologie 2010:1-9 [Article 21-008-A-10]

Définition du Glaucome actuelle et classique

Le glaucome est aujourd'hui défini comme une neuropathie optique progressive caractérisée par des anomalies de la papille optique et des atteintes caractéristiques du champ visuel. Il est donc une maladie du nerf optique.

La définition du glaucome est récente. Depuis l'Antiquité, le glaucome désignait un ensemble de pathologies oculaires, dont la cataracte. Le terme grec *glaukos* désigne une couleur intermédiaire entre le bleu et le vert, évoquant la teinte de la mer. Cette couleur glauque pouvait être due à des changements de couleur de l'iris ou de la cornée dans des atteintes aussi variées que les uvéites, les infections cornéennes ou les crises aiguës de fermeture de l'angle. Au XVIIIe siècle, les encyclopédistes français définissent le glaucome comme "une maladie des yeux, sur le siège de laquelle les auteurs ne s'accordent point". La notion d'hypertonie oculaire apparaît, avec la description sémiologique du glaucome aigu. Ce n'est qu'avec les travaux d'Albrecht von Graefe (1828-1870) que seront distingués glaucome aigu, glaucome chronique et glaucome sans hypertonie oculaire. Von Graefe est également à l'origine des premiers examens du champ visuel. Les scotomes arciformes du glaucome chronique seront décrits à la fin du XIXe siècle. Au cours du XXe siècle enfin, l'observation de l'angle irido cornéen permit à Otto Barkan de distinguer les concepts de glaucome à angle fermé ou à angle ouvert.

Dans sa définition moderne, le terme glaucome regroupe de nombreux tableaux cliniques, souvent confondus, dont le point commun est la neuropathie optique se manifestant par des anomalies de la papille optique et des altérations subséquentes du champ visuel. Il n'existe donc pas un mais des glaucomes. Le glaucome primitif à angle ouvert, ou GPAO, est défini par l'European Glaucoma Society comme "une neuropathie optique chronique progressive qui a comme particularité commune des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétinienne en l'absence d'autres maladies oculaires ou de pathologies congénitales. Des pertes progressives des cellules ganglionnaires rétinienne et du champ visuel sont associées à ces modifications." La définition de l'American Academy of Ophthalmology y ajoute la notion d'un angle ouvert en gonioscopie.[7,8]

Epidémiologie du glaucome primitif à angle ouvert

Les glaucomes sont aujourd'hui la deuxième cause de cécité dans le monde, derrière la cataracte. Ils représentent ainsi la principale cause mondiale de cécité non-réversible [9,10]. Il a été estimé qu'après un suivi à vie des patients, approximativement 1 sur 6 devenait aveugle des deux yeux à cause de la neuropathie optique glaucomateuse, malgré le traitement [11].

Les études épidémiologiques sont rendues difficiles par le manque de définition consensuelle, mais lors d'une méta-analyse datant de 2006 [12], la prévalence du GPAO était estimée à 2,1% [1,6 - 2,7%] pour les populations caucasiennes, et à 4,2% [3,1 - 5,8 %] pour les populations mélanodermes (*Figure 6*).

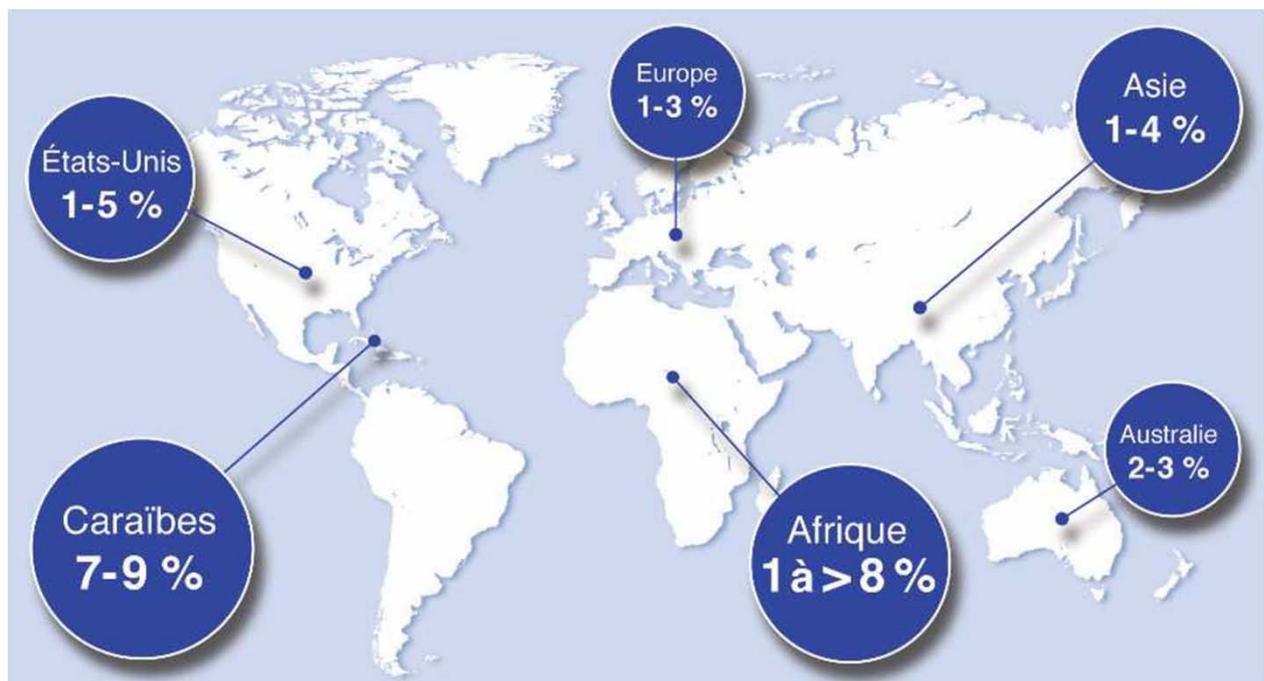


Figure 6 : Estimation de la prévalence du GPAO dans le monde.

[Bron A, Francoz A. *Le GPAO dans le monde, Glaucome primitif à angle ouvert, Rapport 2014 de la Société Française d'Ophthalmologie, édition Elsevier Masson, Paris, 2014.*]

Les facteurs de risque classiquement reconnus du GPAO sont ainsi [13] :

- L'âge
- L'hypertonie oculaire
- L'origine ethnique : la prévalence du GPAO dans les populations mélanodermes est estimée à 3 à 6 fois celle des populations caucasiennes. L'apparition de la maladie y serait plus précoce et l'évolution vers la cécité plus rapide [14].
- La présence d'antécédents familiaux de GPAO : le risque relatif de GPAO serait de 3.3 (IC95% : 2- 5.6) en cas d'antécédent chez un apparenté au premier degré [15].
- Une faible épaisseur cornéenne centrale entraîne une sous-estimation des mesures de PIO, risquant de retarder le diagnostic d'un GPAO. Cependant, malgré de nombreuses études aux résultats contradictoires, l'épaisseur cornéenne centrale ne semble pas être un facteur de risque indépendant de survenue et de progression du glaucome [16].
- La myopie, avec une prévalence du glaucome s'élevant à 11 % (OR : 5,7 ; IC : 3,1-11) pour les myopies au-delà de – 6D [15]. L'analyse clinique et paraclinique de la papille des patients myopes fort est souvent difficile en raison des fréquentes dysversions. L'insertion oblique de la tête du nerf optique, la finesse de la lame criblée et l'absence de choriocapillaire péripapillaire pourraient être responsables d'une plus grande susceptibilité des fibres optiques aux altérations dues aux variations pressionnelles [17].
- Les pathologies systémiques telles que le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil, l'hypertension artérielle, les pathologies thyroïdiennes ont également été évoquées comme facteurs de risque de GPAO.

Hypertonie oculaire et glaucome

La notion d'hypertonie oculaire fait son apparition au XVIII^e siècle, et sera décrite comme le symptôme essentiel du glaucome en 1818 par Antoine-Pierre Demours dans son Traité de maladies des yeux. Il décrit alors en fait le glaucome aigu. C'est Albrecht Von Graefe qui le premier distingua glaucome aigu, glaucome chronique et glaucome sans hypertonie oculaire. Le tonus oculaire a pu être mesuré quantitativement à partir de la fin du XIX^e siècle, grâce à l'apparition des premiers tonomètres, à indentation puis à aplanation, et des collyres anesthésiques. Le glaucome est resté alors, jusqu'au milieu du XX^e siècle, indissociable de l'hypertonie oculaire. D'après les données statistiques de pression intraoculaire dans la population générale, le tonus moyen était de 15.5 ± 2.5

mmHg : par extrapolation il a été convenu que les sujets qui présentaient un tonus supérieur à 21 mmHg (au-delà de deux écart-type) avaient un glaucome.

La neuropathie optique glaucomateuse survenant en l'absence d'hypertonie oculaire est donc devenue une entité nosologique à part entière appelée glaucome à pression normale (GPN).

Grâce à des études telles que la Baltimore Eye Survey [18], il a été reconnu que seuls 10% des sujets ayant un tonus supérieur à 21 mm Hg avaient en réalité un glaucome. L'hypertonie n'était donc plus synonyme de glaucome, et la pression intra oculaire (PIO) a ainsi été exclue des définitions modernes de la maladie. Toutefois, si elle ne définit plus à elle seule la maladie, l'hypertonie oculaire reste reconnue actuellement comme le principal facteur de risque du glaucome. Ainsi, Paul Lichter suggérait de définir le glaucome comme "une neuropathie optique pression-dépendante" [19]. L'influence de la PIO sur l'évolution de la neuropathie optique glaucomateuse est reconnue. Les traitements actuels du glaucome reposent tous sur un abaissement de la pression intra oculaire : la diminution de la PIO, même de 1 mm Hg, influence favorablement l'évolution de la neuropathie optique, quel que soit le tonus oculaire initial.

Pour des raisons de simplicité, nous utiliserons dans ce travail le terme GPAO pour le glaucome primitif à angle ouvert avec notion d'hypertonie oculaire et le terme GPN pour le glaucome primitif à angle ouvert sans hypertonie oculaire.

En pratique, malgré une réduction efficace de la PIO, certains patients continuent à s'aggraver. D'autres éléments physiopathologiques moins bien identifiés pourraient ainsi être mis en cause dans l'apparition et la progression de cette neuropathie optique.

Altérations du flux sanguin orbitaire chez les patients glaucomateux

Les altérations du flux sanguin orbitaire ont été très largement explorées par écho-Doppler orbitaire. Ainsi, des mesures de vitesse sanguine artérielle dans l'artère ophtalmique, l'artère centrale de la rétine et les artères ciliaires ont été rapportées pour différentes cohortes de patients souffrant de glaucome et de témoins. Ces études rapportent pour la plupart une diminution des vitesses systoliques (Peak Systolic Velocity ou PSV), diastoliques (End Diastolic Velocity ou EDV) et une augmentation de l'indice de résistance (RI : $(PSV-EDV)/PSV$) chez les patients atteints de glaucome, comparés à des sujets témoins sains [20–35]. Nous reportons dans le *Tableau 1* quelques-

unes des valeurs de vitesse et d'indice de résistance publiées pour l'artère ophtalmique. Les disparités dans ces résultats et leur significativité statistique sont nombreuses. Cependant une méta analyse [36] a bien mis en évidence cette diminution du PSV et de l'EDV ainsi qu'une augmentation de l'index de résistance dans l'artère ophtalmique, l'artère centrale de la rétine et les artères ciliaires chez le patient glaucomateux.

Série	n témoins / n GPAO et âge témoins/ GPAO	PSV (cm/s) ± SD		EDV (cm/s) ± SD		RI ± SD	
		témoins	GPAO	témoins	GPAO	témoins	GPAO
Rojanapongpun et al. [32]	35 / 60 19±16 / 28±32	43.9 ± 7.8	39.0 ± 7.8	11.9 ± 2.6	10.3 ± 2.6		
Michelson et al. [30]	44 / 95 70±8 / 67±15	40.2 ± 10.9	36.9 ± 6.2	11.7 ± 4	9.9 ± 4.4		
Butt et al. [24]	26 / 23 66±6 / 69±8	30.8 ± 10.6	40.4 ± 2.2	8.3 ± 3.1	7.8 ± 3.9	0.73 ± 0.05	0.81 ± 0.05
Hosking et al. [37]	16 / 12 60±11 / 60±13	33.2 ± 7.8	26.9 ± 8.3	9.8 ± 2.8	8 ± 2.5	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0
Galambos et al. [38]	20 / 20 62±4 / 60±3	31.4 ± 3	34.8 ± .2	7.6 ± 1.3	8.7 ± 0.8	0.78 ± 0.02	0.75 ± 0.02
Januleviciene et al. [28]	30 / 30 55±10 / 58±9	32.7 ± 14.1	27.3 ± 9.6	9.0 ± 4.7	5.9 ± 3.2	0.74 ± 0.18	0.77 ± 0.11
Garhöfer et al. [26]	198 / 252 68±9 / 68±9	54.6 ± 6.5	52.5 ± 7.8	8.8 ± 0.7	7.8 ± 1.1	0.84 ± 0.02	0.85 ± 0.02
Sekeroglu et al. [33]	25 / 25 67±9 / 64±9	52.6 ± 12.8	41.5 ± 1.2	14.2 ± 5.1	11.8 ± 4.6	0.66 ± 0.07	0.73 ± 0.06
Pemp et al. [31]	20 / 20 66±4 / 68±7	30 ± 9	27 ± 7	6.5 ± 3	5.6 ± 2.3	0.79 ± 0.06	0.79 ± 0.07
Abegao Pinto et al. [20]	59 / 102 71±10 / 68±12	40.1 ± 18.8	35.9 ± 3.9	7.4 ± 4.4	7.5 ± 4.9	0.82 ± 0.07	0.8 ± 0.07
Abegao Pinto et al. [21]	48 / 49 72±10 / 70±12	41.7 ± 18.8	38.2 ± 5.4	8.3 ± 5.3	8.6 ± 5.9	0.81 ± 0.07	0.79 ± 0.07

Tableau 1 : Valeurs mesurées au niveau de l'artère ophtalmique pour le Peak Systolic Velocity (PSV), End Diastolic Velocity (EDV) et l'index de résistance (RI) obtenues en écho-Doppler dans différentes séries de patients avec glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) comparés à des témoins.

Les valeurs notées en rouges sont les valeurs statistiquement différentes entre les deux populations, les valeurs notées en gras n'étaient pas statistiquement différentes entre les groupes, les autres valeurs sont celles pour lesquels la significativité statistique n'a pas été évaluée.

Ces différences dans les mesures de vélocité sanguine sont observées :

- chez les patients non traités comparés aux témoins,
- chez les patients traités pour lesquels la PIO est bien contrôlée [36], comparés aux témoins. De la même façon, le traitement par latanoprost [39], brimonidine ou dorzolamide [40] n'a pas montré d'effet sur l'hémodynamique malgré une réduction significative de la PIO.
- chez les patients glaucomateux comparés aux patients avec hypertension oculaire sans glaucome [41].
- chez les patients souffrant d'un glaucome évolutif comparés aux patients stables : des vitesses basses associées à un index de résistance (RI) élevé sont ainsi apparues comme prédictives de l'évolutivité du glaucome [28,42–44]. Des valeurs de seuil de RI ont été proposées [45,46], au-delà desquelles le risque de progression du glaucome est plus élevé.

Ces données suggèrent que les différences observées au niveau des flux artériels orbitaires ne sont pas la conséquence de l'hypertension oculaire.

Certains auteurs se sont intéressés ainsi au cas particulier que représente le glaucome à pression normale (GPN). De la même façon que pour le GPAO, la plupart des études, malgré quelques disparités dans la significativité statistique des résultats, rapportent une diminution de la PSV, de l'EDV, et une augmentation des index de résistance dans le GPN comparé aux témoins. Cependant le doppler n'a pas prouvé une sensibilité et une spécificité suffisante pour être considéré comme performant pour le diagnostic de GPN [47]. D'autres auteurs ont comparé des patients "GPN" avec des patients "GPAO" [20,21,24,32,38] : il semblerait que les patients GPN montrent des vitesses (PSV, EDV) plus faibles et des résistances (RI) plus élevées que dans le GPAO, mais de façon inconstante d'une étude à l'autre et souvent non significative. (*Figure 7*)

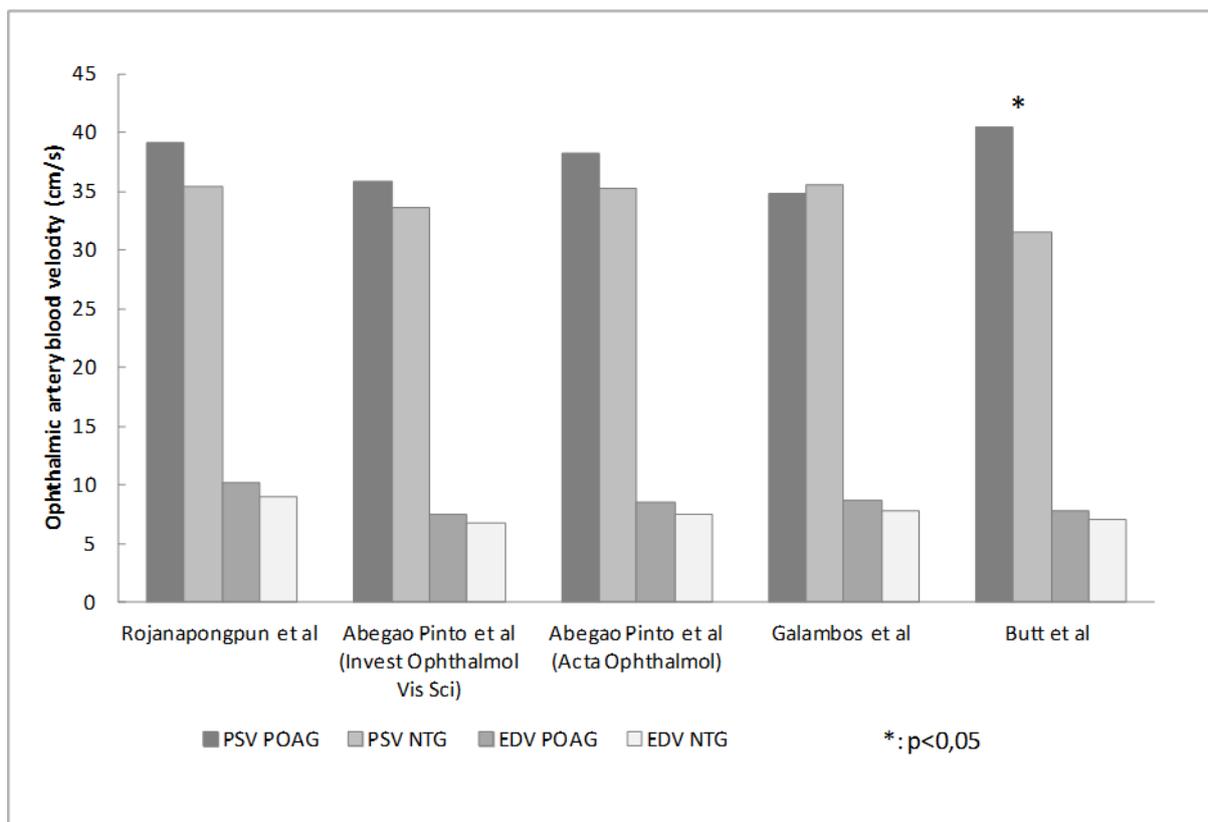


Figure 7 : Vitesses systolique (peak systolic velocity ou PSV) et diastolique (end-diastolic velocity ou EDV) dans l'artère ophtalmique dans le glaucome primitif à angle ouvert (primary open angle glaucome ou POAG) et dans le glaucome à pression normale (normal tension glaucoma ou NTG).

Autorégulation hémodynamique de l'oeil

Lorsque la pression artérielle augmente, lors d'un exercice, le flux sanguin oculaire est maintenu à un niveau constant par augmentation des résistances vasculaires. Ce phénomène, qui protégerait l'œil d'une "sur-perfusion", peut être considéré comme une forme d'autorégulation hémodynamique [48].

Ce système d'autorégulation pourrait être altéré lors des neuropathies glaucomateuses. Par exemple, dans l'étude de Galambos *et al* [38], les patients souffrant de glaucome (que ce soit GPAO ou GPN) avaient une modification de la réponse hémodynamique aux changements posturaux. Par ailleurs, lorsque la PCO₂ est augmentée artificiellement, agissant alors comme un vasodilatateur, les différences de débit sanguin orbitaire entre les patients et les témoins deviennent non significatives [37]. Ces différences hémodynamiques entre patients et témoins pourraient donc être le résultat d'un vasospasme. La réponse endothéliale vasculaire à l'oxyde nitrique (NO) et à l'endothéline-1

serait altérée chez les patients glaucomateux. Or ces deux molécules sont des médiateurs cellulaires impliqués dans la régulation de la pression intra oculaire et du débit sanguin oculaire via la vasodilatation et la vasoconstriction, respectivement [49,50].

Le lien entre le glaucome et les pathologies dites de dysrégulation vasculaire, comme le syndrome de Raynaud ou la migraine, n'est pas clairement élucidé. Lors de la *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* [51], les patients avec migraine avait 2.5 fois plus de chances de montrer une progression de leur glaucome, lorsque celui-ci n'était pas encore traité. A l'inverse, ils répondaient plus favorablement au traitement et auraient une maladie plus "pression - dépendante". Cependant la migraine n'a pas été prouvée comme étant un facteur de risque d'apparition ou de progression du glaucome dans l'étude *Ocular Hypertension Treatment Study* [52] ni dans l'étude *Early Manifest Glaucoma Trial* [53]. Quoi qu'il en soit, dans ce type de pathologie vasculaire, la régulation du flux sanguin oculaire face à des changements de la pression artérielle pourrait être altérée. Cela résulterait en une instabilité de la perfusion du nerf optique. En effet la pression de perfusion est définie par la pression artérielle moins la pression intra oculaire. Lorsque la PIO est élevée ou lorsque la pression artérielle est basse, des épisodes d'ischémie relative pourraient survenir, et causer des dommages oxydatifs de reperfusion lorsque la perfusion est rétablie, contribuant au développement et / ou à la progression de la neuropathie glaucomateuse [54,55].

Limites de l'imagerie écho-Doppler

L'ensemble des études que nous venons de citer reposent sur l'imagerie Doppler. Celle ci présente cependant quelques limites. En premier lieu, elle est classiquement considérée comme une technique opérateur-dépendante. Dans les études qui l'ont évaluée, la variabilité inter-opérateur était considérée comme acceptable [56,57]. Cependant les examens Doppler sont réalisés la plupart du temps par un seul opérateur entraîné. D'autre part, un contact entre la sonde et la paupière est nécessaire, pouvant dans une certaine mesure modifier les pressions orbitaires, et ceci de façon variable d'un opérateur à l'autre et d'un patient à l'autre. L'identification du vaisseau d'intérêt nécessite de l'entraînement, particulièrement dans l'orbite postérieure. Enfin et surtout, la mesure d'un débit réel, c'est-à-dire une unité de volume par unité de temps, est problématique en Doppler car celui-ci mesure la vitesse de déplacement du sang. Le calcul d'un débit requiert l'estimation du diamètre du vaisseau (puisque débit = vitesse * section). Michelson *et al* [58] puis Orge *et al* [59] ont utilisé, respectivement, une angiographie et un logiciel d'analyse couplés à un Doppler classique pour calculer des valeurs de débit sanguin.

Ainsi, l'utilisation de l'échographie Doppler pour explorer le flux sanguin oculaire dans la pathologie glaucomateuse n'est pas une pratique clinique courante. Il semble notamment que malgré des différences significatives entre les différentes populations comparées dans les études cliniques, la variabilité d'une étude à l'autre et les écart-type des mesures réalisées soient trop importantes pour parvenir à définir des valeurs normatives pour la pratique courante [60].

Imagerie par résonance magnétique par contraste de phase

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) conventionnelle est la technique d'imagerie de référence pour l'exploration du cerveau et du système nerveux. L'IRM est sensible au mouvement des atomes d'hydrogène qui représentent le composant principal des fluides biologiques. Ces déplacements de protons sont source d'artéfacts en IRM, dont la compréhension et l'exploitation ont permis le développement de l'imagerie angiographique. Cependant ces séquences angiographiques morphologiques n'apportent pas d'information quantitative sur les flux sanguins.

L'imagerie par résonance magnétique de flux par contraste de phase (IRM PC) est une séquence qui permet de visualiser et quantifier les écoulements au sein d'un volume d'intérêt. Cette séquence a été développée à partir des années 1980 pour obtenir une imagerie quantitative des vitesses moyennes des tissus ou liquides se déplaçant au cours du temps d'acquisition de la série. Puis cette séquence de flux a été synchronisée avec le cycle cardiaque, donnant naissance aux techniques de CINE-IRM [61,62]. Ainsi une imagerie dynamique a été obtenue, représentant l'évolution au cours du cycle cardiaque des vitesses des liquides ou tissus circulant à travers le plan de coupe étudié. Le signal dépend uniquement de la vitesse de circulation dans une direction spécifique. Les images sont codées en échelles de gris selon la vitesse et le sens de circulation, les tissus statiques étant représentés par des pixels gris (*Figure 8*).

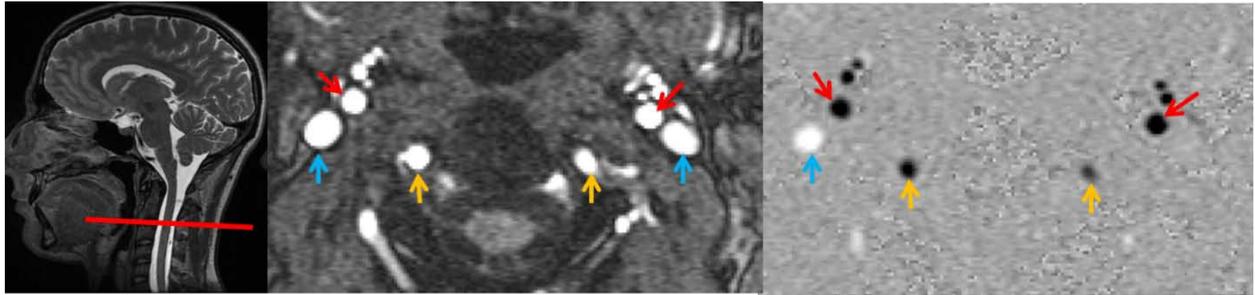


Figure 8 : Positionnement d'un plan de coupe axial au niveau cervical (à gauche) permettant l'acquisition d'images d'amplitude (au milieu) et d'images en contraste de phase (à droite). Ces images permettent de visualiser le flux sanguin au niveau des gros vaisseaux du cou : artères carotides internes (flèches rouges), artères vertébrales (flèches jaunes), veines jugulaires (flèches bleues). En fonction du sens du flux, les vaisseaux apparaissent en noir (artères) ou en blanc (veines).

La précision de l'imagerie en IRM PC dépend de certains paramètres de la séquence IRM : nombre d'excitations, facteur d'accélération, taille du pixel et épaisseur de la coupe, vitesse d'encodage. L'obtention d'une image plus précise se fait toujours au détriment du temps d'acquisition, qui peut varier de moins d'une minute à plus de dix minutes. Le choix d'un protocole est donc toujours le résultat d'un compromis entre la qualité d'image nécessaire et un temps raisonnable pour l'application en pratique clinique [63]. Il faudra également définir une vitesse d'encodage, qui représente la borne supérieure des vitesses mesurables. Elle doit couvrir les vitesses les plus élevées potentiellement présentes dans le vaisseau. Si les vitesses réelles sont plus élevées que la vitesse d'encodage, un artéfact d'aliasing apparaîtra. Si au contraire la vitesse d'encodage est beaucoup plus élevée que les vitesses réelles, les mesures seront moins précises. Une estimation préalable des valeurs extrêmes de vitesse attendues améliorera donc la qualité des mesures [63,64].

Les études *in vitro* (sur fantôme) [65] et sur modèles animaux [66] ont montré une bonne corrélation de l'IRM PC avec le Doppler. Les premières applications ont mesuré les débits sanguins dans les gros vaisseaux cérébraux : carotides internes, artères vertébrales [67,68]. Cette technique a été utilisée par la suite en imagerie cardiaque, puis pour l'étude de la dynamique du liquide cébrospinal (LCS) [69,70], (*Figure 9*) et des flux veineux cérébraux [71], et enfin sur de plus petits vaisseaux tels que les artères sylviennes [69]. En pratique clinique, cette technique est utilisée au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens pour l'étude des hydrocéphalies et des hypertensions intracrâniennes (sténose de l'aqueduc de Sylvius, malformation d'Arnold-Chiari, HTIC idiopathique...).

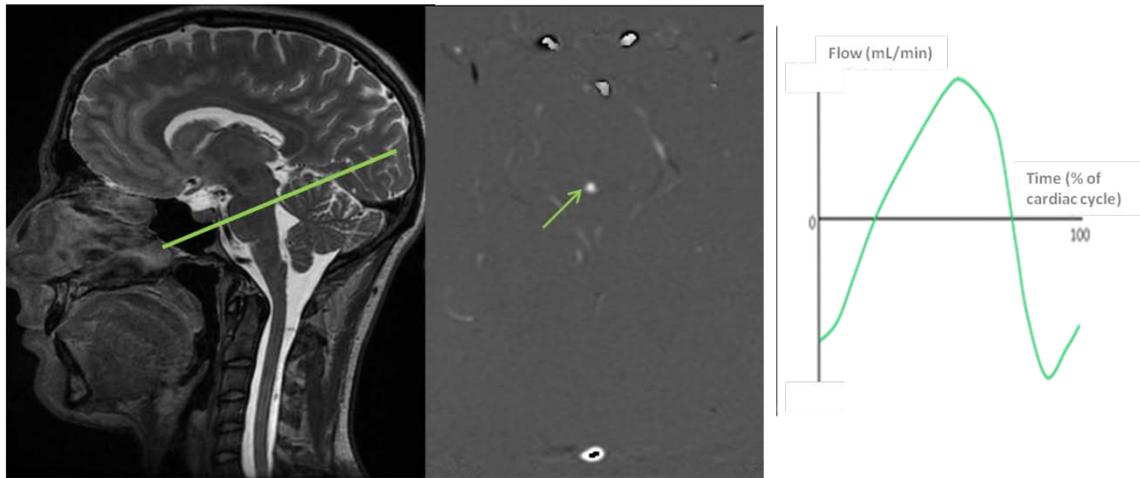


Figure 9 : Application de l'IRM de flux à l'étude de la dynamique du LCS dans l'aqueduc de Sylvius. De gauche à droite : image morphologique de repérage avec sélection d'un plan de coupe positionné perpendiculairement à l'aqueduc (ligne verte) ; l'une des images de la série obtenue à partir de la séquence en contraste de phase, présentant au centre un disque blanc (flèche) correspondant aux vitesses de circulation du LCS dans l'aqueduc sur l'une des phases du cycle cardiaque ; courbe d'évolution du débit du LCS circulant dans l'aqueduc au cours du cycle cardiaque, obtenue après segmentation et analyse de l'ensemble des images de la série. Cette courbe met en évidence le mouvement oscillatoire du LCS.

L'étude des vaisseaux de l'orbite par IRM PC est récente. Golzan *et al* [72] ont réalisé une étude sur volontaires sains au cours de laquelle ils ont tenté de mesurer par IRM PC les débits dans l'artère, la veine ophtalmique supérieure et au sein de la gaine du nerf optique, sans pouvoir exprimer de donnée quantitative. Enfin, en avril 2013, Ambarki *et al* [73] ont rapporté un travail sur 94 sujets sains, démontrant que la mesure du débit de l'AO était possible dans 97% des cas et proposant un débit artériel moyen de 10.93 ± 5.11 mL/min (Figure 10). Il s'agit des seules données quantitatives publiées à ce jour, à notre connaissance.

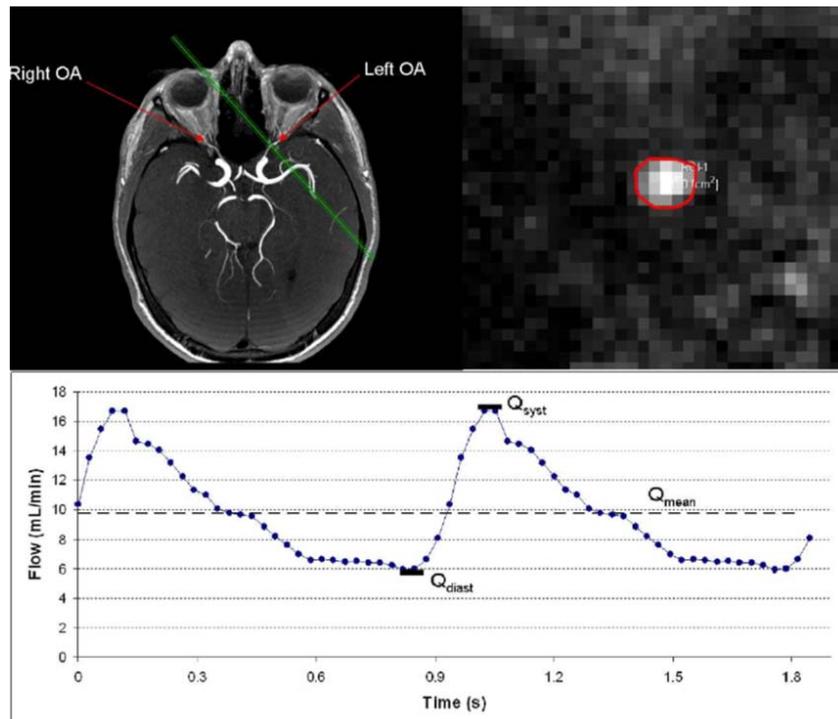


Figure 10 : Application de l'IRM PC à l'étude de l'artère ophtalmique chez un sujet sain. En haut : image morphologique de repérage permettant de positionner le plan de coupe (ligne verte) perpendiculairement au trajet de l'artère ophtalmique gauche, et image en contraste de phase correspondante après sélection de la région d'intérêt et segmentation de l'artère qui apparaît en blanc. En bas : courbe de débit obtenue sur deux cycles cardiaques moyens permettant la quantification des débits moyen, maximal et minimal au cours du cycle.

[Ambarki K, et al. Blood flow of ophthalmic artery in healthy individuals determined by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2738–45.]

Lors d'une étude réalisée au laboratoire Bio Flow Image (Université de Picardie Jules Verne) à l'occasion de mon année de master 2, nous avons adapté le protocole d'IRM de flux, utilisé en pratique clinique au CHU d'Amiens, à l'étude des vaisseaux orbitaires et démontré la faisabilité des mesures au niveau de la veine ophtalmique supérieure [74] (Figure 11).

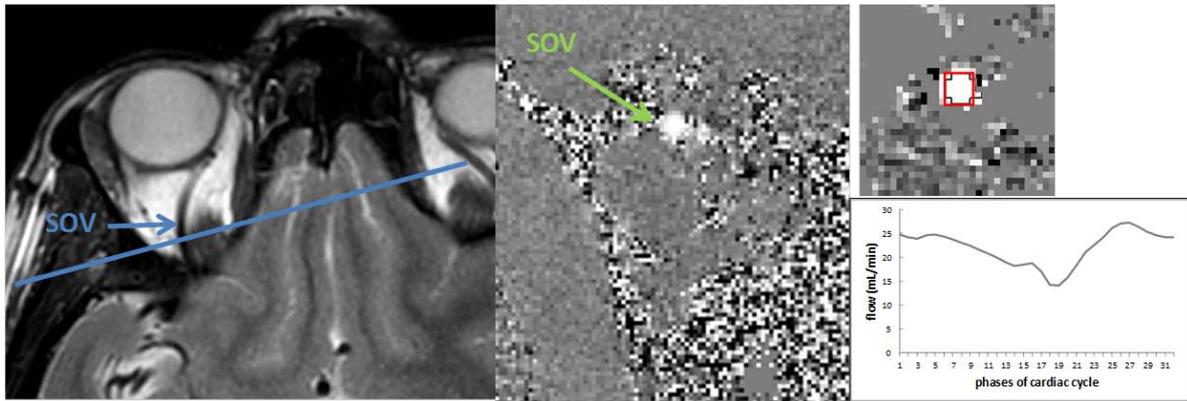


Figure 11 : Application de l'IRM de flux à l'étude de la veine ophtalmique supérieure (SOV pour superior ophthalmic vein) chez un sujet sain. De gauche à droite : Séquence morphologique pondérée en T2 permettant le repérage de la veine et le positionnement d'un plan de coupe, image en contraste de phase sur laquelle la veine ophtalmique supérieure apparaît sous forme d'un point blanc, puis segmentation de ces images qui sera appliquée à chacune des phases du cycle cardiaque afin d'obtenir une courbe d'évolution du débit au cours du cycle cardiaque.

Hypothèse de travail et objectif de l'étude

L'échographie Doppler est actuellement la technique non invasive de référence pour l'étude de la vascularisation de l'orbite. Celle-ci a permis de mettre en évidence des altérations vasculaires chez les patients souffrant de glaucome. Cependant cette technique présente certaines limites qui ont freiné ses applications, notamment sa variabilité, et la difficulté de mesurer des débits au sens strict. L'IRM de flux par contraste de phase est une technique non invasive et validée pour l'exploration quantitative des flux vasculaires et de LCS sur de gros et petits vaisseaux intracrâniens. Elle a été récemment appliquée pour explorer les débits sanguins de l'artère ophtalmique et de la veine ophtalmique supérieure chez des sujets sains. Il pourrait donc s'agir d'une technique particulièrement intéressante pour l'étude des débits de l'artère ophtalmique et de la veine ophtalmique supérieure chez des patients atteints de neuropathie optique glaucomateuse. Ainsi, les modifications vasculaires en cause dans cette pathologie pourraient être mises en évidence par des différences de ces débits entre les patients et les témoins.

Le but de cette étude est d'évaluer l'hémodynamique orbitaire artérielle et veineuse des patients souffrant de glaucome, comparée à celle de sujets témoins.

Matériels et Méthodes

Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, contrôlée, ouverte et non randomisée. Elle comporte un groupe de patients et un groupe de témoins. Les patients pouvaient être inclus dans des sous-groupes "glaucome primitif à angle ouvert" ou "glaucome à pression normale", "traité" ou "non traité", "débutant" ou "évolué".

Critères d'inclusion

Ont été inclus des sujets adultes, atteints de glaucome primitif à angle ouvert ou de glaucome à pression normale. Le diagnostic de glaucome était laissé à la charge de l'ophtalmologiste responsable du patient, et fondé sur un faisceau d'arguments prenant en compte le tonus oculaire, l'épaisseur cornéenne centrale, le champ visuel et l'aspect de la papille optique en biomicroscopie et à la tomographie par cohérence optique (OCT RNFL).

Les patients inclus dans le groupe "Glaucome à pression normale" étaient les patients pour lesquels le diagnostic de neuropathie optique glaucomateuse aura été porté par l'ophtalmologiste avec une pression intraoculaire mesurée toujours <21 mmHg.

Les sujets du groupe témoins étaient des sujets adultes ayant une acuité visuelle supérieure à 8/10 sur l'échelle de Monoyer, un tonus oculaire < 21 mmHg, une clarté des milieux, et un fond d'œil normal, avec en particulier un aspect normal de la papille. Ils étaient recrutés parmi l'entourage des patients mais n'étaient pas de leur famille.

Les patients et les témoins recevaient une lettre d'information et donnaient leur consentement pour la recherche. Cette étude a obtenu l'accord du comité de protection des personnes du Nord-Ouest à Amiens en juin 2014.

Critères de non-inclusion

a- relatifs à la présence de comorbidité cardio-vasculaire ou neuro-vasculaire :

- ✓ Hypertension artérielle non contrôlée
- ✓ Diabète déséquilibré (HbA1C > 8%)
- ✓ Insuffisance cardiaque
- ✓ Sténose carotidienne
- ✓ Accident ischémique cérébral constitué ou transitoire
- ✓ Traitement par bêta-bloquants ou corticoïdes.

b- relatifs à la pathologie glaucomateuse :

- ✓ Autres formes cliniques de glaucome : glaucome par fermeture de l'angle, néovasculaire, pseudo-exfoliatif, pigmentaire, traumatique, congénital...
- ✓ Présence d'une pathologie oculaire autre, à l'exception des amétropies simples et des cataractes débutantes et modérées permettant une acuité visuelle supérieure à 8/10 avec correction optique. Antécédent de chirurgie intraoculaire ou orbitaire de moins de 6 mois.

c- relatifs au protocole : contre-indication à la réalisation d'une IRM.

IRM utilisée

Cette étude a été réalisée sur l'IRM de recherche du GIE de l'Institut Faire Faces et du CHU d'Amiens, située à l'Hôpital Sud. Il s'agit d'une IRM 3 Tesla Philips D Stream de dernière génération, équipée d'une antenne 32 éléments.

Protocole IRM

Le protocole d'imagerie s'appuie sur des séquences morphologiques et des séquences de quantification des flux.

Séquences morphologiques

Des séquences de type morphologique sont d'abord acquises, afin de repérer les structures à imager. Une première séquence était acquise en pondération T1 en 3 dimensions sur l'ensemble du crâne, puis en pondération T2 avec et sans saturation du signal de la graisse orbitaire (séquence "Dixon"). La résolution spatiale pour ces séquences était 0.5 x 0.5 x 1 mm (Figure 12), leur durée d'environ 5 minutes. L'épaisseur de coupe était 1.5 mm, le champ de vue de 180 x 180 mm, la matrice était de 528 x 528 et le facteur d'accélération à 1.5. Le TE était de 100 ms et le TR était de 2500 à 3500 ms.

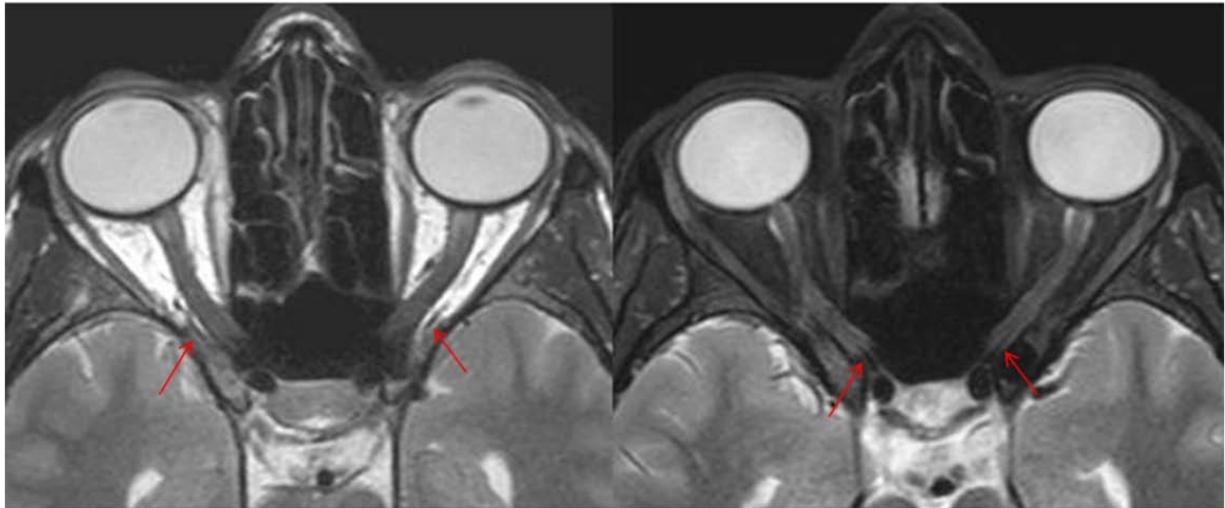


Figure 12: Séquences morphologiques : IRM en coupe axiale dans le plan des nerfs optiques, pondérée en T2 sans (à gauche) puis avec (à droite) saturation du signal de la graisse permettant de repérer le trajet des artères ophtalmiques (flèches).

Structures étudiées

Pour les sujets inclus, les structures à repérer afin d'effectuer les séquences en contraste de phase étaient :

- les artères carotides internes au niveau cervical (à hauteur de la jonction C2-C3),
- les artères ophtalmiques au niveau de l'orbite postérieure,
- les veines ophtalmiques supérieures au niveau de l'orbite postérieure.

Positionnement du plan de coupe

Après repérage des structures à imager, un plan de coupe coronal oblique est placé perpendiculairement à la direction du vaisseau (*Figure 13*).

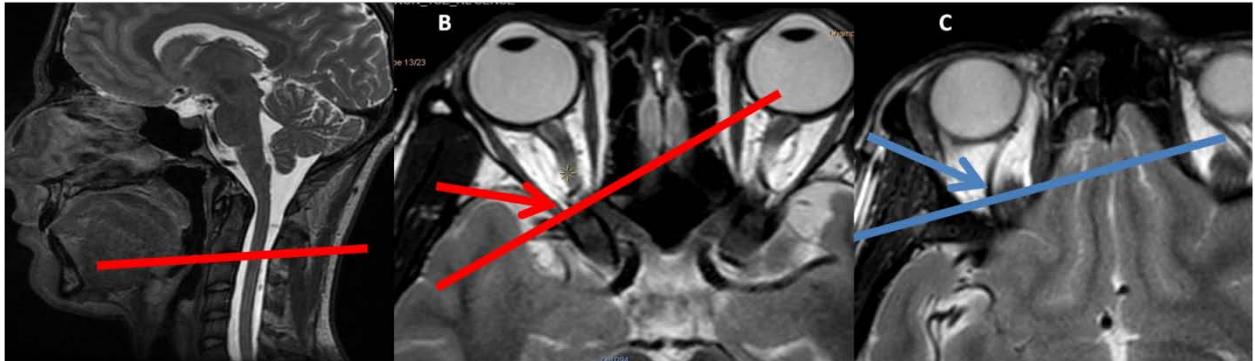


Figure 13 : Position du plan de coupe sur les séquences morphologiques de repérage en T2 pour l'acquisition des séquences en contraste de phase pour les artères carotides internes (A), l'artère ophtalmique (B) et la veine ophtalmique supérieure (C).

Paramètres de la séquence en contraste de phase.

Les paramètres utilisés pour la séquence en contraste de phase étaient les suivants :

- Un champ de vue de 120 x 120 mm,
- Une taille du pixel de 0.49 x 0.49 mm,
- Une épaisseur de coupe de 3 mm,
- Une vitesse d'encodage de 80 cm/s pour les carotides, 60 cm/s pour les artères ophtalmiques et 20 cm/s pour les veines ophtalmiques supérieures,
- Environ 20 phases par cycle cardiaque. La synchronisation cardiaque est obtenue à l'aide d'un pléthysmographe cardiaque ("gating").
- Une durée de l'ordre de deux minutes, en fonction de la fréquence cardiaque du sujet. La durée totale de l'examen comprenant les séquences morphologiques et les séquences de flux est d'environ 30 minutes.

Traitement des images et analyse des résultats

Les séquences d'IRM PC obtenues étaient analysées a posteriori (Figure 14) grâce à un logiciel de traitement des images en contraste de phase développé dans l'équipe de recherche du laboratoire Bio Flow Image de l'UPJV (Balédent et al, [4]) et disponible sur www.tidam.fr. Le logiciel permet d'extraire automatiquement les composantes pulsatiles d'une série d'images acquises en contraste de phase. Chaque série est composée d'une vingtaine d'images reconstruisant un cycle cardiaque moyen. Le logiciel permet de segmenter de façon semi-automatique la région d'intérêt (section du vaisseau étudié) et de l'appliquer sur l'ensemble des images de la série, afin d'extraire la courbe d'évolution du débit au cours d'un cycle cardiaque moyen.

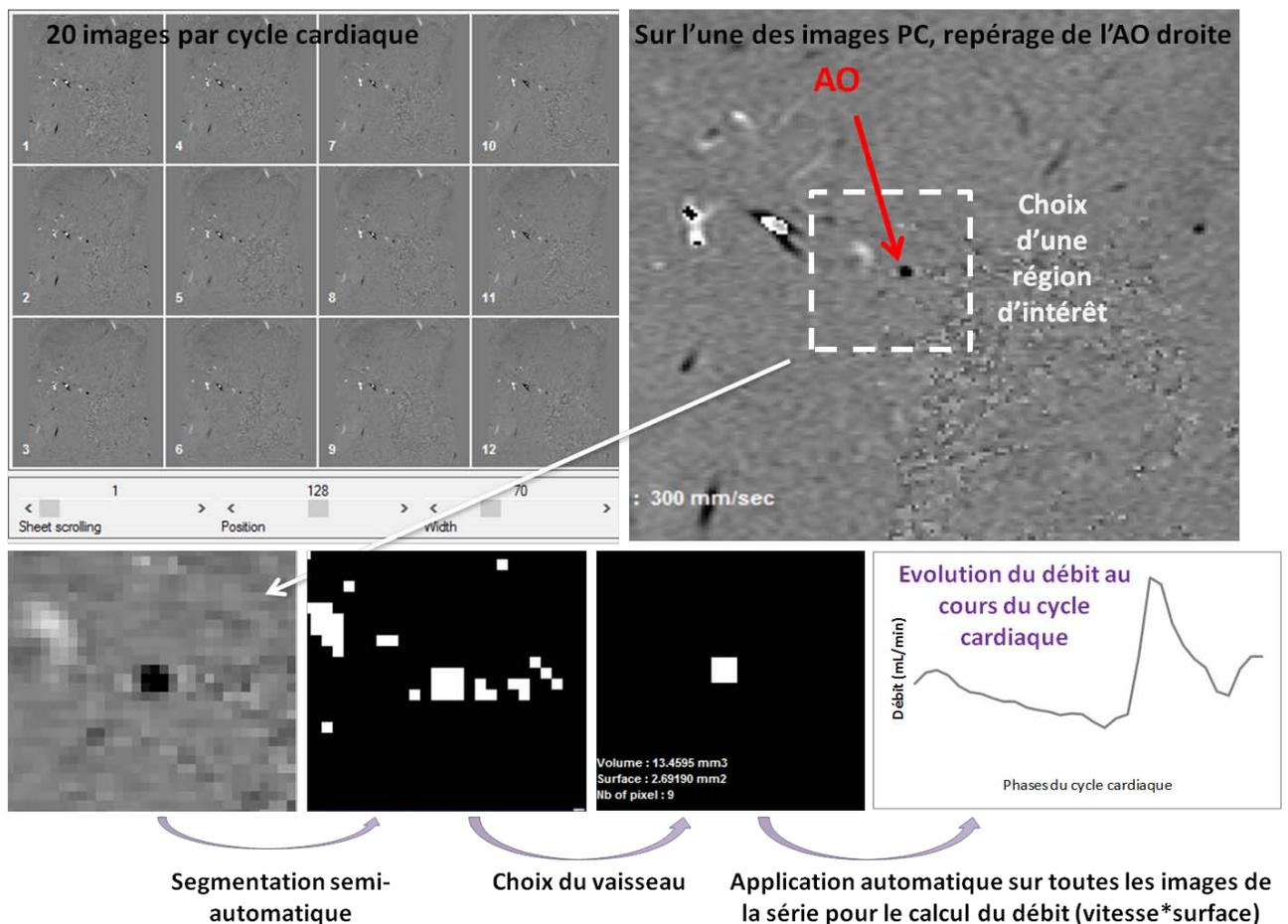


Figure 14 : Analyse des images a posteriori sur le logiciel de traitement. Plusieurs images sont acquises au cours du cycle cardiaque : sur l'une d'elles une région d'intérêt est sélectionnée. Au sein de cette région, une segmentation semi automatique est effectuée et le vaisseau d'intérêt est sélectionné, permettant le calcul de la section du vaisseau et des vitesses de déplacement du sang. Cette segmentation est appliquée automatiquement sur l'ensemble des images de la série afin d'obtenir une courbe du débit au cours du cycle cardiaque.

Les données calculées sont exportées sous un fichier au format Excel, qui recense, entre autres, les valeurs de débit correspondant à chaque temps du cycle cardiaque, le débit maximal, minimal et moyen, ainsi que la surface de section du vaisseau. Les paramètres analysés lors de notre étude étaient :

- ✓ Pour les carotides internes : le débit moyen (Q_{CI}) en mL/min.
- ✓ Pour l'artère ophtalmique : le débit moyen (Q_{AO}) en mL/min, l'amplitude de variation du débit (ΔQ_{AO}) et le débit exprimé en pourcentage du débit carotidien moyen (Q_{AO}/Q_{CI}).
- ✓ Pour la veine ophtalmique supérieure : le débit moyen (Q_{VOS}) en mL/min.

Ces données étaient répertoriées dans un tableur pour chaque sujet inclus après anonymisation.

Le traitement des séquences de flux nécessite 15 à 20 minutes par patient, et peut être réalisé par un ophtalmologiste. La courbe d'apprentissage de la méthode est rapide.

Critères de jugement

Critère principal de jugement

Afin de comparer les populations de patients et les témoins, le critère de jugement principal retenu était la valeur moyenne du débit artériel au cours du cycle cardiaque.

Critères secondaires de jugement

L'étude de l'hémodynamique orbitaire chez les patients et les sujets témoins a également porté sur les autres paramètres de débit mesurés sur les séquences d'IRM PC :

- ✓ L'amplitude de variation du débit artériel au cours du cycle cardiaque (ΔQ_{AO}),
- ✓ Le débit artériel moyen exprimé en pourcentage du débit carotidien moyen (Q_{AO}/Q_{CI}),
- ✓ La valeur moyenne du débit veineux au cours du cycle cardiaque (Q_{VOS}).

Nous avons également cherché à comparer les sous-groupes de patients selon la forme clinique (GPAO ou GPN), le traitement, et le stade évolutif.

Statistiques

Les analyses statistiques pour le critère principal ainsi que pour les critères secondaires ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney au seuil alpha bilatéral de 5%.

Résultats

Caractéristiques de la population

Les résultats préliminaires présentés dans ce travail sont issus des premières inclusions de l'étude OBAMAg, promue par le CHU d'Amiens, qui a débuté en mars 2015 et inclura à terme 30 patients et 30 témoins.

Ces premiers résultats sont basés sur une population restreinte de 9 volontaires : 6 patients et 3 témoins sains. Parmi les patients, 4 hommes et 2 femmes ont été inclus, pour 2 hommes et 1 femme parmi les témoins. L'âge moyen des patients était de 57 ± 16 ans pour les patients, 40 ± 23 pour les témoins ($p=0.29$).

Les caractéristiques cliniques de chaque patient sont reportées dans le *Tableau 2*. Cinq patients souffraient d'un glaucome primitif à angle ouvert, un patient était atteint d'un glaucome à pression normale. Trois patients étaient naïfs de traitement, deux avaient une bithérapie locale et un patient une trithérapie. Deux patients avaient une neuropathie optique glaucomateuse évoluée tandis qu'elle était débutante pour les 4 autres patients.

patient	forme clinique	stade évolutif	TO (mmHg)		pachymétrie (μ)		Mean Deficit (dB)		RNFL thickness (μ)		traitement	traitement (détail)
			OD	OG	OD	OG	OD	OG	OD	OG		
1	GPN	évolué	9	9			17	13,4	85	54	trithérapie	travatan, cosopt
2	GPAO	débutant	29	31			7	8,2	96	98	pas de traitement	
3	GPAO	évolué	15	12	520	515	14,6	1,4	21	80	bithérapie	lumigan, alphagan
4	GPAO	débutant	19	24	508	506	5,5	3,1	93	106	pas de traitement	
5	GPAO	débutant	18	17	550	548	4,6	6,1	87	81	bithérapie	ganfort
6	GPAO	débutant	20	20	557	538	0,3	0,6	111	111	pas de traitement	

Tableau 2 : Description des valeurs de tonus oculaire (TO), de pachymétrie cornéenne, de la valeur du Mean Deficit (MD) du dernier champ visuel réalisé, et de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes mesurée en OCT (RNFL thickness), ainsi que la forme clinique du glaucome (Glaucome primitif à angle ouvert, GPAO, ou glaucome à pression normale, GPN), son stade évolutif et le traitement suivi.

Débit de l'artère ophtalmique

La mesure en IRM de flux du débit au sein de l'artère ophtalmique (AO) a été réalisée sur 12 AO des 6 patients, et 5 AO des 3 témoins. Cette mesure a pu être analysée de façon à obtenir une

valeur de débit pour 12/12 AO parmi les patients et pour 5/5 AO parmi les témoins (100%). La courbe de débit au cours du cycle cardiaque obtenue a été considérée comme de bonne qualité avec un pic systolique bien identifiable dans 75% des cas pour les patients (9 courbes sur 12) et 100% des cas pour les témoins (3 courbes sur 3). **La valeur moyenne du débit de l'AO chez les patients était 23 ± 13 mL/min versus 19 ± 9 mL/min chez les témoins ($p=0.59$).** Les résultats des mesures de débit moyen, systolique et diastolique de l'AO chez les patients et témoins inclus sont détaillés dans le *Tableau 3*.

patients	âge	sexe	traité	Q_{AO} (mL/min)		Q_{syst} (mL/min)		Q_{diast} (mL/min)		ΔQ_{AO} (mL/min)		Q_{AO}/Q_{CI} (%)	
				OD	OG	OD	OG	OD	OG	OD	OG	OD	OG
1	67	M	oui	35	34	89	78	12	12	77	66		
2	31	M	non	26	26	65	47	9	12	56	35	10	11
3	76	M	oui	19	13	36	34	9	4	27	30	7	7
4	60	F	non	19	9	45	24	5	5	40	19	5	6
5	48	M	oui	39	47	69	65	29	30	40	35	11	15
6	57	F	non	13	3	21	7	9	0	12	7	5	1
moyenne \pm écart-type	57 \pm 16			25 \pm 10	22 \pm 17	54 \pm 25	43 \pm 26	12 \pm 9	11 \pm 11	42 \pm 23	32 \pm 20	7 \pm 5	8 \pm 5
témoins	âge	sexe	traité	Q_{AO} (mL/min)		Q_{syst} (mL/min)		Q_{diast} (mL/min)		ΔQ_{AO} (mL/min)		Q_{AO}/Q_{CI} (%)	
				OD	OG	OD	OG	OD	OG	OD	OG	OD	OG
1	67	M		35	14	49	22	25	7	24	15	14	6
2	28	F		15	17	25	24	9	11	16	13	5	6
3	25	M		13		26		6		20		6	
moyenne \pm écart-type	40 \pm 23			21 \pm 12	15 \pm 2	33 \pm 14	23 \pm 1	13 \pm 10	9 \pm 3	20 \pm 4	14 \pm 1	8 \pm 5	6

Tableau 3 : Débits mesurés en IRM de flux pour chacun des patients et des témoins au niveau de l'artère ophtalmique.

(Q_{AO} : débit moyen de l'artère ophtalmique ; Q_{syst} , Q_{diast} : débits systoliques et diastoliques de l'artère ophtalmique; ΔQ_{AO} : amplitude de variation du débit de l'artère ophtalmique au cours du cycle cardiaque ; Q_{AO}/Q_{CI} : rapport du débit moyen de l'artère ophtalmique sur le débit moyen carotidien)

Débit des artères carotides internes cervicales

La mesure par IRM de flux du débit des artères carotides internes au niveau cervical a été réalisée sur 10 artères de 5 patients et 5 artères de 3 témoins. Ces mesures ont pu être analysées pour 5 (100%). La valeur moyenne du débit carotidien était 258 ± 66 mL/min pour les patients, 261 ± 30 pour les témoins ($p=0.90$).

Ainsi, le débit de l'artère ophtalmique était de 8 ± 4 % du débit carotidien moyen pour les patients, *versus* 7 ± 4 % pour les témoins ($p=0.70$).

Débit des veines ophtalmiques supérieures

La séquence d'IRM de flux a été réalisée sur 12 veines ophtalmiques supérieures (VOS) de 6 patients et 5 veines de 3 témoins. Elle a pu être analysée de façon à obtenir une valeur quantitative de débit pour 6 veines de 6 patients (soit 50% des acquisitions) et pour 5 veines de 5 patients. **Le débit moyen Q_{vos} était 7 ± 4 mL/min chez les patients, 11 ± 8 pour les témoins ($p=0.46$).** Les résultats des mesures de débit moyen de la VOS chez les patients et témoins inclus sont détaillés dans le *Tableau 4*.

patients	âge	sexe	traité	Q_{vos}	
				OD	OG
1	67	M	oui	9	11
2	31	M	non	2	
3	76	M	oui		
4	60	F	non	6	12
5	48	M	oui		
6	57	F	non		3
moyenne ± écart-type	57 ± 16			6 ± 3	8 ± 5
témoins	âge	sexe	traité	Q_{vos}	
				OD	OG
1	67	M		3	7
2	28	F		22	16
3	25	M		7	
moyenne ± écart-type	40 ± 23			11 ± 10	12 ± 7

Tableau 4 : Débits moyens de la veine ophtalmique supérieure (Q_{vos}) mesurés en IRM de flux pour chacun des patients et des témoins.

L'ensemble des moyennes des valeurs de débit mesurées au niveau des AO, carotides internes, et VOS, sont reportées dans le *tableau 5* et la *Figure 15*.

	n (yeux)	Q_{AO} (mL/min)	Q_{syst} (mL/min)	Q_{diast} (mL/min)	ΔQ_{AO} (mL/min)	Q_{CI} (mL/min)	Q_{AO}/Q_{CI} (%)	Q_{vos} (mL/min)
patients	12	23 ± 13	48 ± 25	11 ± 9	37 ± 21	258 ± 66	8 ± 4	7 ± 4
témoins	5	19 ± 9	29 ± 11	12 ± 8	18 ± 4	261 ± 30	7 ± 4	11 ± 8
p		0,59	0,20	1	0,06	0,90	0,70	0,46

Tableau 5 : Débits mesurés, exprimés en moyenne ± écart-type, au niveau de l'artère ophtalmique, la veine ophtalmique supérieure et l'artère carotide interne, pour les patients comparés aux témoins.

(Q_{AO} : débit moyen de l'artère ophtalmique ; Q_{syst} , Q_{diast} : débits systoliques et diastoliques de l'artère ophtalmique; ΔQ_{AO} : amplitude de variation du débit de l'artère ophtalmique au cours du cycle cardiaque ; Q_{CI} : débit moyen de l'artère carotide interne ipsilatérale ; Q_{AO}/Q_{CI} : rapport du débit moyen de l'artère ophtalmique sur le débit moyen carotidien ; Q_{vos} : débit moyen de la veine ophtalmique supérieure)

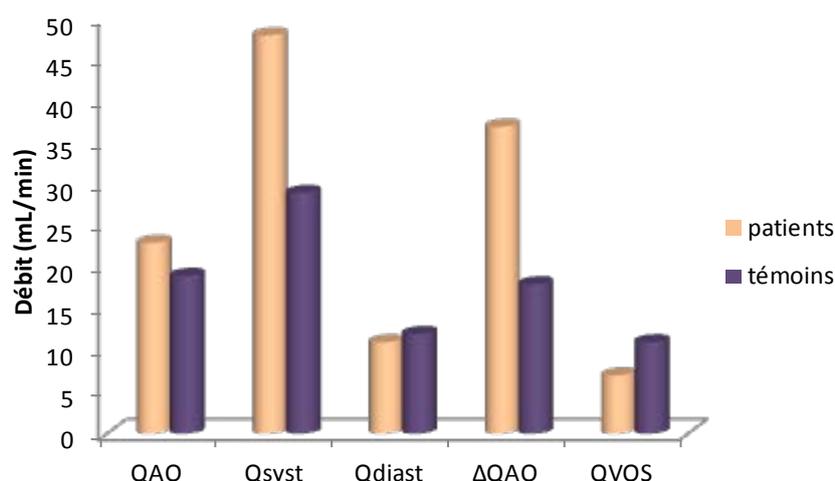


Figure 15 : Représentation des moyennes des mesures de débit réalisées dans l'artère et la veine ophtalmique supérieure chez les patients et les témoins.

Débits artériels et veineux dans le glaucome à pression normale

Nous avons pu inclure un patient souffrant de glaucome à pression normale pour 5 atteints de GPAO. Les débits artériels et veineux mesurés pour ces patients sont résumés dans le *Tableau 6*.

La moyenne du débit artériel Q_{AO} était 34 ± 0.6 mL/min pour ce patient, 21 ± 14 mL/min pour les GPAO ($p=0.23$). Le débit veineux Q_{VOS} était de 10 mL/min pour ce patient, 6 ± 4 pour les GPAO ($p=0.53$). Ainsi, les débits moyens artériels et veineux semblaient augmentés chez ce patient avec GPN par rapport aux patients avec GPAO (quoique non significativement), avec un **débit systolique et une variation du débit au cours du cycle cardiaque plus élevés ($p=0.04$)**. Cependant ce résultat n'était pas retrouvé en le comparant aux sujets témoins (Figure 16).

	n (yeux)	Q_{AO} (mL/min)	Q_{syst} (mL/min)	Q_{diast} (mL/min)	ΔQ_{AO} (mL/min)	Q_{VOS} (mL/min)
GPN	2	34 ± 0.6	$84 \pm 8^*$	12	$72 \pm 8^*$	10 ± 1
GPAO	10	21 ± 14	41 ± 21	11 ± 2	30 ± 15	6 ± 4
Témoins	5	19 ± 9	29 ± 11	12 ± 8	18 ± 4	11 ± 8

Tableau 6 : résultats exprimés en moyenne \pm écart-type pour le patient avec glaucome à pression normale (GPN), les patients avec glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) et les témoins. *: résultats statistiquement significatifs ($p < 0.05$) par comparaison GPN vs GPAO.

(Q_{AO} : débit moyen de l'artère ophtalmique ; Q_{syst} , Q_{diast} : débits systoliques et diastoliques de l'artère ophtalmique; ΔQ_{AO} : amplitude de variation du débit de l'artère ophtalmique au cours du cycle cardiaque ; Q_{VOS} : débit moyen de la veine ophtalmique supérieure)

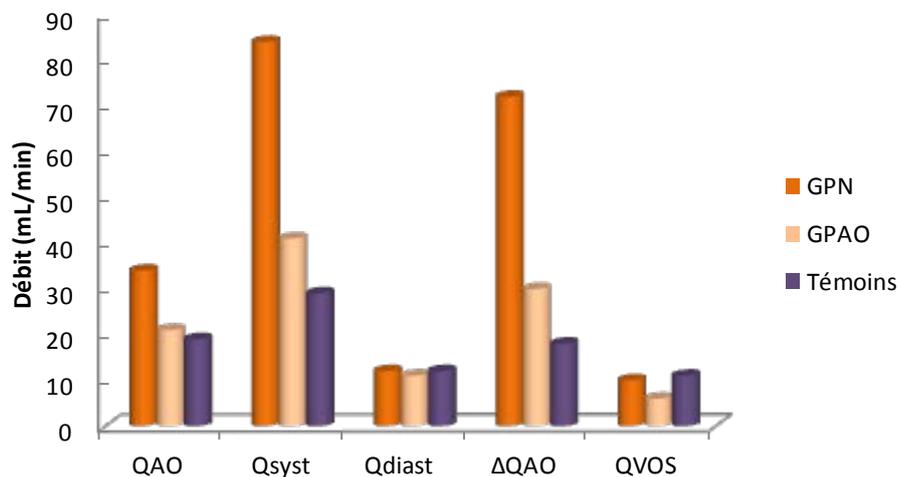


Figure 16 : Représentation des moyennes des débits mesurés dans l'artère ophtalmique et la veine ophtalmique supérieure dans le glaucome à pression normale (GPN), le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) et les témoins.

Débites artériels et veineux selon le traitement

Parmi nos patients, 3 n'avaient pas débuté le traitement au moment de l'examen en IRM, 2 étaient traités par bithérapie et 1 par trithérapie. **Les débits moyens sanguins dans l'AO, la VOS et l'artère carotide interne étaient plus élevés chez les patients traités que les chez patients naïfs de traitement**, quoique non significativement. Les débits systoliques et diastoliques de l'AO étaient également plus élevés, et la **variation de débit au cours du cycle cardiaque était plus importante ($p=0.004$) avec un plus grand débit systolique ($p=0.02$)** chez les patients traités que chez les témoins (Tableau 7, Figure 17).

	n (yeux)	Q_{AO} (mL/min)	Q_{syst} (mL/min)	Q_{diast} (mL/min)	ΔQ_{AO} (mL/min)	Q_{CI}	Q_{AO}/Q_{CI}	Q_{VOS} (mL/min)
Patients traités	6	31 ± 13	62 ± 22**	16 ± 11	46 ± 21**	274 ± 73	10 ± 4	10 ± 1
Patients non traités	6	16 ± 9	35 ± 21	7 ± 4	28 ± 19	247 ± 66	6 ± 4	6 ± 5
Témoins	5	19 ± 9	29 ± 11	12 ± 8	18 ± 4	261 ± 30	7 ± 4	11 ± 8

Tableau 7 : Résultats comparatifs pour les patients traités, les patients non traités et les témoins, exprimés en moyenne ± écart-type. **: résultats statistiquement significatifs en comparaison avec les sujets témoins ($p<0.05$).

(Q_{AO} : débit moyen de l'artère ophtalmique ; Q_{syst} , Q_{diast} : débits systoliques et diastoliques de l'artère ophtalmique ; ΔQ_{AO} : amplitude de variation du débit de l'artère ophtalmique au cours du cycle cardiaque ; Q_{CI} : débit moyen de l'artère carotide interne ipsilatérale ; Q_{AO}/Q_{CI} : rapport du débit moyen de l'artère ophtalmique sur le débit moyen carotidien ; Q_{VOS} : débit moyen de la veine ophtalmique supérieure)

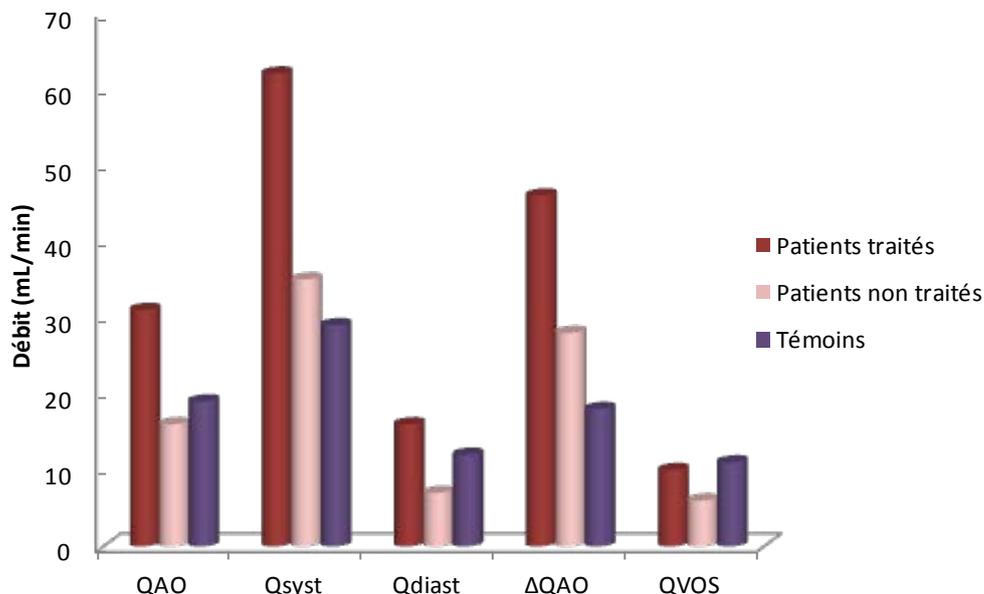


Figure 17 : Représentation des moyennes des débits mesurés dans l'artère ophtalmique et la veine ophtalmique supérieure chez les patients traités, les patients non traités et les témoins.

Débits artériels et veineux selon le stade évolutif

Parmi nos patients, 4 avaient un glaucome nouvellement diagnostiqué, et 2 avaient un glaucome évolué. Le déficit moyen du champ visuel MD était 4.4 ± 2.9 dB chez les patients avec glaucome débutant versus 11.6 ± 7 dB chez les patients avec glaucome évolué ($p=0.11$). L'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes mesurée en OCT était 98 ± 11 μ pour les glaucomes débutants versus 60 ± 29 μ pour les glaucomes évolués ($p=0.01$) (Tableau 2). Les résultats obtenus pour ces patients et pour les témoins sont détaillés dans le Tableau 8.

Le débit moyen artériel semblait comparable entre les glaucomes débutants et les glaucomes évolués (23 ± 15 et 25 ± 11 mL/min respectivement, $p=0.79$). A nouveau, les débits systoliques étaient plus élevés que chez les témoins pour les deux sous groupes, mais de manière plus nette pour les glaucomes évolués, entraînant une différence de variation du débit au cours du cycle significativement plus grande dans les glaucomes évolués comparée aux sujets témoins ($p=0.02$).

Le débit moyen veineux semblait plus faible chez les patients avec un glaucome débutant (6 ± 5 mL/min) que chez ceux avec un glaucome évolué (10 ± 1 mL/min, $p=0.53$) et que chez les témoins (11 ± 8 mL/min, $p=0.22$) (Figure 18).

	n (yeux)	Q_{AO} (mL/min)	Q_{syst} (mL/min)	Q_{diast} (mL/min)	ΔQ_{AO} (mL/min)	Q_{CI}	Q_{AO}/Q_{CI}	Q_{VOS} (mL/min)
Débutant	8	23 ± 15	42 ± 23	12 ± 11	31 ± 16	268 ± 67	8 ± 5	6 ± 5
Evolué	4	25 ± 11	59 ± 28	9 ± 4	$50 \pm 25^{**}$	220 ± 60	7	10 ± 1
Témoins	5	19 ± 9	29 ± 11	12 ± 8	18 ± 4	261 ± 30	7 ± 4	11 ± 8

Tableau 8 : Résultats obtenus pour les patients avec glaucome débutant comparés à ceux avec un glaucome évolué et à ceux des témoins. **: résultats statistiquement significatifs en comparaison avec les sujets témoins ($p < 0.05$).

(Q_{AO} : débit moyen de l'artère ophtalmique ; Q_{syst} , Q_{diast} : débits systoliques et diastoliques de l'artère ophtalmique; ΔQ_{AO} : amplitude de variation du débit de l'artère ophtalmique au cours du cycle cardiaque ; Q_{CI} : débit moyen de l'artère carotide interne ipsilatérale ; Q_{AO}/Q_{CI} : rapport du débit moyen de l'artère ophtalmique sur le débit moyen carotidien ; Q_{VOS} : débit moyen de la veine ophtalmique supérieure)

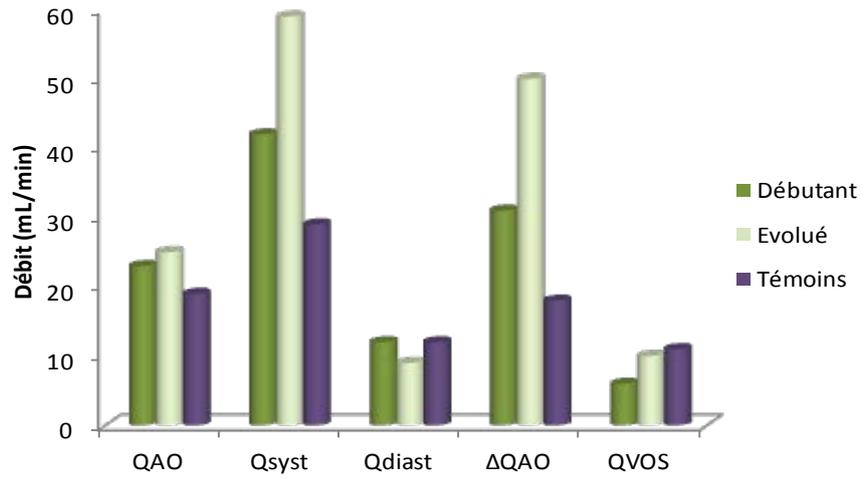


Figure 18 : Représentation des moyennes des débits mesurés dans l'artère ophtalmique et la veine ophtalmique supérieure dans le glaucome débutant, le glaucome évolué et les témoins.

Discussion

Lors de cette étude nous nous sommes intéressés aux facteurs vasculaires pouvant intervenir dans l'apparition et l'évolution de la neuropathie optique glaucomateuse. Comme nous l'avons vu, de nombreux travaux ont été réalisés sur cette question depuis plus de vingt ans. Toutefois malgré la conviction que des altérations vasculaires sont bien en jeu, ces travaux ont eu peu d'influence sur l'évaluation diagnostique et pronostique du glaucome ou son suivi. Ceci peut être dû en partie à la difficulté d'accéder facilement à un écho-Doppler orbitaire de bonne qualité, nécessitant un opérateur entraîné, ou au manque de données normatives applicables en pratique clinique [60].

Mesure du flux sanguin rétinien par Optical Coherence Tomography

De nouvelles modalités ont été développées récemment à partir de l'imagerie en **tomographie à cohérence optique** (OCT pour *Optical Coherence Tomography*). L'OCT est une imagerie morphologique basée sur la réflectivité des tissus, appliquée à l'exploration du fond d'œil. Sa résolution spatiale est de l'ordre de 5 μ [75]. Le faisceau lumineux reflété par une interface mobile (le sang), génère une interférence qui peut être détectée et mesurée en doppler - OCT. Couplée à la mesure de la vitesse du sang, la mesure du diamètre artériel permet une évaluation du flux au niveau des vaisseaux du fond d'œil, c'est-à-dire des quatre branches de l'artère centrale de la rétine par un "scan" circulaire autour du nerf optique [76]. Cette technique a été évaluée chez des sujets sains puis chez des patients souffrant de diverses pathologies de la rétine ou du nerf optique, dont le glaucome [77,78] avec une bonne reproductibilité [79]. Ainsi, les patients atteints de glaucome semblaient avoir un débit sanguin rétinien plus faible ($34.1 \pm 4.9 \mu\text{L}/\text{min}$) que les sujets témoins ($47.6 \pm 5.4 \mu\text{L}/\text{min}$) [77,80], et cette différence semblait corrélée avec le degré d'atteinte campimétrique.

Intérêts et limites de l'IRM de flux dans l'étude des vaisseaux orbitaires

Nous avons choisi pour cette étude de réaliser des **mesures en IRM de flux** à un niveau proximal de la vascularisation oculaire. L'IRM de flux est une technique d'imagerie fonctionnelle dont l'application à l'étude de l'orbite est récente. A notre connaissance, une seule étude publiée à ce jour fournit des données quantitatives de débit de l'AO obtenues en IRM de flux [73].

Dans notre protocole, le plan de coupe pour l'acquisition des séquences en contraste de phase était placé perpendiculairement à l'artère ophtalmique juste après son entrée dans l'orbite par le canal optique. Ainsi nous nous affranchissions des nombreuses variantes anatomiques du trajet de cette artère [81]. Le plan de coupe était ainsi toujours positionné avant le croisement de l'artère avec le nerf optique. D'une épaisseur de 3 mm, il devait être situé sur une portion rectiligne de l'artère, conduisant à des difficultés de mesure si ce croisement à angle droit survenait très tôt après l'entrée dans l'orbite.

D'autre part, l'IRM de flux est limitée par sa résolution spatiale, d'environ 0.5 mm, pour une artère mesurant 1 à 2 mm de diamètre. Ceci entraîne une erreur de mesure liée à l'effet de volume partiel : la taille du pixel par rapport à la section de l'artère engendre une segmentation qui peut ne pas correspondre aux limites exactes de l'artère, conduisant alors à une certaine surestimation du débit.

Notre protocole d'acquisition IRM a été mis en place à partir des protocoles d'investigation des flux vasculaires cérébraux, qui est utilisé en pratique clinique. Afin de l'adapter aux études en ophtalmologie, il a été calibré in vitro à l'aide d'un fantôme. Le fantôme reproduit, avec une pompe et des tubes calibrés de diamètres connus, un modèle des vaisseaux étudiés. Les mesures de débit réalisées en IRM de flux sur ce fantôme sont comparées au débit réel imposé par la pompe. Ainsi, le fantôme permet d'évaluer la précision des mesures de façon à obtenir des paramètres de la séquence permettant une erreur inférieure à 10%. Le protocole développé de cette manière a ensuite été appliqué lors d'une étude préliminaire sur 13 sujets témoins sains dans le cadre d'un projet de master. Cela nous a permis d'établir la faisabilité de la mesure du débit sanguin dans l'artère ophtalmique et la veine ophtalmique supérieure et les données physiologiques d'une population témoin [74].

Lors de notre étude préliminaire, la mesure avait été possible pour 92% des acquisitions au niveau de l'AO dont seulement 32% estimées de bonne qualité, et pour seulement 22% des acquisitions au niveau de la VOS. La veine ophtalmique supérieure est peu sujette aux variations anatomiques. D'un diamètre relativement important (environ 2 mm), son trajet est facilement repérable sur l'imagerie morphologique T2. Cependant, en raison de difficultés techniques que nous ne sommes pas en mesure d'expliquer à ce jour, son signal n'est parfois pas repérable sur les séquences en contraste de phase. Le protocole appliqué et les paramètres de la séquence en contraste de phase continuent d'être perfectionnés avec notamment un meilleur rapport signal sur bruit. Ainsi, nous avons obtenu des valeurs de débits interprétables pour 100% des artères analysées et pour 50 % des veines. Les courbes de débit artériel au cours du cycle cardiaque ont été

considérées comme de bonne qualité dans 80 % des cas. Nous avons avancé l'hypothèse qu'une mesure avec une courbe de moins bonne qualité entraînait une sous estimation du débit moyen mesuré [74], ce qui pourrait en partie expliquer que le débit moyen de l'AO obtenu ici pour les sujets témoins (19 ± 9 mL/min) soit supérieur à celui retrouvé dans notre série précédente (11 ± 6 mL/min).

Les débits mesurés sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre (par exemple, allant de 3 à 47 mL/min pour le débit moyen de l'artère ophtalmique), mais restent cohérents pour chaque sujet entre droite et gauche. Ceci peut nous laisser penser que la méthode, bien qu'en cours d'évaluation, revêt une certaine reproductibilité.

Perturbations du débit sanguin artériel dans la neuropathie optique glaucomateuse

L'hypothèse, élaborée à partir des travaux réalisés en écho-Doppler orbitaire et en OCT - Doppler, était fondée sur un débit moyen de l'artère ophtalmique qui serait plus faible chez les patients glaucomateux que chez les témoins. Au contraire, nous retrouvons un **débit moyen dans l'AO plus élevé** chez les patients (23 ± 13 mL/min) que chez les témoins (19 ± 9 mL/min), bien que non significatif statistiquement ($p=0.59$). De manière intéressante, nous retrouvons un **débit systolique plus élevé** chez les patients que chez les témoins (48 ± 25 et 29 ± 11 mL/min respectivement, $p=0.20$) pour un débit diastolique comparable. Ainsi la **variation du débit au cours du cycle cardiaque**, soit la différence entre le débit systolique et le débit diastolique, était plus élevée en cas de glaucome (37 ± 21 mL/min *versus* 18 ± 4 mL/min chez les témoins, $p=0.06$). Ces différences en termes de débit moyen et de débit systolique étaient notées surtout pour le patient souffrant d'un glaucome à pression normale. Le débit moyen de l'AO était finalement sensiblement identique pour les patients avec GPAO et les témoins, même si le débit systolique restait plus important pour les patients. De plus, **le débit systolique pour le patient avec GPN était significativement plus élevé que pour les patients avec GPAO**. Cette significativité était retrouvée en comparant les **patients traités** avec les témoins et les patients souffrant d'un **glaucome évolué** avec les témoins. Certains biais sont cependant à prendre en compte du fait que nous n'ayons inclus qu'un seul patient avec GPN : ce patient avait une neuropathie optique très avancée comparée aux autres patients et il était traité par une association de trois thérapies hypotonisantes. De la même façon, sur les trois patients traités, l'un avait un glaucome très évolué et un autre un glaucome très asymétrique. Toutefois, les études réalisées en écho-Doppler ayant objectivé ces altérations de flux artériel sont également très hétérogènes en terme de populations incluses, notamment dans le stade

évolutif des patients et leurs traitements. En particulier les patients avec et sans traitement bêta bloquants (locaux ou généraux) sont le plus souvent inclus de façon indifférenciée.

Devant ce résultat, nous pourrions émettre l'hypothèse que des variations plus importantes de débit au cours du cycle cardiaque, dans un œil pour lequel l'autorégulation est perturbée, entraînerait une **instabilité de l'afflux sanguin oculaire**. Ces variations constantes de débit au cours du cycle cardiaque auraient alors plus d'impact sur le nerf optique que le débit moyen. Cependant, les paramètres mesurés en écho-Doppler sont les vitesses systoliques (PSV ou *Peak Systolic Velocity*) et diastoliques (EDV ou *End Diastolic Velocity*): ce sont ces vitesses systoliques qui étaient diminuées en cas de glaucome. Ainsi la vitesse de circulation du sang est possiblement un paramètre plus important que son débit dans la détermination de la **pression de perfusion oculaire**. La pression de perfusion oculaire, définie comme la pression artérielle au niveau de l'AO moins la pression intra oculaire, est en effet apparue récemment comme une donnée centrale dans la physiopathologie de la neuropathie optique glaucomateuse [82].

Devant ce résultat, il semblerait en tous cas intéressant pour la suite de notre projet de ne pas prendre en compte uniquement le débit mesuré de façon isolée mais de le rapporter à la vitesse de circulation et à la section du vaisseau étudié. Le débit dépend du calibre du vaisseau : pour une même vitesse, le débit mesuré peut être très différent si le calibre du vaisseau est différent. Une augmentation du débit accompagnée d'une diminution de la vitesse supposerait une augmentation du diamètre du vaisseau. Même si certaines données suggèrent que la réponse endothéliale aux facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs serait altérée chez les patients glaucomateux [49,50], les hypothèses avancées allaient plutôt dans le sens d'un vasospasme dans le glaucome. Cette question reste donc à étudier.

Perturbations du débit sanguin veineux dans la neuropathie optique glaucomateuse

Le débit veineux semble avoir été très peu étudié dans la littérature en dehors du cadre des pathologies orbitaires telles que l'orbitopathie dysthyroïdienne ou les fistules carotido-caverneuses. Les données publiées chez le sujet sain sont également limitées [83].

Le **débit moyen de la veine ophtalmique supérieure semblait diminué** chez les patients par rapport à celui des sujets témoins (7 ± 4 et 11 ± 8 mL/min, respectivement, $p=0.46$). Il paraît difficile de tirer des conclusions de ce résultat, statistiquement non significatif et obtenu sur très peu de mesures (6 veines de 4 patients, 5 veines de 3 témoins). Cette diminution du débit moyen veineux

n'était retrouvée en réalité que pour les patients avec **un GPAO, les patients non traités et ceux avec un glaucome débutant**. Le traitement hypotonisant, en augmentant la résorption de l'humeur aqueuse, notamment par la voie uvéo-sclérale, aurait-il une influence sur le débit veineux orbitaire ? Une étude comparative avant et après traitement serait nécessaire pour le déterminer.

Dans cette série de quelques sujets, nous relevions donc une augmentation du débit artériel mais une diminution du débit veineux chez les patients comparés aux témoins. Le débit mesuré dans l'artère ophtalmique à son entrée dans l'orbite représente l'ensemble du débit "entrant" vers l'oeil. En revanche, le débit mesuré dans la veine ophtalmique supérieure ne correspond qu'à une partie du flux "sortant", qui est réparti dans un maillage veineux dont la veine ophtalmique supérieure constitue le principal et le plus constant, mais pas l'unique vaisseau. Le trajet de la veine ophtalmique supérieure dans l'orbite est reproductible d'un patient à l'autre, et son diamètre est important, cependant elle s'est avérée difficile à examiner en IRM de flux, parfois même à visualiser sur les séquences acquises. Le système veineux est potentiellement plus sensible que le système artériel aux variations de pression, de par son architecture plus complexe et par la compressibilité de ses parois. De plus, la veine ophtalmique supérieure se draine directement dans le sinus caverneux : sa pulsatilité dépend donc fortement de la pression intracrânienne.

Les phénomènes pathologiques, et en particulier ceux impliquant des variations de pression, se répercuteraient ainsi plus facilement et plus précocement sur le système veineux. Or certains travaux de recherche s'intéressent au rôle de la pression du liquide cébrospinal (LCS) dans la neuropathie optique glaucomateuse.

Le gradient de pression translaminaire

Comme nous l'avons vu, le nerf optique est entouré d'une gaine dure dans laquelle circule du LCS. La lame criblée représente une barrière entre les espaces intraoculaires et l'espace orbitaire. Le gradient de pression translaminaire a été défini comme la différence entre la pression intraoculaire et la pression du LCS au niveau de la lame criblée. Ce facteur fait l'objet d'un intérêt croissant dans la recherche sur le glaucome.

Dans une série de Berdahl *et al* [84], la pression du LCS mesurée au niveau lombaire chez les patients atteints de glaucome serait de 33% plus faible que chez les contrôles [84]. En supposant que la pression du LCS au niveau lombaire est corrélée à la pression du LCS rétrolaminaire, le gradient de pression translaminaire chez les patients serait donc augmenté. De même, Jonas *et al* ont montré

qu'une estimation calculée de la pression du LCS était plus faible dans le groupe de patients que chez les contrôles [85], entraînant un plus grand gradient de pression translaminaire. Enfin, les patients atteints de GPN auraient une pression lombaire du LCS plus faible que les patients atteints de GPAO et que les témoins [86]. Ainsi le gradient de pression translaminaire serait plus élevé en cas de GPN de par une pression basse du LCS rétrolaminaire, et en cas de GPAO par une PIO plus élevée. En terme de physiopathogénie, une pression basse du LCS dans le GPN aurait les mêmes effets qu'une PIO élevée dans les GPAO. D'ailleurs la sévérité de la neuropathie optique glaucomateuse serait plus fortement corrélée au gradient de pression translaminaire qu'à la PIO ou à la pression du LCS pris indépendamment [87,88].

L'IRM conventionnelle fournit un moyen non invasif, mais indirect, d'évaluer la pression du LCS entourant le nerf optique en mesurant le diamètre de la gaine du nerf optique. En effet, une augmentation de la pression du LCS entraînerait *a priori* un élargissement de la gaine du nerf optique, comme cela peut être observé dans les situations d'hypertension intracrânienne idiopathique [89]. Wang *et al* ont ainsi estimé la taille des espaces sous arachnoïdiens du nerf optique en soustrayant le diamètre du nerf optique au diamètre de la gaine du nerf optique, et montré que ces espaces étaient significativement plus restreints dans le GPN que dans le GPAO et chez les témoins [90].

Les conclusions de ces travaux sont cependant limitées du fait que la corrélation entre la pression du LCS rétrolaminaire et la pression du LCS au niveau lombaire n'est pas certaine, en particulier en situation de pathologie. Il semblerait en réalité qu'en-dessous d'un certain seuil, la pression intracrânienne influence peu la pression des tissus rétrolaminaires [91]. Ceci pourrait être d'autant plus vrai dans des pathologies comme le GPN où les échanges entre les espaces sous arachnoïdiens intracrâniens et orbitaires semblent être perturbés [92,93]. Dans ce cas, les altérations de la circulation du LCS pourraient entraîner une diminution du turnover du LCS orbitaire avec une diminution de l'évacuation de substances neurotoxiques [94,95].

Perspectives

Les résultats présentés ici concernent les premières inclusions d'une étude destinée à enrôler à terme 30 patients et 30 témoins. Actuellement, un très **faible nombre de témoins** a pu être inclus. Le protocole de l'étude prévoyait de recruter les témoins parmi l'entourage des patients, mais ce recrutement s'est avéré difficile. En effet, les témoins n'étant pas dans un contexte de prise en

charge d'une maladie, se sont avérés peu enclins à participer à l'étude, soit pour des raisons d'emploi du temps, soit par appréhension de l'examen IRM. Tout de même, si nous nous référons à la mesure du débit moyen de l'AO publiée par Ambarki *et al* (10.93 ± 5.11 mL/min) [73], ou à celle retrouvée dans notre étude préliminaire sur sujets témoins (11 ± 6 mL/min pour l'ensemble des mesures, 14 ± 5 mL/min pour les analyses de bonne qualité uniquement) [74], les résultats seraient comparables. Les témoins inclus sont globalement plus jeunes que les patients : deux sur trois avaient moins de 30 ans. D'après la série d'Ambarki *et al*, le débit artériel moyen ne serait pas différent pour les sujets jeunes et pour les sujets âgés [73], au contraire de la pulsatilité. Le jeune âge des témoins pourrait donc constituer un biais concernant la comparaison des mesures de débit systolique, diastolique et de la variation du débit ΔQ_{AO} . Enfin, aucune donnée publiée dans la littérature sur sujets sains ne permet de confronter nos résultats de débits veineux. Dans notre précédente série de témoins, nous avons mesuré sur seulement 4 veines un débit moyen de 13 ± 7 mL/min, contre 11 ± 8 mL/min dans cette étude.

De la même façon, nous avons inclus jusqu'ici **peu de patients**, la période d'inclusion n'ayant débuté que depuis quelques mois. Ce faible nombre de patients et de témoins constitue une limite certaine aux résultats présentés ici, d'autant plus que la cohorte de patients est très hétérogène en terme d'évolutivité et de traitement. Les résultats, même si certains se révèlent statistiquement significatifs, doivent donc être interprétés avec beaucoup de prudence. Des sources de financement sont en cours de recherche pour permettre la poursuite du protocole sur cette IRM, voire la mise en place d'autres études.

L'utilisation d'une IRM de recherche a contraint l'équipe à développer de nouveaux protocoles d'acquisition. Les séquences sont donc toujours en cours de perfectionnement, ce qui explique les meilleures performances qualitatives des mesures réalisées pour cette série de patients que pour les sujets témoins inclus dans notre étude préliminaire de 2014. Par ailleurs, de nouvelles séquences ont été acquises par l'IRM : des séquences d'*Arterial Spin Labelling* (ASL), séquences de perfusion vasculaire sans injection de produit de contraste. Elles permettront de marquer l'artère ophtalmique et d'obtenir une évaluation quantitative de ses territoires de perfusion. Du macroscopique au microscopique, une cartographie précise localisée du réseau vasculaire pourrait être obtenue.

Les séquences de flux en contraste de phase évoluent également de manière rapide. L'intérêt pour cette technique prend de plus en plus d'ampleur. Le développement des techniques d'imagerie en IRM, l'évolution de sa rapidité et de sa précision, l'association de différentes séquences (flux, ASL, diffusion, spectroscopie...), permettront d'obtenir des informations de plus en plus

complètes. La recherche sur le glaucome, neuropathie optique dont la physiopathologie semble de plus en plus faire intervenir de nombreux facteurs peu accessibles aux explorations dont on dispose aujourd'hui, pourrait bénéficier au plus haut point de ces développements. L'IRM de flux pourrait, par exemple, être en mesure d'étudier de façon non invasive la dynamique du LCS du nerf optique et de décrire ainsi sa physiologie pour la première fois chez des sujets exempts de toute pathologie. L'exploration du système veineux pourrait également apporter un nouveau regard. L'œil, comme le cerveau, est un organe situé dans un environnement fermé avec son système artériel et veineux, sa pression de perfusion et son autorégulation hémodynamique, avec des régimes de pression devant prendre en compte la pression intraoculaire, la pression sclérale, la pression orbitaire, la pression du LCS du nerf optique, elle-même dépendant de la pression intracrânienne. De la même façon que des sténoses des sinus veineux ont récemment été impliqués dans les hypertensions intracrâniennes idiopathiques [96], se pourrait-il que des sténoses veineuses soient impliquées dans le glaucome ? Peut-on rêver alors la possibilité d'un traitement du glaucome par mise en place de *stents* veineux ?

Les données de cette étude, *a fortiori* les résultats préliminaires présentés dans ce travail, ne sont qu'une première étape. L'IRM de flux apporte des données intéressantes dans le cadre de nouveaux modèles physiopathologiques du glaucome. Néanmoins il faut se poser la question de son impact en pratique. Son coût reste un facteur limitant. Comparativement à l'écho-Doppler, l'IRM nécessite plus de moyens financiers et humains avec des radiologues et des manipulateurs formés à ces séquences avancées. Cependant l'écho-Doppler, qui n'a aujourd'hui, rappelons-le, pas fait la preuve de ses performances diagnostiques pour le glaucome, aurait des applications limitées à l'orbite et à seulement quelques pathologies en ophtalmologie, tandis que l'IRM permettrait l'approche pluridisciplinaire qui semble s'imposer du fait des liens entre glaucome et pression intracrânienne. A l'heure où l'IRM s'impose comme un examen de référence pour de nombreuses pathologies et pose de sérieux problèmes d'accessibilité, il paraît tout de même difficilement envisageable d'en faire une étape systématique pour tous les patients souffrant de glaucome. Son intérêt pour les diagnostics difficiles, le suivi ou le bilan pronostic du glaucome semble prometteur mais reste encore à étudier.

Conclusion

La mesure en IRM de flux des débits sanguins au niveau de l'artère ophtalmique et de la veine ophtalmique supérieure a permis d'objectiver une tendance à un débit moyen artériel plus important chez les patients souffrant de glaucome primitif à angle ouvert ou de glaucome à pression normale. Les variations de débit au cours du cycle cardiaque seraient plus importantes dans cette pathologie, et ce de façon plus marquée dans le glaucome à pression normale, chez les patients traités et chez les patients souffrant d'une neuropathie glaucomateuse très évoluée. A l'inverse, le débit veineux semblait diminué chez les patients avec GPAO, les patients non traités et ceux avec un glaucome débutant.

Cependant, peu de patients et de témoins ont été inclus dans cette série, et de nombreux biais sont à prendre en compte. L'IRM de flux est un outil toujours en cours d'évaluation dans cette application aux vaisseaux de l'orbite. Ces résultats sont donc à considérer avec la plus grande réserve.

Les différences de débits artériels et veineux mesurées entre les patients souffrant de glaucome et les témoins semblent en contradiction avec les nombreuses données objectivant une diminution des vitesses systoliques et diastoliques mesurées en écho-Doppler. Le glaucome, bien loin des premières conceptions ne considérant que la pression intra oculaire, est une pathologie complexe. Elle met en jeu de nombreux facteurs interdépendants dont la vitesse et le débit artériel au cours du cycle cardiaque, la pression de perfusion oculaire, le débit veineux ou encore la pression intracrânienne et le gradient de pression translaminaire, facteurs qui influencent les contraintes exercées sur le nerf optique au niveau de la lame criblée.

L'IRM a montré son utilité potentielle dans les recherches sur la neuropathie optique glaucomateuse. De nouvelles pistes physiopathologiques émergent, de nouveaux moyens d'explorations, mais il reste à évaluer leur impact en pratique clinique quotidienne sur la prise en charge des patients glaucomateux.

Références

- [1] J-P Renard, E Sellem. Glaucome primitif à angle ouvert. Paris, France: Elsevier Masson; 2014.
- [2] Hayreh SS, Dass R. THE OPHTHALMIC ARTERY. *Br J Ophthalmol* 1962;46:165–85.
- [3] Lang J, Kageyama I. The ophthalmic artery and its branches, measurements and clinical importance. *Surg Radiol Anat SRA* 1990;12:83–90.
- [4] Hayreh SS. Orbital vascular anatomy. *Eye Lond Engl* 2006;20:1130–44.
- [5] Kamina P. Veines de la tête et du cou. *Précis d'Anatomie Clinique*. 2ème édition. Paris: Maloine; 2004.
- [6] Héran F, Koskas P, Vignal C. Nerf optique. *EMC - Ophtalmol* 2010;7:1–9.
- [7] Bourgeois H. Historique. Glaucome primitif à angle ouvert. Elsevier Masson. Paris: 2014. p. 3–7.
- [8] Bron A. Définitions actuelle et classique, pourquoi cette différence? Glaucome primitif à angle ouvert. Elsevier Masson. Paris: 2014. p. 9–11.
- [9] 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;82:844–51.
- [10] Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ* 2004;82:887–8.
- [11] Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2013;156:724–30.
- [12] 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;47:4254–61.
- [13] European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. Italy: PubliComm; 2014.
- [14] Racette L, Wilson MR. Primary open-angle glaucoma in blacks : a review. n.d.
- [15] Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2013;309:2035–42.
- [16] J-P Renard, H El Chehab, M Francoz. Prédiposition génétique et autres facteurs. Glaucome primitif à angle ouvert. Paris, France: Masson; 2014. p. 100–7.
- [17] Jonas JB, Holbach L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1275–9.
- [18] Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991;134:1102–10.
- [19] Lichter PR. Expectations from clinical trials: results of the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2002;120:1371–2.
- [20] Abegão Pinto L, Vandewalle E, De Clerck E, Marques-Neves C, Stalmans I. Ophthalmic artery Doppler waveform changes associated with increased damage in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2448–53.
- [21] Abegão Pinto L, Vandewalle E, Stalmans I. Disturbed correlation between arterial resistance and pulsatility in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2012;90:e214–20.
- [22] Akarsu C, Bilgili MYK. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol* 2004;42:125–9.
- [23] Birinci H, Danaci M, Oge I, Erkan ND. Ocular blood flow in healthy and primary open-angle glaucomatous eyes. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd* 2002;216:434–7.
- [24] Butt Z, O'Brien C, McKillop G, Aspinall P, Allan P. Color Doppler imaging in untreated high- and normal-pressure open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:690–6.

- [25] Cellini M, Possati GL, Caramazza N, Caramazza R. Colour Doppler analysis of the choroidal circulation in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd* 1996;210:200–2.
- [26] Garhöfer G, Fuchsjäger-Mayrl G, Vass C, Pemp B, Hommer A, Schmetterer L. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6652–7.
- [27] Galassi F, Nuzzaci G, Sodi A, Casi P, Vielmo A. Color Doppler imaging in evaluation of optic nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. *Int Ophthalmol* 1992;16:273–6.
- [28] Januleviciene I, Sliesoraityte I, Siesky B, Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2008;86:552–7.
- [29] Liu X, Ge J, Zhou W, Lin Y, Cai X. Hemodynamics of ophthalmic artery and central retinal artery and correlation with other factors in patients with primary open angle glaucoma. *Yan Ke Xue Bao Eye Sci Yan Ke Xue Bao Bian Ji Bu* 1998;14:138–44.
- [30] Michelson G, Groh MJ, Groh ME, Gründler A. Advanced primary open-angle glaucoma is associated with decreased ophthalmic artery blood-flow velocity. *Ger J Ophthalmol* 1995;4:21–4.
- [31] Pemp B, Garhofer G, Lasta M, Schmidl D, Wolzt M, Schmetterer L. The effects of moxaverine on ocular blood flow in patients with age-related macular degeneration or primary open angle glaucoma and in healthy control subjects. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2012;90:139–45.
- [32] Rojanapongpun P, Drance SM, Morrison BJ. Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1993;77:25–9.
- [33] Sekeroglu MA, Irkec M, Mocan MC, Ileri E, Dikmenoglu N, Seringec N, et al. The association of ocular blood flow with haemorheological parameters in primary open-angle and exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2011;89:429–34.
- [34] Yüksel N, Karabaş VL, Demirci A, Arslan A, Altintaş O, Çağlar Y. Comparison of blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with pseudoexfoliation or primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd* 2001;215:424–9.
- [35] Zhong Y, Min Y, Jiang Y, Cheng Y, Qin J, Shen X. Color Doppler imaging and pattern visual evoked potential in normal tension glaucoma and hypertension glaucoma. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2009;119:171–80.
- [36] Meng N, Zhang P, Huang H, Ma J, Zhang Y, Li H, et al. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis. *PloS One* 2013;8:e62723.
- [37] Hosking SL, Harris A, Chung HS, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, Roff Hilton EJ, et al. Ocular haemodynamic responses to induced hypercapnia and hyperoxia in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2004;88:406–11.
- [38] Galambos P, Vafiadis J, Vilchez SE, Wagenfeld L, Matthiessen ET, Richard G, et al. Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamics in glaucoma patients after postural change. *Ophthalmology* 2006;113:1832–6.
- [39] Nicolela MT, Buckley AR, Walman BE, Drance SM. A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol* 1996;122:784–9.
- [40] Simsek T, Yanik B, Conkbayir I, Zilelioglu O. Comparative analysis of the effects of brimonidine and dorzolamide on ocular blood flow velocity in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:79–85.
- [41] Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma* 1996;5:308–10.
- [42] Gherghel D, Orgül S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000;130:597–605.

- [43] Jimenez-Aragon F, Garcia-Martin E, Larrosa-Lopez R, Artigas-Martín JM, Seral-Moral P, Pablo LE. Role of color Doppler imaging in early diagnosis and prediction of progression in glaucoma. *BioMed Res Int* 2013;2013:871689.
- [44] Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1245–8.
- [45] Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1711–5.
- [46] Martínez A, Sánchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:716–22.
- [47] Plange N, Kaup M, Weber A, Harris A, Arend KO, Remky A. Performance of colour Doppler imaging discriminating normal tension glaucoma from healthy eyes. *Eye Lond Engl* 2009;23:164–70.
- [48] Michelson G, Groh M, Gründler A. Regulation of ocular blood flow during increases of arterial blood pressure. *Br J Ophthalmol* 1994;78:461–5.
- [49] Haefliger IO, Dettmann E, Liu R, Meyer P, Prünke C, Messerli J, et al. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S51–8.
- [50] Yorio T, Krishnamoorthy R, Prasanna G. Endothelin: is it a contributor to glaucoma pathophysiology? *J Glaucoma* 2002;11:259–70.
- [51] Anderson DR, Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:86–90.
- [52] Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714–20; discussion 829–30.
- [53] Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965–72.
- [54] Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359–93.
- [55] Nicolela MT. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol* 2008;43:337–41.
- [56] Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Test/Retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma* 1995;4:281–6.
- [57] Quaranta L, Harris A, Donato F, Cassamali M, Semeraro F, Nascimbeni G, et al. Color Doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement. *Ophthalmology* 1997;104:653–8.
- [58] Michelson G, Schuierer G. [Absolute blood flow in the ophthalmic artery]. *Fortschritte Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 1991;88:687–9.
- [59] Orge F, Harris A, Kagemann L, Kopecky K, Sheets CW, Rechtman E, et al. The first technique for non-invasive measurements of volumetric ophthalmic artery blood flow in humans. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1216–9.
- [60] Rusia D, Harris A, Pernic A, Williamson KM, Moss AM, Shoshani YZ, et al. Feasibility of creating a normative database of colour Doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1193–8.
- [61] Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:715–22.
- [62] Pelc NJ, Herfkens RJ, Shimakawa A, Enzmann DR. Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991;7:229–54.
- [63] Baledent O. Imaging of the cerebrospinal fluid circulation. *Adult hydrocephalus*. Cambridge University Press. Daniele Rigamonti; 2014.

- [64] Baledent O. QUANTIFICATION DE LA DYNAMIQUE CEREBRALE DU SANG ET DU LIQUIDE CEREBRO-SPINAL PAR UN TRAITEMENT INFORMATIQUE ORIGINAL D'IMAGES IRM DE FLUX. Université de Picardie Jules Verne, 2001.
- [65] McCauley TR, Peña CS, Holland CK, Price TB, Gore JC. Validation of volume flow measurements with cine phase-contrast MR imaging for peripheral arterial waveforms. *J Magn Reson Imaging JMRI* 1995;5:663–8.
- [66] Pelc LR, Pelc NJ, Rayhill SC, Castro LJ, Glover GH, Herfkens RJ, et al. Arterial and venous blood flow: noninvasive quantitation with MR imaging. *Radiology* 1992;185:809–12.
- [67] Enzmann DR, Ross MR, Marks MP, Pelc NJ. Blood flow in major cerebral arteries measured by phase-contrast cine MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:123–9.
- [68] Bogren HG, Buonocore MH, Gu WZ. Carotid and vertebral artery blood flow in left- and right-handed healthy subjects measured with MR velocity mapping. *J Magn Reson Imaging JMRI* 1994;4:37–42.
- [69] Balédent O, Fin L, Khuoy L, Ambarki K, Gauvin A-C, Gondry-Jouet C, et al. Brain hydrodynamics study by phase-contrast magnetic resonance imaging and transcranial color doppler. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2006;24:995–1004.
- [70] Ambarki K, Baledent O, Kongolo G, Bouzerar R, Fall S, Meyer M-E. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54:483–91.
- [71] Stoquart-Elsankari S, Lehmann P, Villette A, Czosnyka M, Meyer M-E, Deramond H, et al. A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:1208–15.
- [72] Golzan SM, Avolio A, Magnussen J, Graham SL. Visualization of orbital flow by means of phase contrast MRI. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Conf* 2012;2012:3384–7.
- [73] Ambarki K, Hallberg P, Jóhannesson G, Lindén C, Zarrinkoob L, Wåhlin A, et al. Blood flow of ophthalmic artery in healthy individuals determined by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2738–45.
- [74] Promelle V. Etude quantitative de la vascularisation de l'oeil par IRM de flux. Mémoire pour l'obtention du master Sciences, technologie et Santé Ophthalmologie, Exploration fonctionnelles et imagerie, Université de Picardie Jules Verne, 2013.
- [75] Haouchine B, Gaudric A. Technique et interprétation de l'«optical coherence tomography ». *EMC - Ophtalmol* 2008;5:1–12.
- [76] Wang Y, Bower BA, Izatt JA, Tan O, Huang D. Retinal blood flow measurement by circumpapillary Fourier domain Doppler optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2008;13:064003.
- [77] Wang Y, Fawzi AA, Varma R, Sadun AA, Zhang X, Tan O, et al. Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:840–5.
- [78] Yazdanfar S, Rollins AM, Izatt JA. IN vivo imaging of human retinal flow dynamics by color doppler optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121:235–9.
- [79] Konduru RK, Tan O, Nittala MG, Huang D, Sadda SR. Reproducibility of retinal blood flow measurements derived from semi-automated Doppler OCT analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye* 2012;43:25–31.
- [80] Tan O, Wang Y, Konduru RK, Zhang X, Sadda SR, Huang D. Doppler optical coherence tomography of retinal circulation. *J Vis Exp JoVE* 2012:e3524.
- [81] Hayreh SS. Orbital vascular anatomy. *Eye Lond Engl* 2006;20:1130–44.
- [82] Costa VP, Harris A, Anderson D, Stodtmeister R, Cremasco F, Kergoat H, et al. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2014;92:e252–66.
- [83] Tranquart F, Bergès O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella P-J, et al. Color doppler imaging of orbital vessels: Personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound* 2003;31:258–73.

- [84] Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115:763–8.
- [85] Jonas JB, Wang NL, Wang YX, You QS, Xie XB, Yang DY, et al. Estimated trans-lamina cribrosa pressure difference versus intraocular pressure as biomarker for open-angle glaucoma. The Beijing Eye Study 2011. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2015;93:e7–13.
- [86] Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology* 2010;117:259–66.
- [87] Ren R, Wang N, Zhang X, Cui T, Jonas JB. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol* 2011;249:1057–63.
- [88] Jonas JB, Wang N, Yang D, Ritch R, Panda-Jonas S. Facts and myths of cerebrospinal fluid pressure for the physiology of the eye. *Prog Retin Eye Res* 2015;46:67–83.
- [89] Hoffmann J, Huppertz H-J, Schmidt C, Kunte H, Harms L, Klingebiel R, et al. Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia Int J Headache* 2013;33:1075–84.
- [90] Wang N, Xie X, Yang D, Xian J, Li Y, Ren R, et al. Orbital cerebrospinal fluid space in glaucoma: the Beijing intracranial and intraocular pressure (iCOP) study. *Ophthalmology* 2012;119:2065–73.e1.
- [91] Morgan WH, Yu DY, Alder VA, Cringle SJ, Cooper RL, House PH, et al. The correlation between cerebrospinal fluid pressure and retrolaminar tissue pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1419–28.
- [92] Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, Miller NR, Huber AR, Mironov A. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? *Brain J Neurol* 2007;130:514–20.
- [93] Killer HE, Miller NR, Flammer J, Meyer P, Weinreb RN, Remonda L, et al. Cerebrospinal fluid exchange in the optic nerve in normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2012;96:544–8.
- [94] Wostyn P, De Groot V, Van Dam D, Audenaert K, De Deyn PP. Senescent changes in cerebrospinal fluid circulatory physiology and their role in the pathogenesis of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2013;156:5–14.e2.
- [95] Killer HE. Compartment syndromes of the optic nerve and open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22 Suppl 5:S19–20.
- [96] De Simone R, Ranieri A, Bonavita V. Advancement in idiopathic intracranial hypertension pathogenesis: focus on sinus venous stenosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2010;31 Suppl 1:S33–9.

Résumé

Introduction : Le glaucome est une neuropathie optique dans laquelle des facteurs vasculaires semblent intervenir. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de flux est une imagerie fonctionnelle capable de quantifier les débits sanguins au cours du cycle cardiaque. Le but de ce travail était de mesurer en IRM de flux les débits de l'artère ophtalmique et de la veine ophtalmique supérieure chez les patients atteints de glaucome et des témoins. **Matériels et Méthodes** : Une IRM de flux a été réalisée sur 6 patients et 3 témoins. Des séquences morphologiques étaient acquises afin de positionner un plan de coupe pour l'acquisition des images en contraste de phase. Ces images étaient analysées pour calculer le débit moyen, systolique et diastolique de l'artère ophtalmique et le débit moyen de la veine ophtalmique supérieure. **Résultats** : Le débit artériel moyen était plus élevé chez les patients que chez les témoins (23 ± 13 et 19 ± 9 mL/min respectivement, $p=0.59$), de même que le débit systolique (48 ± 25 et 29 ± 11 mL/min respectivement, $p=0.20$) et la variation de débit au cours du cycle cardiaque (37 ± 21 et 18 ± 4 mL/min respectivement, $p=0.06$). Le débit veineux moyen semblait au contraire diminué chez les patients (7 ± 4 contre 11 ± 8 pour les témoins, $p=0.46$). **Discussion** : Contrairement aux vitesses systoliques et diastoliques mesurées en écho-Doppler, les débits artériels, moyen et systolique semblent augmentés chez les patients glaucomateux tandis que les débits veineux seraient diminués. **Conclusion** : De nombreux facteurs seraient en jeu dans le glaucome, dont la pression de perfusion oculaire et le gradient de pression translaminaire.

Mots clés :

glaucome à angle ouvert, artère ophtalmique, veine ophtalmique supérieure, flux sanguin, IRM de flux

Abstract

Introduction : Glaucoma has been proved to be an optic neuropathy with blood flow impairment. Phase contrast magnetic resonance imaging (MRI) is a functional imaging modality able to quantify blood flow during cardiac cycle. The aim of this study was to measure the ophthalmic artery and the superior ophthalmic vein flow in glaucoma patients compared to controls. **Methods** : Six glaucoma patients and 3 controls underwent a phase contrast MRI. First, a morphological imaging was acquired in order to place an acquisition plane for the phase contrast sequence. Phase contrast sequences were analysed. The ophthalmic artery mean, systolic and diastolic flow and the superior ophthalmic vein mean flow were calculated. **Results** : The mean artery flow was elevated in the patients compared to controls (23 ± 13 and 19 ± 9 mL/min respectively, $p=0.59$). The systolic flow was increased in patients (48 ± 25 versus 29 ± 11 mL/min for controls, $p=0.20$) as well as the flow variation during cardiac cycle (37 ± 21 mL/min for patients, 18 ± 4 mL/min for controls, $p=0.06$). Conversely, the mean venous flow was decreased (7 ± 4 mL/min for patients, 11 ± 8 mL/min for controls, $p=0.46$). **Discussion** : Unlike systolic and diastolic velocity measured with Doppler imaging, the mean artery blood flow was increased in patients, along with an increase in systolic flow and flow variation during cardiac cycle and a decrease of the venous mean flow. **Conclusion** : Numerous factors seem to be involved in glaucoma, including ocular perfusion pressure and translaminal pressure difference.

Key words :

open angle glaucoma, blood flow, ophthalmic artery, superior ophthalmic vein, phase contrast MRI