



**HAL**  
open science

# Monitoring sur 24 heures des fluctuations de la pression intraoculaire par lentille de contact avec jauge de contrainte : analyse du signal recueilli et performance pour la détection de la progression du glaucome

Thibaut Gaboriau

## ► To cite this version:

Thibaut Gaboriau. Monitoring sur 24 heures des fluctuations de la pression intraoculaire par lentille de contact avec jauge de contrainte : analyse du signal recueilli et performance pour la détection de la progression du glaucome. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02291836

**HAL Id: dumas-02291836**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02291836v1>**

Submitted on 19 Sep 2019

**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.



U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N° 3081

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

DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 septembre 2018

Par Thibaut Gaboriau

Né le 7 juillet 1988 à Rochefort

**24-HOUR MONITORING OF INTRAOCULAR PRESSURE RELATED  
FLUCTUATIONS USING A CONTACT LENS SENSOR: OUTPUT SIGNAL  
ANALYSIS AND PERFORMANCE FOR DETECTION OF GLAUCOMA  
PROGRESSION**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric Schweitzer

Rapporteur de thèse : Monsieur le Professeur Alain Bron

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik  
Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer  
Monsieur le Professeur David Touboul  
Monsieur le Docteur Rémi Dubois  
Monsieur le Docteur Cédric Schweitzer

Président  
Jury  
Jury  
Jury  
Directeur de thèse

# REMERCIEMENTS

---

## Aux membres du jury :

Au président du jury, **Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik**,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Merci pour votre bienveillance. Votre expérience, notamment chirurgicale, et le goût que vous avez de la partager, tout comme vos connaissances, sont pour moi des exemples. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon directeur de thèse, **Monsieur le Docteur Cédric Schweitzer**,

Merci pour ton soutien depuis l'externat, tes conseils et tes encouragements m'ont toujours permis d'avancer. J'ai eu le plaisir de bénéficier de ton expérience chirurgicale et de ton sens clinique et pédagogique au cours de mes stages en segment antérieur. C'est pour moi un grand honneur et une grande fierté de poursuivre à exercer à tes côtés, merci pour la confiance que tu m'accordes.

Au rapporteur de cette thèse, **Monsieur le Professeur Alain Bron**,

Merci d'avoir accepté de rapporter ce travail. C'est un grand honneur pour moi de bénéficier de votre expertise internationale dans le domaine du glaucome.

A **Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer**,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Sans vous l'internat d'ophtalmologie bordelais ne serait pas le même. Merci pour votre implication dans ma formation, votre suivi attentif, votre gentillesse, votre humanité. J'admire votre rigueur et votre efficacité dans le travail et je mesure la chance que j'ai eu de pouvoir en profiter pour la publication des articles que nous avons rédigé ensemble. Recevez le témoignage de mon plus grand respect.

A **Monsieur le Professeur David Touboul**,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre gentillesse, votre humour. Votre sens clinique et votre expertise lors des longues consultations du mardi et votre talent chirurgical m'ont vraiment permis d'aboutir ma formation dans le domaine de la cornée. C'est un grand honneur de pouvoir continuer à exercer au sein de l'unité que vous dirigez. Merci pour la confiance que vous m'accordez.

A **Monsieur le Docteur Rémi Dubois**,

Tu me fais le plaisir et l'honneur de juger ce travail. Merci infiniment pour ta disponibilité, ta réactivité, ton investissement, ta pédagogie, ta curiosité. Tes qualités scientifiques et humaines sont exceptionnelles. Sans toi, ce travail n'aurait jamais pu aboutir. Je mesure la chance que j'ai eu d'avoir pu travailler et apprendre à tes côtés durant ce stage de Master 2 au sein du très prestigieux Liryc.

## **A mes maîtres d'internat :**

A Aurélia Cathelin-Cardon et à Laurent Périn. Je vous remercie pour ce premier stage d'ophtalmologie. Vous avez su me transmettre votre passion pour la spécialité dans des conditions difficiles, ce qui a confirmé mon choix de poursuivre dans cette voie.

A Caroline Buestel. Merci mille fois pour ta sympathie, ta gentillesse, ton investissement. Merci pour avoir initié ma formation en chirurgie endoculaire. J'admire ta persévérance et ta vocation pour le service de Dax. A Olivier Buil, merci d'avoir partagé avec moi tes compétences en rétinologie.

A Dan Georgescu. Merci pour tout ce que tu m'as appris en chirurgie orbito-palpébrale.

A Marie-Bénédicte Rougier. Votre humanité et votre humour sont remarquables. Merci pour votre expertise dans de nombreux domaines de l'ophtalmologie médicale. Travailler avec vous est toujours un plaisir.

A Clément Paya, j'ai passé un excellent semestre au sein de l'unité de pédiatrie. Merci pour ta personnalité, ton savoir encyclopédique dans ton domaine.

A Emilie Tournaire-Marquez, merci pour tes connaissances et compétences en neuro-ophtalmologie. Ta rigueur dans le travail est admirable.

A Valentine Coste, merci pour ta patience et ta constance. C'est un vrai plaisir de te voir reprendre les rênes du 3<sup>ème</sup> étage.

A toute l'équipe de chirurgie plastique et chirurgie de la main du Pr Pelissier : Pr Pinsolle, Dr Abi-Chahla, Dr Gobel, Dr Choughri, Dr Fade, Dr Sommier. Merci pour tous ces bons souvenirs et cette première approche chirurgicale.

A toute l'équipe de diabétologie du Pr Gin : Pr Rigalleau, Dr Gonzalez, Dr Maury. Merci pour cette joyeuse parenthèse médicale durant mon internat. Votre ouverture d'esprit est admirable.

A toute l'équipe de chirurgie maxillo-faciale du Pr Majoufre : Dr Laurentjoye, Dr Ricard, Dr Delalle, Dr Sessiecq, Dr Carrier. Merci pour votre accueil chaleureux.

Au Dr Florence Malet, merci pour votre expertise en contactologie, internationalement reconnue. Elle contribue en grande partie à l'aboutissement de ce projet.

### **Aux chefs de clinique et assistants qui m'ont formé :**

A Clémence, merci pour ces 9 mois passés ensemble. Parmi tes nombreuses qualités, ta gentillesse, ton contact avec les patients, ton courage aussi et ta force pour mener à bien en même temps tant de projets professionnels et privés sont pour moi des exemples.

A Joy et Laury, merci pour m'avoir soutenu dès le début de mon internat.

A Camille, merci pour ce semestre en rétine. Tu es un exemple d'efficacité, de calme, de constance dans le travail.

A Quentin, merci pour tout ce que tu m'as apporté et tout ce que tu m'apprends encore. J'admire l'étendue de tes connaissances : couplées à ton humilité, elles font de toi un professionnel d'exception.

A Antoine, merci pour ta rigueur et ton perfectionnisme.

Merci également à France, à Sarra, à Marc, à Hélène pour votre aide précieuse et votre disponibilité.

### **A ma famille :**

A mes parents et à ma sœur, à qui je voudrais en toute humilité rappeler que dans la vie ceux qui ont une bonne étoile sont ceux qui se sont donné la peine de l'allumer. Merci d'avoir fait de moi quelqu'un de libre.

A mon grand-père Robert, ma tante Aurore et ma cousine Emma, parce que je sais que vous êtes fiers, merci pour votre discrète bienveillance.

A mon arrière grand-mère « Tante Berthe », merci pour ton authenticité, ton soutien, ton sourire. Les souvenirs que j'ai avec toi font parti des plus beaux de mon enfance.

A mon arrière grand-mère Paulette, merci pour ta gentillesse à mon égard, pour ta neutralité. Même loin de moi, je ne t'oublie pas.

### **A ma famille de cœur :**

A Edwige et Francis, mes deuxièmes parents. Vous me suivez depuis si longtemps. Merci mille fois pour votre soutien sans faille, votre écoute, votre absence de jugement. Vous retrouver est toujours un plaisir.

A Swanny, bien sûr, parce qu'on a grandi ensemble comme une sœur et un frère. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Je n'ai que de bons souvenirs avec toi (y compris nos bêtises d'enfant !).

A Marius et Guillaume, parce que vous en êtes aussi. Quel bonheur de vous voir agrandir cette famille !

Merci à vous 5 d'être la preuve vivante qu'on n'a pas besoin de gênes en commun pour s'aimer simplement.

### **A mes ami(e)s :**

A Audrey, ma meilleure amie. Impossible d'oublier tous ces fous rires ensemble. Merci pour ton indéfectible soutien.

A mes ami(e)s du lycée, pour tous les merveilleux souvenirs qui vont avec : Aurélie, Julien, Sandrine, Marion...

A mes ami(e)s de la fac, sans qui ces années universitaires n'auraient pas été les mêmes : Marjo, Marine, Edouard, Alexis, Chloé, Rémi...

A Louis et à Alex, pour tous ces week-ends exceptionnels !

Aux royannais (Mélanie et Alex), à Je (THE coach) pour tous ces bons moments (à Oxyform ou ailleurs).

Aux nouveaux venus (on se demande bien pourquoi !) : Magalie, Marion, Thibault, Aurore et les autres, merci de m'avoir adopté !

### **A mes ami(e)s d'internat :**

A Valentine, merci pour ta gentillesse, ta tolérance, ta constance. Merci d'avoir fait de ces « sous-colles » EBO des soirées agréables.

A Thomas, merci pour ta franchise et ta compréhension. Merci pour tous ces moments improbables en DU ou ailleurs.

A Solène, merci pour ta personnalité. Tu es un exemple de gentillesse, de compassion, de bienveillance, d'authenticité.

A vous 3, merci d'avoir supporté mon caractère entier et d'avoir fait de cette promo LA best promo !

A Caroline M, Caroline D, Camille, Cyril, Pierre, merci d'avoir aussi bien assuré la relève ;-)

A Boris, merci de t'être intéressé dès ton premier semestre à ce projet et d'y avoir inclus avec rigueur quelques patients.

A tous mes co-internes : Tiphaine, Anaïs, Maïlys, Arabelle, Fred, Marie-Victoire, Audrey-Elodie, Alexandra, Yona, Marion, Antoine, Charlie, Elliott, Amine, Maxence, Gobain, Sarah, Hélène, Gabrielle, Rabia, Camille, Grégoire, Paulin, Laurianne et à tous les plus jeunes...

### **A toute l'équipe du service d'Ophtalmologie de Bordeaux :**

Aux cadres Mme Pruvot et Mme Maury, Mme Haidar et Mme Tubiana.

Aux infirmier(e)s du bloc : Nathalie, Xavier, Marie-Pierre, Sylvie, Tania, Mélanie, Nicolas, Barbara, Béatrice. Merci de faire de ce bloc un endroit si agréable !

Aux infirmier(e)s d'hospitalisation et de consultation : Jean-Baptiste, Stéphanie, Annick, Sylvie, Céline, Christine, Léa, Elisabeth, Cathy, Lydia, Sylviane, Astrid, Anthony, Margaux, Ghislaine, Karine, Françoise, Christelle...

Aux secrétaires pour leur aide précieuse : Florence, Valérie, Isabelle, Fanny...

Aux orthoptistes pour leur aide et leur bonne humeur : Susan, Elodie, Marion, Axelle, Béatrice, Arnaud, Laurence, Brigitte...

A tout(e)s les élèves orthoptistes.

A Thérèse aux archives pour ton plaisir de nous aider au quotidien.

Enfin et surtout à Grégou, bien sûr. Merci d'être toi, merci d'être là. Parce que c'est beau, parce que c'est simple, parce que c'est évident. Merci de me supporter, de m'accompagner, de croire en moi. Puissions-nous ensemble relever tous les défis que la vie saura nous lancer : je n'en doute pas !

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>7</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>ARTICLE</b>	<b>15</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>17</b>
<b>MANUSCRIPT</b>	<b>18</b>
<b>MATERIAL AND METHODS</b>	<b>21</b>
<b>RESULTS</b>	<b>28</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>30</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>37</b>
<b>TABLES</b>	<b>41</b>
<b>FIGURES</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>46</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>48</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>51</b>
<b>FIGURES</b>	<b>53</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>54</b>



# INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

---

**TABLE 1 :** Description of the frequency content of wavelets used for the frequency filtering of the monitoring .....41

**TABLE 2 :** Demographic and ophthalmological characteristics between the group of fast progressors and the group of slow progressors .....41

**TABLE 3 :** Comparison of 24-hour monitoring output signal between the group of fast progressors and the group of slow progressors using frequency filtering and a wavelet transform .....42

**FIGURE 1 :** Signal processing steps with MATLAB R2017b (Mathworks, Natick, MA).....43

**FIGURE 2 :** Isolated parameters for the same output signal than in figure 1 .....44

**FIGURE 3 :** Areas under the receiver operating characteristics curves for each parameter..... 45

**FIGURE A :** Système Triggerfish® complet pour un monitoring de 24 heures : lentille avec jauge de contrainte, dispositif péri-oculaire autocollant relié par câble au boîtier d'enregistrement.....53

**FIGURE B :** Lentille Triggerfish® (SENSIMED) .....53

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

**ARVO** : Association for Research in Vision and Ophthalmology

**AUC** : Area Under the Curve

**AUROC** : Area Under Receiver Operating Characteristic

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CLS** : Contact Lens Sensor

**CNRS** : Centre National de la Recherche Scientifique

**dB** : Decibel

**Hz** : Hertz

**IHU** : Institut Hospitalo-Universitaire

**INRIA** : Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**IOP** : Intraocular Pressure

**IOVS** : Investigative Ophthalmology and Visual Science

**MD** : Mean Deviation

**mmHg** : Millimètre de Mercure

**ms** : Milliseconde

**mV eq** : Millivolt Equivalent

**OAG** : Open Angle Glaucoma

**OD** : right eye (Oculus Dexter)

**OHTS** : Ocular Hypertension Treatment Study

**OS** : left eye (Oculus Sinister)

**PIO** : Pression Intra-Oculaire

**ROC** : Receiver Operating Characteristic

**SD** : Standard Deviation

**SD-OCT** : Spectral Domain Optical Coherence Tomography

**µm** : Micromètre

**V<sup>2</sup> eq** : Volt<sup>2</sup> equivalent

# INTRODUCTION

---

Le glaucome est la première cause de déficience visuelle et de cécité irréversible au monde. Selon l'organisation mondiale de la santé, le glaucome serait responsable de 5,2 millions de cas de cécité à travers le monde<sup>1</sup>. En France, selon la haute autorité de santé, le glaucome concerne 2% des personnes de plus de 40 ans, dont 400000 qui ne seraient pas diagnostiqués, et serait responsable de 10 à 15% des cas de cécité<sup>2</sup>. Il s'agit d'un véritable enjeu de santé visuelle puisque, selon les dernières projections, le glaucome pourrait concerner presque 80 millions de personnes en 2020 et plus de 110 millions en 2040<sup>3,4</sup>.

Les glaucomes sont des neuropathies optiques progressives chroniques caractérisées par des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et de la couche des fibres optiques de la rétine, en l'absence d'autre maladie oculaire ou anomalie morphologique. Une perte progressive des cellules ganglionnaires de la rétine et une dégradation progressive du champ visuel sont associées à ces anomalies, pouvant aboutir in fine à la cécité<sup>5</sup>. De plus, les altérations du champ visuel qui se développent progressivement sont à l'origine d'une morbidité accrue, notamment par diminution de la qualité de vie<sup>6</sup>.

Sur le plan physiopathologique, les différents mécanismes conduisant à l'amincissement progressif de l'anneau neurorétinien de la tête du nerf optique ne sont pas parfaitement connus mais différents facteurs de risque ont pu être identifiés. L'hypertonie intraoculaire, définie comme une pression intraoculaire (PIO) supérieure à 21 mmHg, est le facteur de risque le plus important de développement du glaucome et de sa progression. En effet, l'hypertonie intraoculaire est responsable d'un stress mécanique

direct sur la couche des fibres optiques et d'une altération du transport axoplasmique à travers les voies visuelles<sup>7</sup>. De plus, l'hypertonie intraoculaire pourrait induire des lésions focales au niveau de la lame criblée et donc une altération du flux sanguin vascularisant la tête du nerf optique.

Les autres principaux facteurs de risque, non modifiables, sont l'âge et les antécédents familiaux de glaucome<sup>8-12</sup>.

En l'absence de traitement permettant une neuroprotection directe des fibres du nerf optique, la pression intraoculaire est le seul facteur de risque modifiable. En effet, de nombreux essais cliniques randomisés ont fait la preuve de l'association entre baisse de la pression intraoculaire et ralentissement de la dégradation du champ visuel, y compris dans les glaucomes à pression normale<sup>13, 14</sup>. La pression intraoculaire peut être diminuée par traitement médical, laser ou chirurgie filtrante.

Même si le glaucome est responsable d'une dégradation progressive et irréversible du champ visuel, la phase initiale est asymptomatique. En effet, les premiers déficits campimétriques sont observables quand 30 à 40% des fibres optiques sont perdues<sup>15, 16</sup>. Ainsi, 40 à 60% des cas de glaucome seraient non diagnostiqués dans les pays occidentaux, d'où l'intérêt du dépistage.

Sur le plan thérapeutique, selon la société européenne du glaucome<sup>17</sup>, le type de traitement et son intensité sont instaurés en fonction de l'espérance de vie du patient, de la sévérité de l'atteinte du glaucome ou encore de sa vitesse de progression. Il est donc nécessaire, avant d'initier un traitement, de déterminer un taux de progression : confirmer, sur un intervalle de temps donné, la présence et l'aggravation de déficits sur le champ visuel (scotomes). Le traitement est donc souvent ajusté lorsque le déficit irréversible est constitué ou s'est aggravé.

Ainsi, de nouveaux biomarqueurs, possiblement prédictifs du risque de progression rapide, seraient très utiles pour améliorer le pronostic visuel des patients glaucomateux, en adaptant plus précocement la stratégie thérapeutique avant le déficit fonctionnel ou avant que de nouvelles lésions n'apparaissent ou ne s'aggravent.

La pression intraoculaire dépend de 2 principaux facteurs :

- la sécrétion d'humeur aqueuse par les corps ciliaires
- la résorption d'humeur aqueuse par le trabeculum et la voie uvéosclérale.

Cet équilibre, entre sécrétion et résorption, explique le renouvellement très rapide de la totalité de l'humeur aqueuse de l'œil<sup>18</sup>. Les mécanismes physiopathologiques aboutissant à l'augmentation de la PIO définissent différents types de glaucome.

La méthode standard pour la mesure de la PIO est la tonométrie à applanation selon Goldmann. Elle est couramment pratiquée durant l'examen ophtalmologique. La méthode alternative est la tonométrie à air. Ces 2 méthodes donnent une valeur de PIO à un instant donné.

Or, la PIO n'est pas une variable stable au cours du temps : il existe, de façon physiologique, des fluctuations de PIO de l'ordre de 2 à 3 mmHg sur le nyctémère<sup>19</sup>.

Dans le glaucome, ces fluctuations peuvent atteindre 6 mmHg (pour le glaucome primitif à angle ouvert) et jusqu'à 12 mmHg pour certains glaucomes secondaires<sup>20</sup>.

Bien que la PIO soit un paramètre essentiel pour estimer le risque de progression du glaucome et ajuster le traitement, les conséquences des fluctuations de PIO sont mal connues en pratique clinique courante. Il est possible que les fluctuations de PIO influent sur la progression du glaucome<sup>21</sup>. Il est donc essentiel de pouvoir évaluer ces fluctuations, pour mieux comprendre leur impact<sup>22</sup>. Par ailleurs, plus de 80% des pics de

PIO ont lieu en dehors des horaires standard de consultation et peuvent être ainsi longtemps méconnus<sup>23, 24</sup>.

La méthode jusqu'alors utilisée pour estimer ces fluctuations de PIO était celle d'une hospitalisation de 24 heures avec mesures itératives de la PIO par tonométrie à appplanation. Cette méthode, en plus d'être coûteuse, ne permet pas de réaliser un monitoring des fluctuations de PIO dans des conditions physiologiques.

Il existe également des systèmes implantables, de type manomètres, permettant de réaliser un monitoring de la PIO et de ses fluctuations. Mais cette approche pose des problèmes d'invasivité, de biocompatibilité et de longévité (tolérance à long terme non connue)<sup>20</sup>.

Une autre alternative d'évaluation de ces fluctuations de PIO consiste à utiliser une lentille de contact avec jauge de contrainte (Triggerfish® de SENSIMED)<sup>25-27</sup>. Il s'agit du premier dispositif médical permettant d'estimer les fluctuations de PIO de manière non invasive, en pratique clinique courante.

Il apparaît que les fluctuations de PIO puissent être estimées par ce nouveau dispositif de monitoring (lentille de contact avec jauge de contrainte Triggerfish® de SENSIMED)<sup>25-27</sup>. Les fluctuations de PIO pouvant être en lien avec le développement et la progression du glaucome, des différences de fluctuations de PIO sur le monitoring Triggerfish® devraient être observées entre des patients rapidement progressifs et des patients lentement progressifs. Notre objectif était donc de comparer les monitorings Triggerfish® de 2 groupes de patients glaucomateux à vitesse de progression différente. Ces différences, une fois mises en évidence, pourraient alors constituer la base d'un biomarqueur prédictif de la vitesse de progression qu'il conviendra de développer dans des projets de recherche ultérieurs.

Le projet ici présenté est le résultat d'une nouvelle collaboration entre le service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux et l'institut hospitalo-universitaire (IHU) Liryc, s'intégrant dans le cadre d'un stage de Master 2. L'IHU Liryc est l'institut de rythmologie et modélisation cardiaque de Bordeaux. Il est le fruit d'un accord de partenariat entre l'université de Bordeaux, le CHU de Bordeaux, l'INRIA, l'INSERM et le CNRS.

En effet, fort d'une première expérience avec le dispositif Triggerfish® (étude BIOLENS pour Biomécanique de la cornée et monitoring continu des fluctuations de la pression IntraOculaire avec des LENTilles Souples chez des patients glaucomateux), les compétences nécessaires pour mieux comprendre et donc mieux étudier le signal recueilli par Triggerfish® dépassaient le cadre du service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux. Il devenait indispensable de bénéficier de l'expertise de chercheurs spécialisés dans le traitement du signal pour l'analyse des biorythmes. C'est ainsi que l'équipe de traitement du signal de l'IHU Liryc, dirigée par le Dr Rémi Dubois, acceptait de participer à ce projet de recherche.

De façon plus générale, ce projet s'intègre dans le cadre de l'étude AGORA (Analyse épidémiologique des Glaucomes en Région Aquitaine). Il s'agit d'une étude épidémiologique qui a pour but de déterminer le type et la sévérité du glaucome dans une population de patients glaucomateux pris en charge dans un centre spécialisé (service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux). Une base de données a été constituée pour analyser le type et la sévérité du glaucome, les caractéristiques biométriques et biomécaniques de ces yeux ou encore pour évaluer les caractéristiques fonctionnelles mesurées sur le champ visuel automatisé ou structurelles mesurées à partir d'un SD-OCT du nerf optique ou de la macula dans le cadre du soin courant. Les données recueillies pour l'étude ici présentée viennent enrichir la base de données AGORA.

# ARTICLE

---

Le manuscrit ici présenté fera l'objet d'une soumission dans une revue internationale à comité de lecture, probablement IOVS (Investigative Ophthalmology and Visual Science), organe de communication de l'ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology).



1           **24-HOUR MONITORING OF INTRAOCULAR PRESSURE RELATED**  
2           **FLUCTUATIONS USING A CONTACT LENS SENSOR: OUTPUT SIGNAL**  
3           **ANALYSIS AND PERFORMANCE FOR DETECTION OF GLAUCOMA**  
4           **PROGRESSION**

6   **AUTHORS:**

- 7                     1) THIBAUT GABORIAU, MD.<sup>1</sup>  
8                     2) REMI DUBOIS, PhD.<sup>2</sup>  
9                     3) BORIS FOUCQUE, MD.<sup>1</sup>  
10                    4) JEAN-FRANCOIS KOROBELNIK, MD.<sup>1,3</sup>  
11                    5) FLORENCE MALET, MD.<sup>1</sup>  
12                    6) CEDRIC SCHWEITZER, MD, PhD.<sup>1,3</sup>

13  
14           (1) CHU Bordeaux, Department of Ophthalmology, F-33000 Bordeaux, France

15           (2) IHU Liryc, Electrophysiology and heart modeling institute, Hôpital Xavier  
16           Arnoz, F-33600 Pessac, France

17           (3) Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team  
18           LEHA, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

19  
20   Corresponding author for reprints: Thibaut Gaboriau, University Hospital Pellegrin,  
21   Department of Ophthalmology, Place Amelie Raba Leon, 33076 Bordeaux, France  
22   E-mail: thibaut.gaboriau@chu-bordeaux.fr

23  
24   **Key words:** Glaucoma, Intraocular Pressure, Contact Lens Sensor, Visual Field

25   **Word Count:** 5083

26 **ABSTRACT**

27 **Purpose:** To compare 24-hour intraocular pressure (IOP) related fluctuations monitoring  
28 between 2 groups of open angle glaucoma (OAG) patients with different progression rates.

29 **Methods:** Cross-sectional study performed at Bordeaux University Hospital. 24-hour  
30 monitoring was performed using a contact lens sensor (CLS) (Triggerfish®, SENSIMED,  
31 Switzerland). Progression rate was calculated using a linear regression of the mean deviation  
32 (MD) parameter of the visual field test (Octopus, HAAG-STREIT, Switzerland). Patients  
33 were classified in two groups: group 1 with a fast progression rate ( $MD > 0.5 \text{ dB/year}$ ) and  
34 group 2 with a slow progression rate ( $MD \leq 0.5 \text{ dB/year}$ ). An automatic signal-processing  
35 program was developed and a frequency filtering of the monitoring by wavelet transform was  
36 used to compare the output signal between the 2 groups.

37 **Results:** 54 eyes of 54 patients were included. The mean progression rate was  $-1.09$   
38  $\pm 0.60 \text{ dB/year}$  in group 1 ( $n=22$ ) and  $-0.12 \pm 0.13 \text{ dB/year}$  in group 2 ( $n=32$ ). Nyctohemeral  
39 amplitude and absolute area under the monitoring curve (AUCabs) were significantly higher  
40 in group 1 than in group 2 (Group 1:  $343.1 \pm 62.3 \text{ mVeq}$  and  $8.28 \pm 2.10 \text{ V}^2 \text{eq}$  respectively,  
41 Group 2:  $274.0 \pm 75.0 \text{ mVeq}$  and  $6.82 \pm 2.70 \text{ V}^2 \text{eq}$  respectively,  $p < 0.05$ ). Amplitude and area  
42 under the wavelet curve for short frequency periods ranging from 60 to 220 minutes were also  
43 significantly higher in group 1 ( $p < 0.05$ ).

44 **Conclusion:** 24-hour IOP related fluctuations characteristics as assessed by a CLS may act as  
45 a biomarker of fast progression in OAG. In association with other predictive factors of  
46 glaucoma progression, the CLS may help adjust treatment strategy earlier.

47 **MANUSCRIPT**

48 Glaucoma is a neurodegenerative disease defined by a progressive loss of optic nerve axons  
49 and retinal ganglion cells resulting in a characteristic enlargement of the optic nerve head cup  
50 and associated visual field defects<sup>1</sup>. Several studies have demonstrated that the level of  
51 intraocular pressure (IOP) plays an important role in glaucoma onset or progression, even in  
52 glaucoma cases with a normal tension measured using the standard Goldman applanation  
53 tonometry<sup>2-9</sup>.

54 Despite the importance of IOP measurements in glaucoma care to preserve visual function  
55 and related quality of life, the current method of measurement may miss IOP peaks or 24-  
56 hour fluctuations and thus may delay treatment changes. Indeed, the majority of IOP peaks  
57 occurs at night or early in the morning and thus outside office-hour limits<sup>10-12</sup>: Jonas et al.  
58 found that any single IOP measurement taken inside office hours limits had a higher than 75%  
59 chance to miss the highest point of IOP over a nyctohemeral period<sup>13</sup>. Moreover, 24-hour IOP  
60 monitoring by iterative IOP measurements during hospitalization is time consuming,  
61 expensive for a frequent use in clinical practice. Furthermore, this method of measurements  
62 could not be performed under physiologic conditions because of the necessary awake and  
63 standing conditions for IOP measurements during night period. Additionally, although the  
64 role of 24-hour IOP fluctuations in glaucoma onset or progression still remains  
65 controversial<sup>14-17</sup>, Grippo et al. found that untreated ocular hypertensive patients who  
66 converted to glaucoma had significantly different 24-hour IOP pattern from healthy  
67 controls<sup>15</sup>. Moreover, Liu et al. found that the diurnal to nocturnal IOP profile was  
68 significantly different between early glaucoma and healthy patients<sup>16</sup>. In the Advanced  
69 Glaucoma Intervention Study, Caprioli and Coleman also found that long-term  
70 IOP fluctuations was associated with visual field progression in patients with low mean IOP  
71 but not in patients with high mean IOP<sup>17</sup>.

72 Triggerfish® (Sensimed AG, Lausanne, Switzerland) is an innovative device assuming that  
73 changes in corneal curvature and circumference could be related to fluctuations of IOP<sup>18</sup>. This  
74 relationship was previously validated using an in vitro model of cannulated porcine eyes<sup>19</sup>.  
75 This contact lens sensor (CLS) can record IOP related fluctuations in a real-life setting for up  
76 to 24 hours including during sleep. Reproducibility of the Triggerfish® monitoring was  
77 already demonstrated and was fair<sup>20</sup>. Furthermore, this device is non invasive and was not  
78 associated with serious adverse events in published studies<sup>20-22</sup>.

79 24-hour IOP fluctuations monitoring by a CLS, in ambulatory conditions, presents so a  
80 theoretical advantage<sup>23-25</sup>. Indeed, Agnifili et al. found that the CLS was able to distinguish  
81 glaucomatous eyes from healthy subjects: OAG and normal tension glaucoma cases exhibited  
82 more prolonged peaks and higher fluctuation than healthy subjects<sup>26</sup>. Tojo et al. showed that  
83 patients with pseudo-exfoliative glaucoma had larger 24-hour IOP fluctuations and an earlier  
84 acrophase than healthy subjects: healthy eyes had their maximum CLS value during the  
85 nocturnal period, compared to only 64% of glaucomatous eyes<sup>27</sup>. Interestingly, De Moraes et  
86 al. found that CLS output signal could be associated with the rate of progression of treated  
87 glaucomatous eyes<sup>28</sup>. However, there is currently no consensual method for analysis of CLS  
88 output signal. Given that potential bias could affect the signal recorded by the CLS, definition  
89 of discriminant parameters, by signal processing, is therefore needed. Moreover, it is not  
90 possible in a current clinical practice to recognize OAG patients with a high risk of visual  
91 field progression. That is why the evaluation of the CLS performance for detection of  
92 glaucoma progression has to be considered.

93 Hence, we developed an automatic method of CLS output signal processing and we  
94 conducted a study to compare the 24-hour IOP related fluctuations monitoring recorded by  
95 the CLS with a strain gauge between two groups of open angle glaucoma (OAG) patients

96 allocated to two groups of rate of visual field progression. Then, we developed a prediction  
97 model of progression based on the output signal parameters significantly associated with a  
98 faster rate of visual field progression obtained after the comparison of our 2 groups.

## 99 MATERIAL AND METHODS

100 This was a monocenter cross-sectional prospective study performed at the ophthalmology  
101 department of Bordeaux university hospital, France. Between May 2015 and May 2016, we  
102 consecutively included glaucomatous patients with at least a two-year follow-up and at least 5  
103 reliable visual field tests. All subjects gave their written information consent, according to the  
104 declaration of Helsinki's tenets. The study was approved by institutional review board and by  
105 the ethical committee of Bordeaux in 2013.

### 106 *Participants*

107 We included the worse eye of patients suffering from OAG. Each glaucoma patient was  
108 already followed under the standard of care in our department for glaucoma and glaucoma  
109 was defined as a chronic optic neuropathy (asymmetric cup/disc ratio  $>0.2$ , rim thinning,  
110 notching, excavation, or retinal nerve fiber layer defect) with progressive changes of the  
111 visual field and reliable abnormal results. All patients underwent visual field tests by standard  
112 automated perimetry (Octopus, HAAG-STREIT, Koeniz-Berne, Switzerland) with the 30-2  
113 dynamic strategy. Glaucomatous visual field damage was defined with at least 3 contiguous  
114 test points within the same hemifield on the pattern deviation plot at  $p < 0.01$ , with at least 1  
115 point at  $p < 0.005$ , on at least 2 consecutive examinations. All patients underwent at least 5  
116 visual field tests over a period of at least 2 years before inclusion, which is consistent to well  
117 assess visual field progression according to the literature<sup>29</sup>. Visual field progression was  
118 defined using trend mark analysis: a linear regression was performed on the mean deviation  
119 of the visual field test (MD) to obtain a rate of progression expressed in dB/year. The  
120 population was classified in two groups: group 1 (fast progressors) with eyes having a rate of  
121 progression superior than 0,50 dB/year and group 2 (slow progressors) with eyes having a rate  
122 of progression inferior than or equal to 0,50 dB/year. The threshold of 0,50 dB/year was

123 chosen based on the approximate median of rates of progression observed in our population  
124 sample and also in published studies evaluating visual field progression<sup>30,31</sup>.

125 We excluded patients with angle closure or secondary glaucoma and eyes suffering from  
126 corneal or conjunctival disease and severe dry eye syndrome. Eyes with unreliable visual field  
127 tests or with severe visual field damage defined by a mean deviation MD worse than 20 dB  
128 were also excluded. If both eyes were eligible, only the eye with worse MD was included in  
129 order to minimize the impact of the CLS wearing on daily activities.

### 130 *24-hour IOP related fluctuations monitoring using a CLS*

131 We used a CLS with a strain gauge (Triggerfish®, Sensimed AG, Lausanne, Switzerland) to  
132 assess 24-hour IOP related fluctuations monitoring for each eye included. The technology of  
133 the CLS was published by Leonardi et al.<sup>19, 32</sup>. The strain gauge is a platinum-titanium  
134 sensing-resistive gauge that enables a recording of circumferential changes in the area of the  
135 corneoscleral junction by varying its voltage according to its deformation<sup>18, 33</sup>. A  
136 microprocessor connected to the gauge sends an output signal proportional to changes of the  
137 strain gauge's voltage. Wireless power and data transfer are achieved using a patched  
138 periorbital antenna, which is made possible by using an inductive coupling system. Indeed,  
139 two coils are coupled: the first one is a gold coin (connected to the strain gauge into the  
140 contact lens) and the second one is a copper coil (into the patched periorbital antenna). A  
141 cable connects the periorbital antenna to the portable recorder, which contains the battery that  
142 powers the device. The contact lens is made by silicone because of its oxygen permeability  
143 and water absorption making it insensitive to the hydration level at the ocular surface. To  
144 render silicone hydrophilic and thus achieve proper fitting conditions of the lens on the eye,  
145 the contact lens surface is treated with oxygen plasma<sup>18</sup>. The CLS exists in 3 different base  
146 curves to fit a large range of corneas. Contact lens adaptation was performed according to

147 manufacturer recommendations.

148 The CLS records a total of 288 data points over a 24-h period, each corresponding to the  
149 median of 300 points acquired during 30 seconds of continuous measurements, repeated every  
150 5 minutes. Results are expressed in millivolt (mV eq) as a function of time.

151 Each monitoring started at 08 o'clock in the morning more or less 30 minutes and finished 24  
152 hours later.

### 153 *Signal processing*

154 The signal processing is shown in figure 1. We developed a new method of signal processing  
155 using MATLAB R2017b (Mathworks, Natick, MA). Sensimed company (Lausanne,  
156 Switzerland) provided all raw data.

157 Firstly, we removed blink artifacts. Indeed, each 30 seconds period, we observed outliers  
158 having the shape of peaks that were present only during diurnal periods. As the duration of  
159 these peaks lasted approximately 10 ms and repeated during the diurnal period, we assumed  
160 that they were related to blinks. Using the median of the voltage for each period of 30  
161 seconds, these outliers could be responsible for an overestimation of the signal during awaken  
162 periods. Thus, we used a derivative method to remove every similar peak of 30 seconds  
163 period.

164 Secondly, after the removal of outliers, we observed a voltage difference between the  
165 beginning and the end of the monitoring. Such a difference is commonly observed in the  
166 output signal printout and may not be expected in a circadian biorhythm like IOP related  
167 fluctuations recorded by the lens could be. Assuming that this difference could be linked with  
168 the increase of the corneal thickness wearing a CLS, we chose to compensate it by signal  
169 processing. Hence, we performed a linear regression on the entire main curve results of the



170 monitoring in order to match the beginning and the end of the monitoring as comparable  
171 values of voltage.

172 Finally, we applied a frequency filtering to the signal of the main curve of the monitoring by a  
173 wavelet transform. This method, commonly used for analysis of biorhythms<sup>34</sup>, enables a more  
174 accurate analysis by increasing the content of signal frequency. Hence, it could improve the  
175 analysis of the output signal at different periodicities such as the nyctohemeral rhythm and the  
176 difference between diurnal and nocturnal periods or faster rhythms that could be related to  
177 IOP peaks.

#### 178 *Output signal parameters*

179 Figure 2 shows the different parameters we defined in our study. We used the same output  
180 signal as in figure 1.

181 We defined 2 categories of parameters to assess IOP related fluctuations. The first category  
182 evaluated IOP related fluctuations over the 24-hour period and aimed to differentiate diurnal  
183 and nocturnal periods and the second category evaluated IOP related fluctuations on shorter  
184 periods (peaks of IOP).

185 The difference of the signal between diurnal and nocturnal periods was evaluated using a  
186 method of frequency filtering. Table 1 shows the frequency content of each wavelet (called  
187 Wave1 to Wave10) used for the wavelet transform. We removed the signal of the 3 wavelets  
188 of higher frequencies (with a minimal frequency content from 10 to 30 minutes) from the  
189 output signal because the repetition period of measures of Triggerfish® is 5 minutes. Thus,  
190 we analyzed wavelets of frequency compatible with circadian fluctuations. Two parameters  
191 were selected from the output signal:

192 - The nyctohemeral amplitude, which is the highest vertical amplitude of the curve over

193 the 24-hour period of the monitoring (called Amplitude, expressed in mVeq): high  
194 Amplitude may suggest that the increase in signal occurring at night had high  
195 magnitude.

196 - The absolute area under the monitoring curve (called AUCabs, expressed in V<sup>2</sup>eq):  
197 high AUCabs may suggest that the plateau in signal that occurs at night had high  
198 magnitude or duration.

199 IOP related fluctuations on shorter periods were evaluated using the same method of  
200 frequency filtering with the wavelets of frequencies compatible with peaks of IOP: each  
201 wavelet was analyzed separately. We selected the wavelet of frequency with period ranging  
202 from 60 to 220 minutes (called Wave4) assuming this period could better match to short-term  
203 IOP peaks. Thus, two parameters were selected from the Wave4 wavelet's curve:

204 - The maximum amplitude of the Wave4 wavelet's curve (called AmplitudeWave4,  
205 expressed in mVeq): high AmplitudeWave4 suggests that the peaks of the  
206 corresponding frequencies in signal had high magnitude.

207 - The absolute value of the area under the curve of the Wave4 wavelet's curve (called  
208 AUCWave4, expressed in V<sup>2</sup>eq): high AUCWave4 suggests that the peaks of the  
209 corresponding frequencies in signal were more numerous and/or longer.

210 We performed the same analysis for the wavelet of frequency with period ranging from  
211 120 to 500 minutes (called Wave5). We did not separately analyze the wavelets of lower  
212 frequencies (with a maximal period of at least 1000 minutes) because their frequency  
213 content could be more related to nyctohemeral events rather than short-term IOP peaks.

## 214 *Outcomes*

215 The primary outcome was to compare the parameters we selected from the 24-hour

216 monitoring raw output signal recorded by the CLS between 2 groups of OAG patients with  
217 different rates of visual field progression, the fast progressor group (Group 1) and the slow  
218 progressor group (Group 2).

219 The secondary outcome was to analyze the discriminating performances of our parameters to  
220 differentiate slow progressor and fast progressor groups. Finally, we performed a validation  
221 of our results and defined a score based on the performance of all the parameters to  
222 differentiate output signal from slow progressor and fast progressor groups.

### 223 *Statistical analysis*

224 Continuous variables were expressed using the mean (standard deviation [SD]). Qualitative  
225 variables were described using frequencies. Continuous variables were compared using  
226 Mann-Whitney tests because the distribution of variables was not parametric between each  
227 group. Frequencies were compared using chi-square tests. *P*-values below 0.05 were  
228 considered statistically significant.

229 The performance of each parameter was assessed using the receiver operating characteristic  
230 curve method for each parameter. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism  
231 software version 5 (GraphPad Software Inc., CA, USA).

232 In order to detect eyes with faster rate of visual field progression, we developed a score based  
233 on parameters previously described, able to classify our cases into 2 progression groups: fast  
234 progressors or slow progressors. We used a fit discriminant analysis classifier with MATLAB  
235 R2017b (Mathworks, Natick, MA). A training database composed of examples from group 1  
236 and examples from group 2 were used to design the classifier. Briefly, this method finds the  
237 optimal hyper plan that discriminates two groups in the multidimensional space. The optimal  
238 set of variables was obtained using a cross-validation process. Five features were used for the

239 classifier inputs: the central corneal thickness and the 4 parameters Amplitude, AUCabs,  
240 AmplitudeWave4 and AUCWave4. The performances were evaluated using a 20-fold cross-  
241 validation scheme.

242 The model assigns a coefficient to each input variable and returns a score superior or inferior  
243 to 0 to classify each case into fast or slow progressors group.

## 244 RESULTS

245 54 eyes (25 OD and 29 OS) of 54 patients were included in the analysis. All raw data of the  
246 24-hour IOP fluctuations by the CLS were complete and available.

247 Demographic and ophthalmological characteristics of the population sample are shown in  
248 table 2. Of the 54 patients, 27 patients were women and 27 were men. 22 eyes were included  
249 in the group 1 of fast progressors and 32 eyes in the group 2 of slow progressors. The mean  
250 age was  $68.5 \pm 6.0$  years old and was not significantly different between the 2 groups. Mean  
251 IOP before the CLS placement was  $15.87 \pm 3.13$  mmHg and was not significantly different  
252 between the 2 groups. The mean number of visual field tests available before the inclusion  
253 was  $7.69 \pm 2.31$  and was also not significantly different between the 2 groups. The mean rate  
254 of progression in group 1 was significantly worse than in group 2 ( $-1.09 \pm 0.60$  dB/year and -  
255  $0.12 \pm 0.13$  dB/year respectively;  $p < 0.0001$ ). The mean MD was significantly worse in group  
256 1 of fast progressors than in group 2 of slow progressors ( $-10.57 \pm 6.97$  dB and  $-5.43 \pm 4.32$  dB  
257 respectively;  $p < 0.01$ ). The mean central corneal thickness was significantly thinner in group 1  
258 of fast progressors than in group 2 of slow progressors ( $511.9 \pm 20.9$   $\mu\text{m}$  and  $533.8 \pm 22.7$   $\mu\text{m}$   
259 respectively;  $p < 0.05$ ). No serious adverse events were reported in this study.

260 Table 3 shows the comparison of each output signal parameter between the two groups.

261 Regarding the analysis of nyctohemeral fluctuations, the amplitude of the monitoring curve  
262 was significantly higher ( $p = < 0.01$ ) in group 1 ( $343.1 \pm 62.3$  mVeq) than in group 2 ( $274.0$   
263  $\pm 75.0$  mVeq), as well as the absolute value of the area under the monitoring curve ( $p < 0.05$ ).

264 The analysis of short-term fluctuations showed that Wave4 wavelet exhibited significantly  
265 higher amplitude in group 1 ( $110.1 \pm 33.4$  mVeq) than in group 2 ( $86.1 \pm 21.7$  mVeq)  
266 ( $p < 0.05$ ), as well as the absolute value of the area under the Wave4 wavelet curve ( $p < 0.05$ ).

267 There was not any significant difference between the 2 groups for any parameters of the other  
268 wavelets from the frequency filtering.

269 Figure 3 shows the Receiver Operating Characteristics (ROC) curves and the discriminating  
270 performances of each parameter. The highest area under the ROC (AUROC) curve was  
271 observed for the nyctohemeral amplitude parameter (0.739; 95% CI 0.605 to 0.872) followed  
272 by AUCabs (0.680; 95% CI 0.534 to 0.827), AmplitudeWave4 (0.673; 95% CI 0.525 to  
273 0.821) and AUCWave4 (0.689; 95% CI 0.543 to 0.835) parameters.

274 A fit discriminant classifier was used to enhance diagnostic performance observed for each  
275 parameter separately. Several combinations of parameters were tested and the best diagnostic  
276 performance was a score composed of 5 parameters: central corneal thickness, Amplitude,  
277 AUCabs, AmplitudeWave4, AUCWave4. A coefficient was calculated to each parameter. A  
278 negative score classified the eye in the fast progressor group and a positive score classified  
279 the eye in the slow progressor group.

280 We applied a confusion chart to our population sample to test the classifier performance of  
281 the score, We observed a sensitivity of 81.25% and a specificity of 72.72%. Using the score,  
282 77.7% of the eyes were appropriately classified in the groups of fast or slow progressors.

## 283 **DISCUSSION**

284 We demonstrated that the 24-hour output signal pattern recorded by the CLS was different  
285 between OAG patients with a slow progression of the visual field and OAG patients with a  
286 fast rate of progression of the visual field. We found differences on the shape of wavelets with  
287 short frequency periods as well as on the shape of the curve along the nyctohemeral period  
288 between fast and slow progressors. While Amplitude and AUCabs (nyctohemeral amplitude  
289 and absolute area under the monitoring curve) were significantly higher in the group of fast  
290 progressors over the nyctohemeral period, we also found that AmplitudeWave4 and  
291 AUCWave4 (amplitude and area under the Wave4 wavelet curve) on shorter frequency  
292 periods ranging from 60 to 220 minutes were significantly higher in this group of OAG  
293 patients.

294 The higher values of Amplitude and AUCabs we observed during the nyctohemeral period for  
295 the group of fast progression of the visual field could be related to a higher and more  
296 prolonged nocturnal increase in corneal curvature and circumference as measured with the  
297 CLS than in the group of slow progression of the visual field, as it was already shown in the  
298 literature<sup>11,35</sup>. Interestingly, De Moraes et al. also analyzed the output signal provided by the  
299 CLS on a cohort of 40 glaucoma patients with a progression of the visual field<sup>28</sup>. By using a  
300 different methodology of signal processing, they also observed that the output signal had a  
301 different shape for patients with a faster progression of the visual field with a higher number  
302 of long peaks and higher mean peak ratio when patients were awake.

303 One strength of our study was to analyze raw data of the output signal in order to limit  
304 measurement bias and improve the interpretation of the 24-hour monitoring provided by the  
305 CLS in glaucoma patients. First, we removed diurnal outliers of the output signal that are very  
306 likely related to blinking. Indeed, these outliers could overestimate the signal during diurnal

307 period and bias the comparison with the nocturnal period. Furthermore, instead of the removal  
308 of these outliers, the Triggerfish® software uses the median of these measurements in the  
309 final analysis. Second, as it is a 24-hour monitoring and that nyctohemeral changes in corneal  
310 curvature or circumference should follow a circadian biorhythm; we chose to compensate the  
311 difference between the beginning and the end of the monitoring by applying a linear  
312 regression to the entire monitoring. Although the origin of this difference is not well  
313 established, we assumed that this difference might be due to a measurement bias. Indeed,  
314 Hubanova et al compared the evolution of the central corneal thickness between the two eyes  
315 of healthy subjects: one eye wearing the CLS and the other one being the control<sup>36</sup>. Central  
316 corneal thickness significantly increased for the two eyes during nocturnal period but this  
317 increase was more important for the eye wearing the CLS than for the control eye. However,  
318 the authors could not conclude whether changes observed during CLS wearing could modify  
319 the corneoscleral junction angulation sufficiently to change the output signal recorded. Hence,  
320 output signal parameters could be biased by an increase in central corneal thickness. Thus, our  
321 method of signal processing could have limited the potential effect of a 24-hour wearing of a  
322 contact lens on the recorded output signal during the whole monitoring. Finally, the method  
323 of wavelet transform we applied on the raw output signal aimed to optimize information  
324 recorded during the 24-hour period by analyzing the signal at progressing frequency periods  
325 from shortest periods to a 24-hour period. Indeed, while we were the first to apply a such  
326 wavelet transform on CLS measurements, this method is commonly used to analyze circadian  
327 rhythm<sup>34</sup>. Thus, we hypothesize that the methodology of signal processing we used in our  
328 study could have optimized the analysis of changes in corneal curvature and circumference  
329 recorded by the CLS in our cohort of OAG patients.

330 Although the role of IOP fluctuations in the onset or the progression of glaucoma is still  
331 controversial, Jonas et al. reported that more than 61% of highest IOP measurements occurred



332 outside office-hours in a cohort of 3025 glaucoma patients<sup>13</sup>. Indeed, Mosaed et al. also  
333 reported higher IOP peaks during nocturnal and early-morning periods in glaucoma patients  
334 than in healthy patients<sup>37</sup>. Additionally, Grippo et al. analyzed the pattern of IOP  
335 measurements over a 24-hour period on a cohort of healthy, ocular hypertension and  
336 glaucoma patients<sup>15</sup>. Ocular hypertension patients who converted in glaucoma had similar  
337 nyctohemeral IOP pattern as in glaucoma patients with smaller nocturnal to diurnal IOP  
338 changes than that observed in ocular hypertension patients who did not convert to glaucoma  
339 and healthy patients. Hence, we speculate that nyctohemeral changes in the output signal we  
340 observed for the group of fast progression of the visual field could be related to more  
341 significant IOP fluctuations and could provide valuable information to help predict the  
342 progression of glaucoma and adjust earlier treatment strategy.

343 To evaluate short-term IOP related fluctuations (IOP peaks), we developed an automatically  
344 signal processing method based on a frequency filtering of the monitoring by wavelet  
345 transform. To our knowledge, we report the first study analyzing 24-hour IOP related  
346 fluctuations with the CLS using a wavelet transform and a frequency filtering processing.  
347 This method enables an analysis of related IOP peaks on a wide range of frequencies from  
348 shortest frequency periods to nyctohemeral frequency periods using an automated software of  
349 wavelets decomposition. This method of signal processing also provides a smoothing of the  
350 signal to overcome the noise. Interestingly, we found that signal amplitude and area under the  
351 curve of wavelet at periods ranging from 60 to 220 minutes were significantly higher in the  
352 group of fast progressors. This higher and longer change in corneal curvature or  
353 circumference observed in this group of OAG patients could be related to short term IOP  
354 peaks, which might be associated with a higher risk of visual field progression. De Moraes et  
355 al. analyzed mean peak ratio of the Triggerfish® output signal by measuring the amplitude  
356 and the length of short-term peaks<sup>28</sup>. By using this method, they also observed that these

357 parameters were also associated with a fast progression of the visual field. As short-term IOP  
358 peaks (Infranyctohemeral IOP fluctuations) characteristics are not a priori known, our method  
359 of signal processing using a wavelet decomposition on a wide range of frequency periods  
360 allows a standardized and more accurate analysis of the raw output signal provided by the  
361 CLS. Hence, we speculate that daily short-term IOP peaks ranging from 60 to 220 minutes  
362 could play a role in the progression of glaucoma and the analysis of IOP-related peaks using  
363 the CLS could be of interest to help predict the risk of visual field progression. However, our  
364 findings would need to be confirmed in other clinical and experimental studies.

365 Although we found a significant difference of output signal profile with new parameters of  
366 interest between the group of fast progressors and the group of slow progressors, the  
367 diagnostic performance of the CLS to discriminate our two groups of glaucoma progression  
368 was moderate. This result could be related to the threshold of -0,5 dB/year we chose to define  
369 our 2 groups of visual field progression. However, although there is no consensus in the  
370 literature to define a fast rate of visual field progression, we chose the threshold of -0,5  
371 dB/year because it was approximately the median of rate of progression of our population  
372 sample and also because it was the median observed in published studies<sup>30</sup>. Additionally,  
373 Chauhan et al. reported on a cohort of 2324 patients that approximately a quarter of the eyes  
374 had rate of progression of 0.30dB/year or higher but they selected the threshold of -1 dB/year  
375 to define fast progressors<sup>31</sup>. Boodhna et al. reported on a cohort of 18 926 eyes that  
376 approximately a quarter of the eyes had a visual field progression higher than 0.51dB/year<sup>38</sup>.  
377 However, as it seems that this threshold could be the median of visual field progression in  
378 OAG patients and as there is no described specific biomarker to help predict visual field  
379 progression above 0.5 dB/year, we speculated that the monitoring of IOP-related fluctuations  
380 could be of interest in current practice for this category of OAG patients to help adjust earlier  
381 treatment strategy. Additionally, despite moderate diagnostic performance of the CLS to

382 discriminate OAG patients with a progression rate lower than or equal to 0.5dB/year from  
383 OAG patients with a rate of progression higher than 0.5 dB/year, the score we have developed  
384 and tested using a sensitivity analysis strengthened our findings. Indeed, the performance of  
385 the score was fair in our population sample and this score could help define a predictive  
386 model of glaucoma progression. Hence, in association with other risk factors of glaucoma  
387 progression, the signal provided by the CLS may help predict the risk of glaucoma  
388 progression in current practice.

389 Although we found significant differences of IOP related fluctuations characteristics using the  
390 CLS between the group of fast progressors and the group of slow progressors, our study may  
391 have some limitations that need to be considered. First, we chose to define glaucoma  
392 progression using a standard automated perimetry and a trend analysis with a linear regression  
393 of the mean deviation of visual field tests<sup>39</sup>. Indeed, retinal sensitivity values measured with  
394 standard automated perimetry could fluctuate for the same eye with an increasing test-retest  
395 variability with decreasing retinal sensitivity values across the retina<sup>29, 40</sup>. Furthermore,  
396 glaucoma progression can also be assessed using an event-based analysis of the visual field<sup>39</sup>.  
397 However, this trend analysis approach is commonly used in published studies analyzing  
398 glaucoma progression and also provides a rate of progression useful to analyze characteristics  
399 of glaucoma on a long-term period<sup>2, 5, 29</sup>. Furthermore, eyes were eligible when at least 5  
400 reliable visual fields were performed over at least a period of 2 years and the mean number of  
401 visual field was  $7.69 \pm 2.31$  in our population sample. Thus we hypothesize that the rate of  
402 progression of our population sample was reliable and that our findings could be applied to  
403 such population groups. Another potential limitation could be related to the device we used to  
404 evaluate IOP related fluctuations and the potential bias that could be associated with this  
405 technology. Indeed, the 24-hour monitoring provided by the CLS measures change in corneal  
406 curvature and circumference expressed in voltage and thus does not provide real IOP

407 measurements. Voltage measured with the strain gauge is supposed to be modified by  
408 changes in corneal circumference at the corneoscleral junction and the correlation between  
409 volumetric changes and IOP is not well established. Hence the correlation between voltage  
410 and IOP related fluctuations still remains unclear<sup>41, 42</sup>. However, Mansouri et al. found that  
411 the coefficient of correlation between CLS and pneumatonometer was  $R^2 = 0.914^{43}$ , but  
412 Vitish-Sharma et al. found that the mean correlation coefficient between CLS output  
413 measurements and IOP measurements was  $r = 0.291^{44}$ . Additionally, the association of  
414 corneal parameters as corneal thickness at the corneal junction and CLS measurements or the  
415 influence of a 24-hour wearing of the CLS on the cornea could also influence the recorded  
416 CLS output signal particularly at the end of the monitoring. Indeed, Hubanova et al. reported  
417 a significant increase in central corneal thickness at the end of the monitoring<sup>36</sup>. In our  
418 population sample, we observed a 20- $\mu\text{m}$  difference in mean central corneal thickness  
419 measurements between the two groups. Although, the CLS records changes in corneal  
420 curvature or circumference at the corneal junction and not at the apex of the cornea, the  
421 influence of this difference in central corneal thickness on our results remains unclear.  
422 Likewise, IOP could change in itself corneal parameters and so the output signal recorded by  
423 the CLS. Although IOP is the main risk factor for glaucoma progression, IOP was not  
424 different between our 2 groups. So we assumed that observed differences on the output signal  
425 between our 2 groups were not associated to IOP. However, the score we calculated took into  
426 account central corneal thickness parameter and was still able to discriminate the two groups  
427 of progression. Even though, the influence of corneal parameters and particularly central  
428 corneal thickness on CLS measurements is unclear, we hypothesize this had unlikely  
429 influence the comparison between our two groups of OAG patients.

430 In conclusion, we found a significant difference of 24-hour IOP related fluctuations  
431 characteristics as assessed by a CLS between OAG patients with rates of visual field

432 progression lower than or equal to 0.5dB/year and OAG patients with rates of visual field  
433 progression greater than 0.5dB/year. In association with other predictive factors of glaucoma  
434 progression, the CLS could act as a new biomarker of glaucoma progression in current  
435 practice and help adjust treatment strategy earlier. However, additional studies are needed to  
436 confirm our findings and to strengthen the association between IOP fluctuations and CLS  
437 measurements or to better understand the influence of corneal parameters on CLS  
438 measurements.

439 **REFERENCES**

- 440 1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet Lond Engl.* 2004 May  
441 22;363(9422):1711–20.  
442
- 443 2. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-  
444 tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures.  
445 Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998  
446 Oct;126(4):487–97.  
447
- 448 3. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension  
449 glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998  
450 Oct;126(4):498–505.  
451
- 452 4. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between  
453 control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J*  
454 *Ophthalmol.* 2000 Oct;130(4):429–40.  
455
- 456 5. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma  
457 Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients.  
458 *Ophthalmology.* 1999 Apr;106(4):653–62.  
459
- 460 6. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction  
461 of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma  
462 Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2002 Oct;120(10):1268–79.  
463
- 464 7. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, et al. Factors for  
465 glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch*  
466 *Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2003 Jan;121(1):48–56.  
467
- 468 8. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, et al.  
469 Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-  
470 controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015 Apr 4;385(9975):1295–304.  
471
- 472 9. Chauhan BC, Mikelberg FS, Artes PH, Balazsi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, et al.  
473 Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the  
474 rates of visual field change. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2010 Oct;128(10):1249–55.  
475
- 476 10. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clinical utility of intraocular  
477 pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch*  
478 *Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2006 Jun;124(6):793–7.  
479
- 480 11. Aref AA. What happens to glaucoma patients during sleep? *Curr Opin Ophthalmol.*  
481 2013 Mar;24(2):162–6.  
482
- 483 12. Mottet B, Chiquet C, Aptel F, Noel C, Gronfier C, Buguet A, et al. 24-hour intraocular  
484 pressure of young healthy humans in supine position: rhythm and reproducibility. *Invest*  
485 *Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Dec;53(13):8186–91.  
486

- 487 13. Jonas JB, Budde W, Stroux A, Oberacher-Velten IM, Jünemann A. Single Intraocular  
488 Pressure Measurements and Diurnal Intraocular Pressure Profiles. *Am J Ophthalmol*. 2005  
489 Jun;139(6):1136–7.  
490
- 491 14. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A, Early Manifest Glaucoma Trial Group.  
492 Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma  
493 trial. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):205–9.  
494
- 495 15. Grippo TM, Liu JHK, Zebardast N, Arnold TB, Moore GH, Weinreb RN. Twenty-  
496 four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with ocular hypertension. *Invest*  
497 *Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan;54(1):512–7.  
498
- 499 16. Liu JHK, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure  
500 pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003  
501 Apr;44(4):1586–90.  
502
- 503 17. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field  
504 progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study.  
505 *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1123-1129.e3.  
506
- 507 18. Mansouri K, Weinreb R. Continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for  
508 glaucoma--time for a paradigm change. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13545.  
509
- 510 19. Leonardi M, Pitchon EM, Bertsch A, Renaud P, Mermoud A. Wireless contact lens  
511 sensor for intraocular pressure monitoring: assessment on enucleated pig eyes. *Acta*  
512 *Ophthalmol (Copenh)*. 2009 Jun;87(4):433–7.  
513
- 514 20. Mansouri K, Medeiros FA, Tafreshi A, Weinreb RN. Continuous 24-hour monitoring  
515 of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and  
516 reproducibility in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2012  
517 Dec;130(12):1534–9.  
518
- 519 21. De Smedt S, Mermoud A, Schnyder C. 24-hour intraocular pressure fluctuation  
520 monitoring using an ocular telemetry Sensor: tolerability and functionality in healthy subjects.  
521 *J Glaucoma*. 2012 Nov;21(8):539–44.  
522
- 523 22. Dunbar GE, Shen BY, Aref AA. The Sensimed Triggerfish contact lens sensor:  
524 efficacy, safety, and patient perspectives. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2017;11:875–82.  
525
- 526 23. Aptel F, Weinreb RN, Chiquet C, Mansouri K. 24-h monitoring devices and  
527 nyctohemeral rhythms of intraocular pressure. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Nov;55:108–48.  
528
- 529 24. Ittoop SM, SooHoo JR, Seibold LK, Mansouri K, Kahook MY. Systematic Review of  
530 Current Devices for 24-h Intraocular Pressure Monitoring. *Adv Ther*. 2016 Oct;33(10):1679–  
531 90.  
532
- 533 25. Mansouri K, Weinreb RN. Ambulatory 24-h intraocular pressure monitoring in the  
534 management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 May;26(3):214–20.  
535

- 536 26. Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, Fasanella V, Motolese I, Pedrotti E, et al.  
537 Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal  
538 tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol.* 2015 Feb;93(1):e14-  
539 21.  
540
- 541 27. Tojo N, Hayashi A, Otsuka M, Miyakoshi A. Fluctuations of the Intraocular Pressure  
542 in Pseudoexfoliation Syndrome and Normal Eyes Measured by a Contact Lens Sensor. *J*  
543 *Glaucoma.* 2016;25(5):e463-468.  
544
- 545 28. De Moraes CG, Jasien JV, Simon-Zoula S, Liebmann JM, Ritch R. Visual Field  
546 Change and 24-Hour IOP-Related Profile with a Contact Lens Sensor in Treated Glaucoma  
547 Patients. *Ophthalmology.* 2016 Apr;123(4):744–53.  
548
- 549 29. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC,  
550 et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J*  
551 *Ophthalmol.* 2008 Apr;92(4):569–73.  
552
- 553 30. Heijl A, Buchholz P, Norrgren G, Bengtsson B. Rates of visual field progression in  
554 clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2013 Aug;91(5):406–12.  
555
- 556 31. Chauhan BC, Malik R, Shuba LM, Rafuse PE, Nicolela MT, Artes PH. Rates of  
557 glaucomatous visual field change in a large clinical population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*  
558 2014 Jun 10;55(7):4135–43.  
559
- 560 32. Leonardi M, Leuenberger P, Bertrand D, Bertsch A, Renaud P. First steps toward  
561 noninvasive intraocular pressure monitoring with a sensing contact lens. *Invest Ophthalmol*  
562 *Vis Sci.* 2004 Sep;45(9):3113–7.  
563
- 564 33. Mansouri K, Weinreb RN, Medeiros FA. Is 24-hour intraocular pressure monitoring  
565 necessary in glaucoma? *Semin Ophthalmol.* 2013 May;28(3):157–64.  
566
- 567 34. Leise TL. Wavelet-based analysis of circadian behavioral rhythms. *Methods Enzymol.*  
568 2015;551:95–119.  
569
- 570 35. De Moraes CG, Mansouri K, Liebmann JM, Ritch R, Triggerfish Consortium.  
571 Association Between 24-Hour Intraocular Pressure Monitored With Contact Lens Sensor and  
572 Visual Field Progression in Older Adults With Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Jul  
573 1;136(7):779–85.  
574
- 575 36. Hubanova R, Aptel F, Chiquet C, Mottet B, Romanet J-P. Effect of overnight wear of  
576 the Triggerfish(®) sensor on corneal thickness measured by Visante(®) anterior segment  
577 optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2014 Mar;92(2):e119-123.  
578
- 579 37. Mosaed S, Liu JHK, Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal  
580 intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2005  
581 Feb;139(2):320–4.  
582
- 583 38. Boodhna T, Saunders LJ, Crabb DP. Are rates of vision loss in patients in English  
584 glaucoma clinics slowing down over time? Trends from a decade of data. *Eye Lond Engl.*  
585 2015 Dec;29(12):1613–9.



- 586  
587 39. Aref AA, Budenz DL. Detecting Visual Field Progression. *Ophthalmology*. 2017  
588 Dec;124(12S):S51–6.  
589  
590 40. Gardiner SK. Differences in the Relation Between Perimetric Sensitivity and  
591 Variability Between Locations Across the Visual Field. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jul  
592 2;59(8):3667–74.  
593  
594 41. Sunaric-Megevand G, Leuenberger P, Preußner P-R. Assessment of the Triggerfish  
595 contact lens sensor for measurement of intraocular pressure variations. *Acta Ophthalmol*  
596 (Copenh). 2014 Aug;92(5):e414-415.  
597  
598 42. Leonardi M. Response to the letter to the editor entitled “Assessment of the  
599 Triggerfish contact lens sensor for measurement of intra-ocular pressure variations.” *Acta*  
600 *Ophthalmol (Copenh)*. 2016 Feb;94(1):e79.  
601  
602 43. Mansouri K, Weinreb RN, Liu JHK. Efficacy of a contact lens sensor for monitoring  
603 24-h intraocular pressure related patterns. *PloS One*. 2015;10(5):e0125530.  
604  
605 44. Vitish-Sharma P, Acheson AG, Stead R, Sharp J, Abbas A, Hovan M, et al. Can the  
606 SENSIMED Triggerfish® lens data be used as an accurate measure of intraocular pressure?  
607 *Acta Ophthalmol*. 2018 Mar;96(2):e242–6.  
608

## TABLES

**Table 1.** Description of the frequency content of wavelets used for the frequency filtering of the monitoring

Wavelet	Frequency Content	
	Minimum	Maximum
Wave1 (minutes)	10	30
Wave2 (minutes)	20	70
Wave3 (minutes)	30	125
Wave4 (minutes)	60	220
Wave5 (minutes)	120	500
Wave6 (minutes)	220	1000
Wave7 (minutes)	500	2000
Wave8, 9 and 10 (minutes)	≥800	≥4000

**Table 2.** Demographic and ophthalmological characteristics between the group of fast progressors and the group of slow progressors (SD: Standard Deviation, IOP: Intraocular Pressure, CCT: Central Corneal Thickness, MD: Mean Deviation, dB: Decibel)

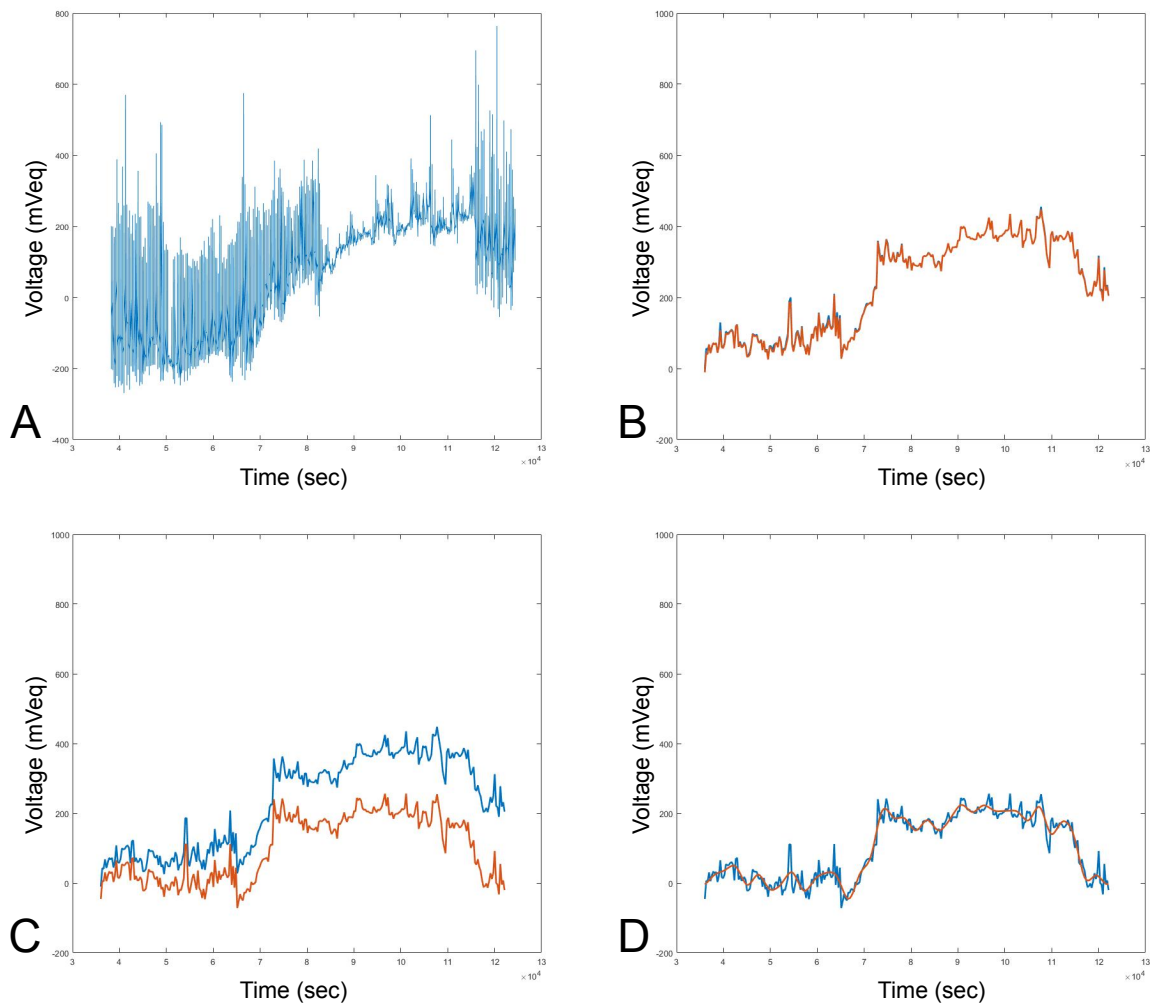
	Total (N=54)	Fast Progressors Group (N=22)	Slow Progressors Group (N=32)	P value
Age (years) (SD)	68.5 (6.0)	69.6 (6.2)	67.7 (5.8)	0.24
Gender-male subjects (%)	27 (50)	14 (63.6)	13 (40.6)	0.17
IOP (mmHg) (SD)	15.87 (3.13)	15.68 (2.74)	15.09 (2.73)	0.56
CCT (μm) (SD)	525.3 (24.2)	511.9 (20.9)	533.8 (22.7)	<0.05
MD (dB) (SD)	-7.47 (5.85)	-10.57 (6.97)	-5.43 (4.32)	<0.01
Rate of progression (dB/year) (SD)	-0.52 (0.47)	-1.09 (0.60)	-0.12 (0.13)	<0.0001
Number of visual field tests (SD)	7.69 (2.31)	8.27 (2.30)	7.16 (2.20)	0.08

**Table 3.** Comparison of 24-hour monitoring output signal between the group of fast progressors and the group of slow progressors using frequency filtering and a wavelet transform (SD: Standard Deviation, mVeq: millivolt equivalent, V<sup>2</sup>eq: volt<sup>2</sup> equivalent)

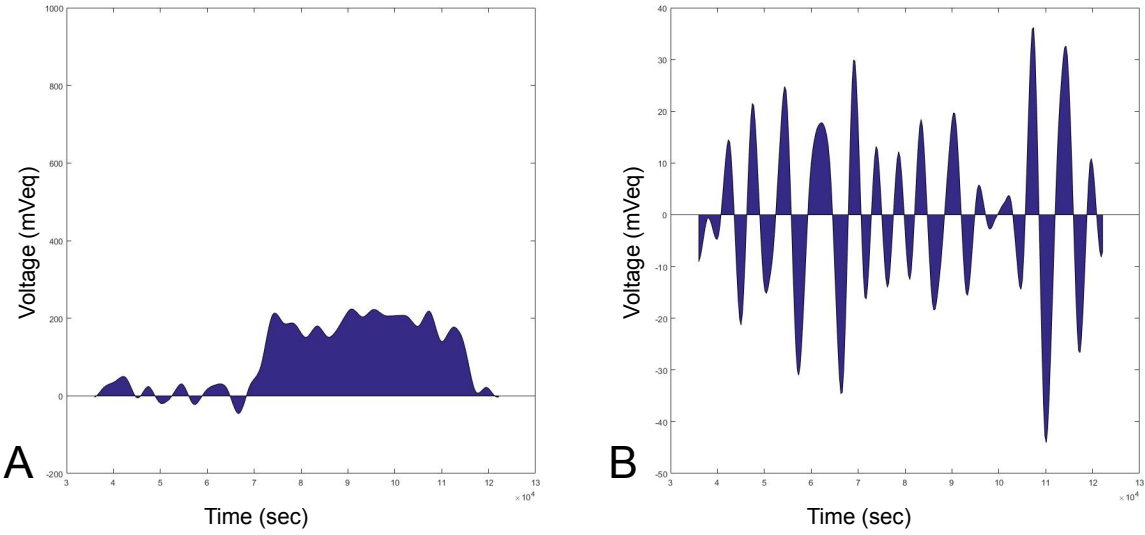
	Total (N=54)	Fast Progressors Group (N=22)	Slow Progressors Group (N=32)	P value
Amplitude (mVeq) (SD)	302.2 (79.1)	343.1 (62.3)	274.0 (75.0)	<0.01
AUCabs (V <sup>2</sup> eq) (SD)	7.42 (2.55)	8.28 (2.10)	6.82 (2.70)	<0.05
AmplitudeWave4 (mVeq) (SD)	95.8 (27.7)	110.1 (33.4)	86.1 (21.7)	<0.05
AUCWave4 (V <sup>2</sup> eq) (SD)	1.10 (0.28)	1.24 (0.30)	1.01 (0.23)	<0.05
AmplitudeWave5 (mVeq) (SD)	100.9 (38.2)	108.7 (46.2)	95.6 (31.9)	0.57
AUCWave5 (V <sup>2</sup> eq) (SD)	1.38 (0.44)	1.40 (0.45)	1.37 (0.44)	0.85

## FIGURES

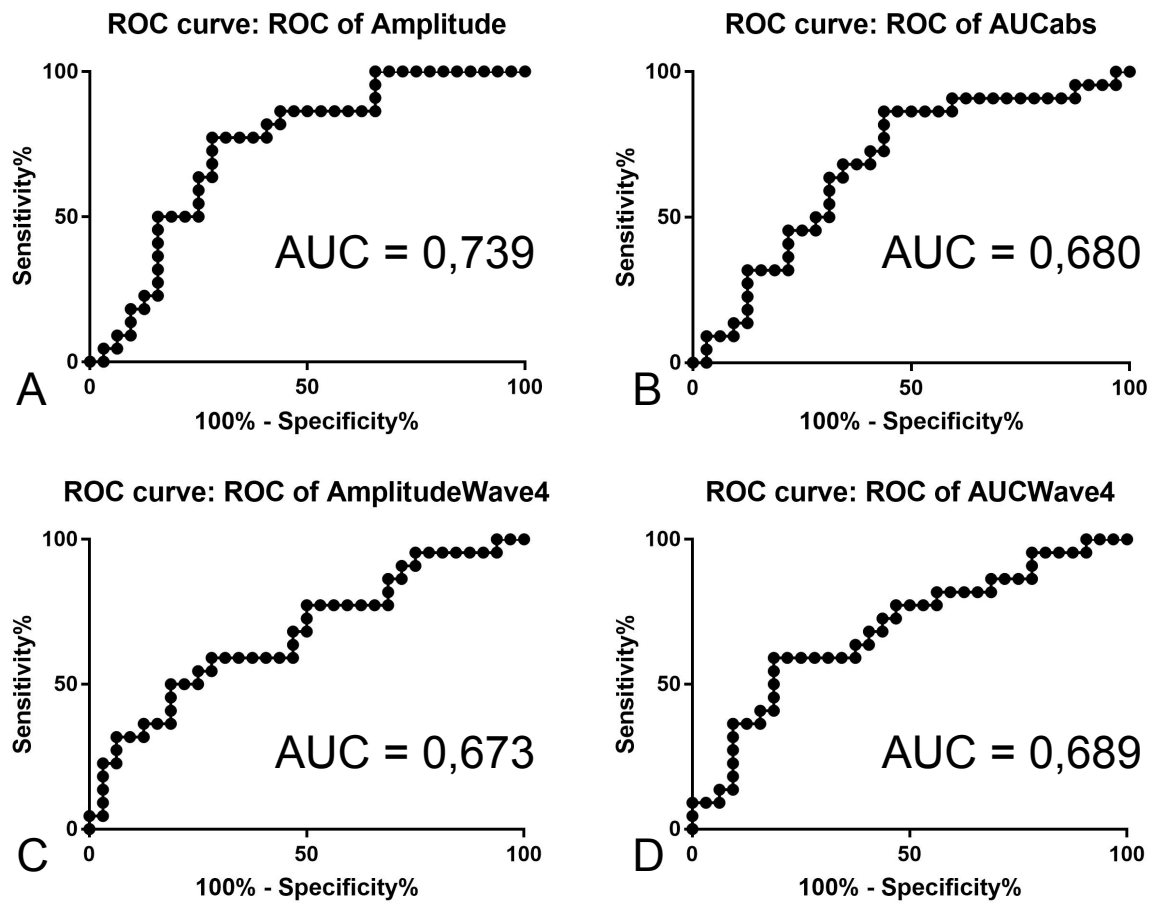
**Figure 1.** Signal processing steps with MATLAB R2017b (Mathworks, Natick, MA): raw signal in A; main curve of the monitoring made by the median of each 30 seconds period after removing of blinks outliers in B; linear regression applied to the entire monitoring in C (in blue before, in orange after); frequency filtering of the monitoring by wavelets decomposition in D (in blue before, in orange after)



**Figure 2.** Isolated parameters of the same output signal shown in figure 1: AUCabs for nyctohemeral fluctuations in A; AUCWave4 for fluctuations of frequency period from 60 to 220 minutes in B



**Figure 3.** Areas under the receiver operating characteristics curves for each parameter (Amplitude, AUCabs, AmplitudeWave4 and AUCWave4 respectively in A, B, C and D)



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

Le rôle des fluctuations de PIO sur le développement et la progression du glaucome reste débattu. Notre étude retrouve des profils de fluctuations de PIO différents en fonction des profils de progression campimétrique. Son originalité repose sur le moyen d'évaluation des fluctuations de PIO : un monitoring continu sur 24 heures par lentille de contact avec jauge de contrainte.

La nature du signal recueilli par ce type de dispositif fait encore débat : le monitoring Triggerfish® ne devrait pas être considéré comme un réel monitoring de la PIO. Il n'est a priori pas possible de corréler le signal enregistré (des données de voltage variant en fonction des modifications volumétriques détectées à la jonction cornéosclérale) à la valeur de la PIO. En ce sens, la faisabilité de certains protocoles de recherche expérimentale est en train d'être évaluée : il s'agirait d'une collaboration avec le BiiGc du Pr Gain (université de Saint Etienne) et le service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux. En effet, l'équipe du BiiGc a développé un bioréacteur permettant de faire varier la PIO d'un « œil artificiel ». Il serait donc envisageable d'étudier la corrélation entre le signal recueilli par Triggerfish® et la PIO expérimentalement maîtrisée au sein de ce bioréacteur.

Le signal recueilli par Triggerfish®, dont nous avons décrit ici une méthode de traitement et d'analyse, pourrait être considéré comme un nouveau biomarqueur, à part entière, du risque de progression du glaucome. En premier lieu, il convient de valider ces résultats sur une cohorte de patients glaucomateux extérieure à celle décrite ici. Cette validation est en cours avec des données fournies par l'équipe du Dr Mansouri

(Lausanne, Suisse). Dans un second temps, il restera à mener des essais prospectifs qui seuls pourront confirmer le caractère prédictif d'un tel biomarqueur.

De telles perspectives sont à nuancer par les performances moyennes du score décrit dans l'étude. Il faut rappeler que même si les fluctuations de PIO peuvent influencer sur la progression du glaucome, elles ne constitueraient qu'un facteur de risque parmi d'autres. Il s'agit donc de déterminer quel poids donner à ce type de biomarqueur dans l'évaluation du risque de progression. Cependant en association avec d'autres biomarqueurs de risque de progression, les performances diagnostiques pourraient s'améliorer. Une étude pourrait être menée en ce sens avec la base de données AGORA.

Par ailleurs, si les fluctuations de PIO peuvent être un facteur de risque de progression du glaucome, elles pourraient être de la même façon un facteur de risque de développement du glaucome. L'OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) a étudié de manière prospective le risque de conversion en glaucome de sujets souffrant d'hypertonie<sup>28</sup>. Des facteurs de risque ont été identifiés, le principal étant la pachymétrie cornéenne fine. Les fluctuations de PIO n'y ont pas été évaluées. Il s'agit d'une piste intéressante pour encore mieux reconnaître les sujets à risque de conversion.

Enfin, il n'existe à l'heure actuelle aucun modèle économique viable pour l'utilisation en pratique clinique courante du monitoring Triggerfish®. Seuls des essais prospectifs, randomisés, pourront désormais augmenter le niveau de preuve de l'utilité d'un tel monitoring, et ouvrir ainsi la voie de son utilisation en routine.



## RÉFÉRENCES

---

1. Thylefors B, Négrel AD. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ.* 1994;72(3):323–6.
2. Haute Autorité de Santé - Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France [Internet]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_500229/fr/depistage-et-diagnostic-precoce-du-glaucome-problematique-et-perspectives-en-france](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_500229/fr/depistage-et-diagnostic-precoce-du-glaucome-problematique-et-perspectives-en-france)
3. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2081–90.
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):262–7.
5. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1711–20.
6. Jones L, Bryan SR, Crabb DP. Gradually Then Suddenly? Decline in Vision-Related Quality of Life as Glaucoma Worsens. *J Ophthalmol.* 2017;2017:1621640.
7. Stowell C, Burgoyne CF, Tamm ER, Ethier CR, Lasker/IRRF Initiative on Astrocytes and Glaucomatous Neurodegeneration Participants. Biomechanical aspects of axonal damage in glaucoma: A brief review. *Exp Eye Res.* 2017 Apr;157:13–9.1.
8. Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88(4):837–44.
9. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PTVM. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 2005 Sep;112(9):1487–93.
10. Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2008 Apr;115(4):639-647.e2.
11. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1995 Jul;113(7):918–24.

12. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2002 Jun;109(6):1047–51.
13. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429–40.
14. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Apr;15(2):102–6.
15. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989 May 15;107(5):453–64.
16. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*. 1992 Jan;99(1):19–28.
17. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society, 4th Edition, PubliComm, Savona. 2014.
18. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Dec;32(13):3145–66.
19. Mottet B, Chiquet C, Aptel F, Noel C, Gronfier C, Buguet A, et al. 24-hour intraocular pressure of young healthy humans in supine position: rhythm and reproducibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec;53(13):8186–91.
20. Aptel F, Weinreb RN, Chiquet C, Mansouri K. 24-h monitoring devices and nyctohemeral rhythms of intraocular pressure. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Nov;55:108–48.
21. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1123–9.e3.
22. Ittoop SM, SooHoo JR, Seibold LK, Mansouri K, Kahook MY. Systematic Review of Current Devices for 24-h Intraocular Pressure Monitoring. *Adv Ther*. 2016 Oct;33(10):1679–90.
23. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jun;124(6):793–7.

24. Grippo TM, Liu JHK, Zebardast N, Arnold TB, Moore GH, Weinreb RN. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan;54(1):512-7.
25. Leonardi M, Pitchon EM, Bertsch A, Renaud P, Mermoud A. Wireless contact lens sensor for intraocular pressure monitoring: assessment on enucleated pig eyes. *Acta Ophthalmol.* 2009 Jun;87(4):433-7.
26. Leonardi M, Leuenberger P, Bertrand D, Bertsch A, Renaud P. First steps toward noninvasive intraocular pressure monitoring with a sensing contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep;45(9):3113-7.
27. Mansouri K, Weinreb R. Continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for glaucoma--time for a paradigm change. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13545.
28. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-830.
29. Mansouri K, Medeiros FA, Tafreshi A, Weinreb RN. Continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012 Dec;130(12):1534-9.
30. Mansouri K, Weinreb RN, Liu JHK. Efficacy of a contact lens sensor for monitoring 24-h intraocular pressure related patterns. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0125530.

# ANNEXE

---

## ***Dispositif Triggerfish® : Principes et fonctionnement***

Triggerfish® est un dispositif médical fabriqué par SENSIMED (Lausanne, Suisse). Il est composé d'une lentille de contact avec une jauge de contrainte, d'un dispositif péri-oculaire autocollant et d'un boîtier d'enregistrement comprenant la batterie<sup>25-27</sup>.

La lentille de contact est semblable aux lentilles utilisées en routine pour la correction des amétropies : souple, en silicone, perméable aux gaz. Elle est composée de 3 couches : les couches externe et interne sont identiques aux autres lentilles de contact. La couche moyenne contient la jauge de contrainte. La lentille Triggerfish® est disponible en 3 rayons de courbure pour s'adapter au mieux à la kératométrie de chaque patient.

La jauge de contrainte et le dispositif péri-oculaire autocollant constituent un système de couplage inductif dans lequel 2 bobines sont couplées :

- la première bobine, en cuivre, est à l'intérieur du dispositif péri-oculaire autocollant, et est raccordée au boîtier d'enregistrement et donc à la batterie (figure A).
- la deuxième bobine, en or, est directement connectée à la jauge de contrainte à l'intérieur de la couche moyenne de la lentille (figure B).

La première bobine est traversée par un courant alternatif, ce qui induit un champ électromagnétique. La seconde bobine étant à l'intérieur de ce champ, on observe un courant induit au sein de la jauge de contrainte. Cette jauge de contrainte est un anneau en platine, connecté à un tensiomètre (au sein d'une micropuce). La lentille étant ventousée sur la surface antérieure de l'œil, quand la PIO augmente, le volume du globe oculaire augmente, ce qui dilate l'anneau en platine. Cette dilatation augmente sa

tension électrique (mesurée par le tensiomètre à l'intérieur de la micropuce). C'est un monitoring de cette tension qui est alors enregistré (et considéré comme une estimation des fluctuations de PIO).

Ce même système de couplage inductif est utilisé pour générer un courant induit (sans fil) au sein de la jauge de contrainte, et pour la transmission des données de voltage de la jauge de contrainte vers le boîtier d'enregistrement (téléométrie).

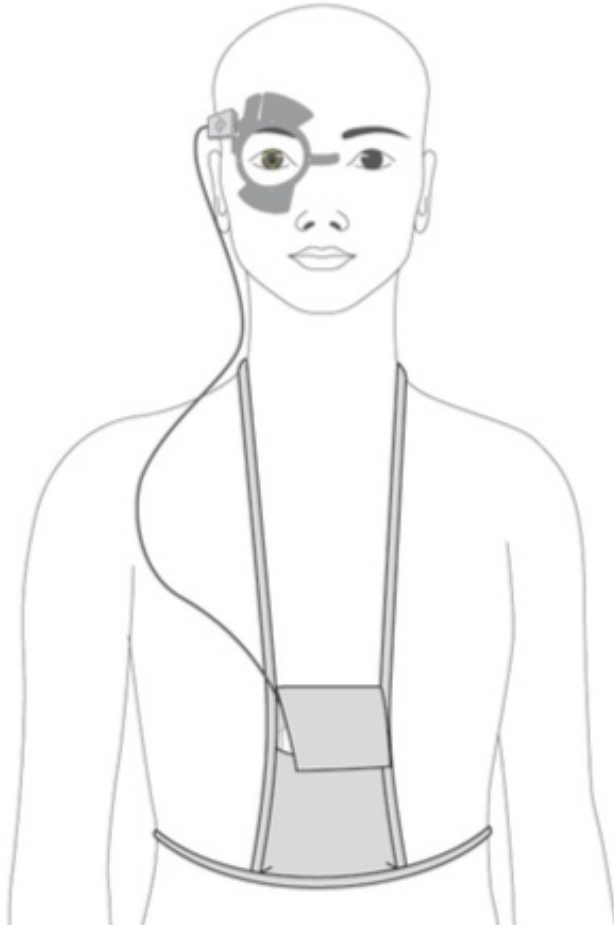
Toutes les 5 minutes, le système est « on » (la batterie crée un courant alternatif à travers la première bobine en cuivre) durant 30 secondes. Sur chaque période de 30 secondes, 300 mesures de voltage sont enregistrées, soit 86400 mesures sur 288 périodes de 30 secondes.

Le software Triggerfish® permet de visualiser les courbes de résultats. Il ne réalise quasiment pas de traitement du signal : pour chaque période de 30 secondes (durant lesquelles 300 mesures sont enregistrées), espacées de 5 minutes les unes des autres, la médiane est calculée. La courbe de résultats principale est donc composée de 288 médianes sur 24 heures.

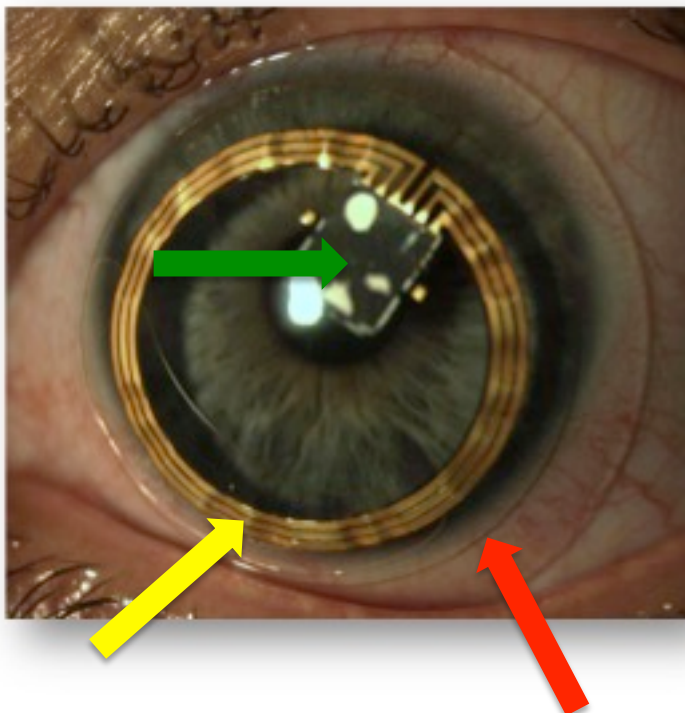
La reproductibilité du monitoring a déjà été testée et est acceptable : Mansouri et al. ont comparé le signal enregistré entre 2 monitorings sur le même œil à 1 semaine d'intervalle pour une cohorte de 40 yeux de 40 patients. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0,59<sup>29</sup>. Le signal recueilli est un bon reflet des fluctuations de PIO : Mansouri et al. ont comparé le signal recueilli par Triggerfish® sur un œil à des mesures itératives de PIO sur l'œil controlatéral pour une cohorte de 33 sujets. Le coefficient de corrélation  $R^2$  était de 0,914<sup>30</sup>.

## FIGURES

---



**Figure A : Système Triggerfish® complet pour un monitoring de 24 heures : lentille avec jauge de contrainte, dispositif péri-oculaire autocollant relié par câble au boîtier d'enregistrement**



**Figure B : Lentille Triggerfish® (SENSIMED) : jauge de contrainte en platine (flèche rouge), bobine en or (flèche jaune), micropuce avec tensiomètre (flèche verte)**

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**24-HOUR MONITORING OF INTRAOCULAR PRESSURE RELATED  
FLUCTUATIONS USING A CONTACT LENS SENSOR: OUTPUT SIGNAL  
ANALYSIS AND PERFORMANCE FOR DETECTION OF GLAUCOMA  
PROGRESSION**

**Purpose:** To compare 24-hour intraocular pressure (IOP) related fluctuations monitoring between 2 groups of open angle glaucoma (OAG) patients with different progression rates.

**Methods:** Cross-sectional study performed at Bordeaux University Hospital. 24-hour monitoring was performed using a contact lens sensor (CLS) (Triggerfish®, SENSIMED, Switzerland). Progression rate was calculated using a linear regression of the mean deviation (MD) parameter of the visual field test (Octopus, HAAG-STREIT, Switzerland). Patients were classified in two groups: group 1 with a fast progression rate ( $MD > 0.5 \text{ dB/year}$ ) and group 2 with a slow progression rate ( $MD \leq 0.5 \text{ dB/year}$ ). An automatic signal-processing program was developed and a frequency filtering of the monitoring by wavelet transform was used to compare the output signal between the 2 groups.

**Results:** 54 eyes of 54 patients were included. The mean progression rate was  $-1.09 \pm 0.60 \text{ dB/year}$  in group 1 ( $n=22$ ) and  $-0.12 \pm 0.13 \text{ dB/year}$  in group 2 ( $n=32$ ). Nyctohemeral amplitude and absolute area under the monitoring curve (AUCabs) were significantly higher in group 1 than in group 2 (Group 1:  $343.1 \pm 62.3 \text{ mVeq}$  and  $8.28 \pm 2.10 \text{ V}^2\text{eq}$  respectively, Group 2:  $274.0 \pm 75.0 \text{ mVeq}$  and  $6.82 \pm 2.70 \text{ V}^2\text{eq}$  respectively,  $p < 0.05$ ). Amplitude and area under the wavelet curve for short frequency periods ranging from 60 to 220 minutes were also significantly higher in group 1 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** 24-hour IOP related fluctuations characteristics as assessed by a CLS may act as a biomarker of fast progression in OAG. In association with other predictive factors of glaucoma progression, the CLS may help adjust treatment strategy earlier.