



**HAL**  
open science

**Association entre les paramètres obtenus par le dispositif Sensimed Triggerfish® sur 24 heures et la progression du champ visuel chez les patients atteints de glaucome à pression normale et de glaucome primitif à pression normale et glaucome primitif à angle ouvert à pression élevée**

Maxence Badguerahanian

► **To cite this version:**

Maxence Badguerahanian. Association entre les paramètres obtenus par le dispositif Sensimed Triggerfish® sur 24 heures et la progression du champ visuel chez les patients atteints de glaucome à pression normale et de glaucome primitif à pression normale et glaucome primitif à angle ouvert à pression élevée. *Organes des sens*. 2019. dumas-02311054

**HAL Id: dumas-02311054**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02311054>**

Submitted on 10 Oct 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.

## THÈSE

**ASSOCIATION ENTRE LES PARAMETRES OBTENUS  
PAR LE DISPOSITIF SENSIMED TRIGGERFISH® SUR  
24 HEURES ET LA PROGRESSION DU CHAMP VISUEL  
CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE GLAUCOME À  
PRESSION NORMALE ET DE GLAUCOME PRIMITIF À  
ANGLE OUVERT À PRESSION ÉLEVÉE**

Diplôme d'État de Docteur en Médecine, spécialité Ophtalmologie  
Soutenue publiquement le 4 juillet 2019  
Par Maxence BADGUERAHANIAN

Le président du jury,  
**Monsieur le Professeur Henri Sevestre**

Les juges,  
**Monsieur le Professeur Jean-François Rouland**  
**Monsieur le Professeur Marc Muraine**  
**Monsieur le Docteur Benjamin Jany**

Les directrices de thèse,  
**Madame le Professeur Corinne Dot**  
**Madame le Professeur Solange Milazzo**

À Madame le Professeur Solange MILAZZO,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Ophtalmologie)

Responsable universitaire et coordinateur interrégional

Chef du Service d'Ophtalmologie au CHU d'Amiens (Pôle des 5 sens)

Centre de compétences de maladies rares en Ophtalmologie

Accréditation européenne EVICR : APOCHU centre n°86

Centre de recherche clinique européen & recherche labélisés

Laboratoire Bioflow

Vous avez été à l'origine du sujet de cette thèse et je tenais à vous rendre hommage.

Je n'oublierai jamais vos compétences de médecin, votre talent de soignante, vos qualités d'enseignante.

Dès le premier jour, et jusqu'au bout, vous m'avez encadré et transmis votre formidable passion pour l'Ophtalmologie.

Vous allez me manquer

J'espère que ce travail est à la hauteur de vos attentes et puisse vous témoigner de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

À Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE,

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens  
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques au CHU d'Amiens Picardie  
Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury.

Je vous remercie pour l'accueil dont j'ai pu bénéficier dans votre service.

Je souhaite que ce travail soit à la hauteur de vos attentes et puisse témoigner de toute ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Ophtalmologie)

Responsable universitaire et coordinateur local

Chef du service d'Ophtalmologie au CHRU de Lille

Votre expertise sur le glaucome étant une référence reconnue sur le plan national et international, c'est un honneur que vous ayez accepté de vous libérer pour juger ce travail.

Vos enseignements dans le cadre du DES et vos présentations en congrès ont été pour moi très formateurs et très enrichissants.

J'espère que cette thèse répondra à vos attentes et vous apportera un sujet de recherche sur le glaucome.

Je vous prie d'accepter toute ma gratitude, ma reconnaissance et mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Marc MURAINÉ,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Responsable universitaire et coordinateur local  
Chef du service d'Ophtalmologie du CHU de Rouen  
Directeur de la Banque des Tissus du CHU de Rouen  
Président de la Banque Française des Yeux

C'est un honneur que vous ayez accepté de juger mon travail.

Merci pour votre encadrement tout au long de l'internat.

Votre présence dans notre enseignement inter régional de DES et au sein de la Société d'Ophtalmologie du Nord est une vraie chance pour tous les internes.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et ma grande admiration.

À Madame le Professeur Corinne Dot,

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chef du service d'Ophthalmologie de l'HIA Desgenettes de Lyon

Vous avez eu la gentillesse et la bienveillance d'accepter de reprendre la direction de ce travail entrepris par votre amie le Professeur Solange Milazzo.

Vous avez su vous rendre disponible dans une période chargée de l'année universitaire. Merci d'avoir participé activement au recueil des données.

Vos conseils ont été précieux et indispensables pour me permettre de terminer ce travail.

Je vous remercie d'avoir fait le déplacement depuis Lyon pour être présente aujourd'hui.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Benjamin JANY,

Praticien Hospitalier

Chef du service d'Ophtalmologie du CHU d'Amiens Picardie

Pôle des 5 sens

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, en plus d'y avoir activement contribué en me confiant tes patients.

J'ignore si tu t'en souviens, mais tu as été le premier à m'initier à la chirurgie de la cataracte, dès mon premier mois d'ophtalmologie.

Je m'appliquerai à répéter tes gestes et à garder ce calme qui te caractérise dans ma future pratique professionnelle.

Sois assuré de ma gratitude et de tout mon respect.



## Remerciements

À Aglaée, merci pour ta patience et ton soutien, ça ne doit pas être facile tous les jours.

À mes parents, vous m'avez transmis votre passion pour l'ophtalmologie ; enfin on arrive au bout de ces très longues études ; je ne vous ai pas épargnés non plus. Merci de m'avoir soutenu et supporté depuis bientôt 30 ans à la maison.

À Margaux et Charles, je vous remercie d'être présents aujourd'hui, pour la fin de ces longues études que vous avez également entreprises en connaissance de cause.

À mes grands-parents paternels, à Magie, merci pour tes compliments hebdomadaires, pour tous ces weekends et ces vacances à Compiègne, à Grand Père, parti trop vite, je sais que tu dois être fier de ton premier petit fils Badguerahanian. Et à Titi bien sûr !

À mes grands-parents maternels, Colette et Pierre, pour votre soutien permanent, votre accueil hebdomadaire, les repas familiaux du mercredi, et les vacances en Corse.

À mon parrain Vincent, à ma marraine Nathalie et tous les autres membres de ma famille pour vos encouragements et votre soutien.

À Nounou, qui a toujours vanté mes « qualités » de façon indéfectible.

À Fabienne et Philippe, merci pour votre accueil chaleureux qui m'a permis de me sentir aussi bien dans votre famille. Pour un long moment encore !

Au Dr El Amali, qui a participé activement au recrutement de ses patients dans notre étude.

À tous les praticiens ophtalmologistes du CHU d'Amiens, merci pour votre bienveillance et votre compagnonnage depuis 5 ans.

À tous les praticiens des services de Creil et Saint Quentin, vous m'avez beaucoup apporté dans mon apprentissage de l'ophtalmologie.

À Laurent Khaitrine, pour ton formidable apprentissage de la chirurgie réfractive, j'espère pouvoir l'appliquer prochainement.

À toute l'équipe soignante de consultation, du bloc, du service, à toute l'équipe d'orthoptie à toutes les secrétaires, et à l'équipe d'informatique du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

À tous mes co-internes, Sarah, Romain, Will I, Allan, Moussa, Claire, Marine, Sophie, Camille, Orlane, Erwan, William, Steven, Godefroy, Paul, Thibaut, Julien, Marie et tous les autres. La Picardie avec vous, c'est mieux !

À mes amis, certains toujours fidèles depuis la maternelle de Villeneuve d'Ascq, d'autres rencontrés plus tard à la faculté de Lille et dans les hôpitaux d'Amiens et de Saint Quentin.

## Abréviations

CE : Conformité Européenne

dB : decibel

FDA : Food and Drug Administration

GPAO : Glaucome Primitif à Angle Ouvert

GPE : Glaucome à pression élevée

GPN : Glaucome à Pression Normale

MD : Déviation Moyennes

mmHg : millimètre de mercure

PIO : Pression intra oculaire

TF : Triggerfish

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
CONTEXTE DE L'ETUDE.....	11
LA PRESSION INTRA OCULAIRE .....	14
Définition.....	14
L'humour aqueuse.....	14
Méthodes de mesure de la pression intra oculaire.....	16
Valeurs normales et physiologie de l'augmentation de la pression intra oculaire .....	25
Hypertonie oculaire et glaucome.....	26
GLAUCOMES PRIMITIFS A ANGLES OUVERTS.....	27
Glaucome Primitif à Angle Ouvert / Glaucome à Pression Élevée (GPAO/GPE) .....	28
Glaucome Primitif à Angle Ouvert/Glaucome à Pression Normale (GPAO/GPN) .....	28
<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>30</b>
CRITERES D'INCLUSION .....	30
RECUEIL DES DONNEES :.....	31
Avant la mise en place du capteur.....	31
Le jour de la mise en place du capteur .....	31
24 heures après la mise en place du capteur .....	32
PARAMETRES TRIGGERFISH .....	32
VITESSE DE PROGRESSION DU GLAUCOME .....	34
ANALYSES STATISTIQUES .....	35
<b>RESULTATS.....</b>	<b>36</b>
CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	36
PARAMETRES TRIGGERFISH ISSUS DES MESURES.....	37
CORRELATION ENTRE LA VITESSE DE PROGRESSION DU GLAUCOME ET LES PARAMETRES TRIGGERFISH RECENSES.....	39
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>42</b>
INTERET DE L'ETUDE ET RESULTATS PRINCIPAUX .....	42
COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE.....	44
Études en faveur d'une association entre la fluctuation de la PIO sur 24 heures et la progression du glaucome .....	44
Études en défaveur d'une association entre la fluctuation de la PIO sur 24 heures et la progression du glaucome .....	47
QUELLE ADAPTATION DU TRAITEMENT EN PRATIQUE QUOTIDIENNE POURRIONS-NOUS TIRER DE NOTRE ETUDE ? .....	49
Traitement médicamenteux.....	49
Traitements lasers et chirurgicaux.....	50
LIMITES DE L'ETUDE .....	51
Les critères d'inclusion.....	51
Faible effectif du groupe GPN.....	52
Analyse rétrospective .....	52
ATOUTS DE L'ETUDE .....	52
Nombre de patients dans le groupe GPAO/GPE.....	52
Étude de registre prospective.....	52
Technologie Sensimed Triggerfish .....	52
PERSPECTIVES.....	54
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>55</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>56</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>65</b>

## Introduction

### *Contexte de l'étude*

Le glaucome est la deuxième cause de cécité en France et dans le monde et la première cause de cécité irréversible (1–3).

On distingue les glaucomes à angle ouvert des glaucomes à angle fermé. Parmi les glaucomes à angle ouvert, on retrouve les glaucomes primitifs à angle ouvert et les glaucomes secondaires à angle ouvert. Au sein des glaucomes primitifs à angle ouvert, on retrouve plus fréquemment le Glaucome Primitif à Angle Ouvert à Pression Élevée (GPAO/GPE) et le Glaucome à Pression Normale (GPN).

Le principal facteur de risque du glaucome identifié est la pression intra oculaire (PIO) élevée. Par définition, le GPAO/GPE est caractérisé par une ou plusieurs mesures de la PIO supérieure à 21 mmHg, et le GPN est caractérisé par des mesures de PIO toujours inférieures ou égales à 21 mmHg.

Le principe de leur traitement est le même, à savoir une diminution de la pression intra oculaire. La prise en charge thérapeutique et son efficacité sont donc basées sur la mesure de la PIO faite au cours d'une consultation au cabinet par tonométrie à aplation.

Or, la PIO est connue pour fluctuer sur la journée chez les patients atteints de glaucome (4) et une PIO qui peut apparaitre normale, ou contrôlée sous traitement au moment de la consultation, peut en réalité être plus élevée en dehors des heures d'ouverture des consultations. Certains patients voient leur neuropathie optique glaucomateuse progresser avec une PIO semblant contrôlée sous traitement (5). Le médecin a par conséquent une connaissance limitée de la véritable PIO maximale du patient et de l'amplitude des fluctuations de la PIO. En partie à cause des limites des méthodes conventionnelles de mesure de la PIO, à notre connaissance, il n'y a pas de grande étude bien conçue qui ait examiné l'effet de la fluctuation de la PIO comme facteur de risque possible de la progression du glaucome. Par conséquent, alors que la PIO élevée lors de sa mesure en consultation est un facteur de risque connu pour le glaucome, il n'est toujours pas aisé de savoir si la fluctuation de la PIO est également importante pour la progression de la maladie.

Des études antérieures ont montré des résultats contradictoires à propos de la fluctuation de la PIO : plusieurs études montrent qu'une large fluctuation de la PIO peut être une des raisons de la progression du glaucome (6–14) ; cependant, la littérature est contradictoire et ces publications s'opposent à d'autres études (15–19).

Il existe des méthodes plus ou moins invasives de monitoring de la PIO sur 24 heures. Jusqu'à récemment, les évaluations du cycle nyctéméral de la PIO étaient réalisées par des mesures de la PIO de façon répétées, nécessitant que les patients soient réveillés pour les mesures nocturnes. Cette méthode était probablement imparfaite, car elle n'était pas physiologique, le sommeil étant perturbé par ces mesures et nous ne disposions que d'un nombre limité de mesures, pas suffisamment précis pour valider des changements de PIO. Ces limitations ont pu biaiser les précédentes descriptions du rythme physiologique de la PIO.

Une méthode récente mesurant des paramètres corrélés à la PIO pendant 24 heures a émergé : le dispositif Sensimed Triggerfish® (20). Le système de mesures oculaires en continu Sensimed Triggerfish® est un appareil médical marqué CE (Conformité Européenne) et approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) qui fournit des informations sur les changements de volume de l'œil durant le jour et la nuit. Cet appareil inclut une lentille de contact intelligente à usage unique qui capture les changements dimensionnels de l'œil en relation avec la variation de la PIO et fournit au médecin une information qui peut aider à guider le traitement du glaucome. Les données recueillies sont enregistrées en millivolt équivalents (mVeq) et ne peuvent pas être converties en mmHg.

Il a été décrit que les pics retrouvés avec le dispositif survenaient dans le même timing comparativement aux pics de la PIO (21). Certains auteurs ont montré que les paramètres issus de ce dispositif auraient une meilleure association avec une dégradation rapide du champ visuel que la PIO moyenne, les pics de PIO ou la fluctuation de la PIO mesurée à l'aide du tonomètre de Goldmann en cas de GPAO/GPE (7,22), mais aucun n'était significativement associé à la progression du glaucome à pression normale (23).

La compréhension physiopathologique du glaucome et de sa progression passera par une connaissance approfondie des différents facteurs de risque du glaucome, en particulier par une analyse précise de la fluctuation de la pression intra oculaire.

**L'objectif de notre étude consistait en une recherche d'association entre les paramètres obtenus par le dispositif Sensimed Triggerfish® et la progression du champ visuel chez des patients atteints de glaucome à pression normale (GPN) et de glaucome primitif à angle ouvert (GPAO/GPE).**

## ***La pression intra oculaire***

### **Définition**

La pression est la force qui agit sur une surface donnée ; la mesure de cette force se fait par unité de surface. L'œil est un espace clos contenant l'uvée, le vitré, le cristallin et l'humeur aqueuse, et est limité par une paroi composée de la sclère et de la cornée. La pression intra oculaire est plus importante que la pression atmosphérique et résulte de l'équilibre entre le contenant et le contenu. La distension de la paroi cornéosclérale étant limitée, la PIO dépend largement de la sécrétion et de l'élimination de l'humeur aqueuse. La PIO varie également en fonction du niveau d'hydratation du vitré et du volume sanguin uvéal à un degré moindre.

### **L'humeur aqueuse**

#### ***Composition de l'humeur aqueuse***

L'humeur aqueuse provient du sang mais sa composition en est bien distincte. Elle diffère de la composition du plasma grâce à deux particularités du segment antérieur : la barrière hémato-aqueuse et les systèmes de transports actifs de l'épithélium ciliaire (24,25) .

- La barrière hémato-aqueuse, composée de l'endothélium des vaisseaux iriens, des systèmes jonctionnels et de la membrane plasmatique des cellules non pigmentées de l'épithélium irien, permet le maintien d'une très faible concentration de protéines au sein de l'humeur aqueuse.
- L'existence de systèmes de transports actifs de composés organiques ou ioniques au niveau de l'épithélium ciliaire modifie également la composition de l'humeur aqueuse.

Il en résulte un liquide légèrement hypertonique et acide par rapport au plasma. L'acide ascorbique y est bien plus présent, l'acide lactique et l'ion chlore y sont légèrement plus présents ; à l'inverse on y retrouvera un déficit modeste en sodium, bicarbonate, dioxyde de carbone et glucose comparativement au plasma.

Son rôle est d'assurer la nutrition des tissus adjacents avasculaires : l'endothélium cornéen, le cristallin, et le trabéculum. L'acide ascorbique présente des propriétés antioxydantes et aide

également à protéger les structures du segment antérieur des dommages liés aux ultraviolets (26).

### *Sécrétion de l'humeur aqueuse*

L'humeur aqueuse est sécrétée par la partie antérieure de l'épithélium ciliaire qui tapisse les processus ciliaires et pénètre dans la chambre postérieure. Les différents composants de l'humeur aqueuse doivent traverser les trois tissus formant les processus ciliaires – la double couche épithéliale, le stroma et les capillaires fenêtrés - pour atteindre la chambre postérieure. Les principaux obstacles à travers ces tissus sont les jonctions cellulaires étroites de la couche cellulaire épithéliale non pigmentée de l'épithélium ciliaire. Dans l'épithélium ciliaire, plusieurs mécanismes permettront aux éléments sanguins présents dans le stroma et les espaces intercellulaires de traverser les membranes cellulaires et la barrière hémato-aqueuse pour produire l'humeur aqueuse dans la chambre postérieure.

Une partie de ces mécanismes est passive et ne nécessite pas d'énergie métabolique (ultrafiltration et diffusion), alors qu'une autre est active et nécessite donc une énergie métabolique (sécrétion active).

### *Excrétion de l'humeur aqueuse*

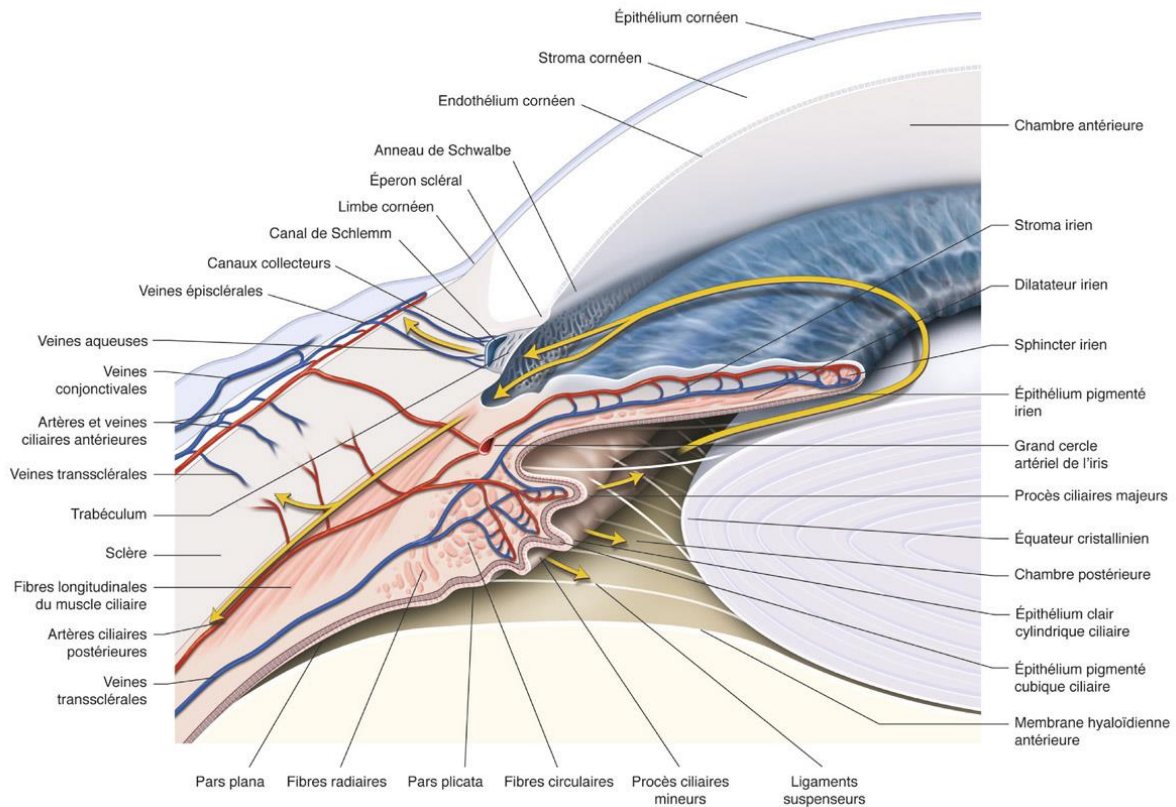
L'humeur aqueuse s'évacue dans la chambre antérieure après avoir traversé la pupille via le trabéculum (voie conventionnelle) chez l'adulte et le sujet âgé mais également de façon moindre via la voie uvéosclérale ou la voie irienne (voie non conventionnelle) (Figure 1).

Le trabéculum est une structure poreuse qui est constituée de tissus conjonctifs entourés par un endothélium. Il se situe en avant du mur interne du canal de Schlemm, formant des espaces inter trabéculaires de plus en plus minces en approchant de la lumière canalaire. Il agit comme un filtre. Le canal de Schlemm est un canal circulaire qui suit la circonférence de l'œil en arrière de la cornée au niveau de l'angle irido cornéen qui se jette dans de multiples veines microscopiques permettant le retour de l'humeur aqueuse dans la circulation sanguine. La voie conventionnelle est responsable de 70 à 90% de l'excrétion de l'humeur aqueuse.

La voie non conventionnelle consiste au passage de l'humeur aqueuse au travers du stroma irien, dont la partie antérieure est dépourvue d'épithélium, pour rejoindre les faisceaux



musculaires du corps ciliaire vers l'espace supra-ciliaire puis supra-choroïdien. Elle serait responsable de 10 à 30% de l'excrétion de l'humeur aqueuse (27).



*Figure 1 : Représentation schématique de l'anatomie de l'angle irido-cornéen et de la circulation de l'humeur aqueuse dans le segment antérieur de l'œil*  
*Rapport Société Française d'Ophtalmologie 2014 – Glaucome primitif à angle ouvert*

## Méthodes de mesure de la pression intra oculaire

### Méthode ponctuelle de la mesure de la pression intra oculaire

La tonométrie par indentation a été la première méthode quantitative de mesure de la PIO développée. Elle est basée sur le principe simple qui est celui que nous pouvons soumettre à l'œil une force externe déprimant la cornée, et que l'ampleur de la dépression induite par une force donnée est liée à la PIO. Le tonomètre de Shiotz se compose d'un piston qui déforme et indente la cornée chez un sujet en position couchée en raison de son poids et des poids supplémentaires qui peuvent être ajoutés (28).

La profondeur de la dépression cornéenne produite par un poids donné est mesurée et la PIO est estimée en se basant sur des poids calibrés. L'appareil a la forme d'une tige métallique

couissant le long d'un axe. Une limitation majeure de la tonométrie par indentation est que l'indentation de la cornée par une force donnée varie largement en fonction des propriétés biomécaniques de la paroi oculaire. La diversité de la rigidité sclérale dans la population est donc une cause majeure d'erreur et explique l'abandon progressif du tonomètre de Shiøtz en pratique clinique.

Depuis son développement en 1950, la tonométrie à aplanation de Goldmann est restée le gold standard pour mesurer la PIO (29). Aucune nouvelle technique ne l'a vraiment supplantée pour mesurer la PIO même si la tonométrie par aplanation classique a ses limites. Son principe est le suivant : la cornée est aplanée sur une zone définie (3,06 mm de diamètre) et la pression d'aplanation requise est utilisée pour estimer la PIO en se basant sur la loi d'Imbert-Fick ( $\text{Pression} = \text{Force} / \text{Zone}$ ) en supposant que le globe oculaire est une sphère parfaite et la cornée est parfaitement mince, élastique et flexible. La tonométrie à aplanation est donc influencée par plusieurs facteurs oculaires, tels que l'épaisseur cornéenne centrale, les propriétés biomécaniques cornéennes et la rigidité sclérale (30,31). En dehors de ces facteurs biomécaniques créant des biais, la tonométrie à aplanation souffre aussi de plusieurs biais liés à l'opérateur (32). De plus, ce moyen de mesure implique de s'asseoir devant une lampe à fente, qui est loin d'être la position physiologique pendant le sommeil.

Les tonomètres sans contact ont été développés au début des années 1970 et sont maintenant largement utilisés dans la routine clinique. Cette variante du tonomètre à aplanation utilise un court jet d'air pour déformer la cornée jusqu'à devenir concave, mais en passant par une phase où la surface aplanée présente le meilleur angle de réflexion entre la source lumineuse et un capteur électronique à infrarouge relié à une cellule photo-électrique ; c'est ce maximum qui est détecté et enregistré comme moment de la mesure. Le temps écoulé entre le début du jet d'air et la réflexion maximale sur la cornée peut être convertie en une valeur de PIO.

Plus récemment, de nouvelles techniques ont été développées pour éliminer un certain nombre de biais associé aux techniques traditionnelles d'aplanation et en particulier pour prévenir les facteurs cornéens et analyser les propriétés viscoélastiques de la cornée, comme l'analyseur de la réponse oculaire de Reichert (Ocular Response Analyzer – ORA®) et la tonométrie dynamique de contour de Pascal™. Ils pourraient permettre une évaluation plus fidèle de la PIO. Des études ont montré que ces méthodes sont moins influencées par l'épaisseur cornéenne que la tonométrie par aplanation, mais ils ne sont pas largement utilisés dans la pratique courante et n'ont pas remplacé le tonomètre de Goldmann (33,34).

## *Méthodes de mesure en continu de la PIO*

### Historique, principe et limites des méthodes de mesures en continue de la PIO

Aujourd'hui, la tonométrie par aplanation au tonomètre de Goldmann est considérée comme le Gold Standard pour la mesure de la pression intra oculaire par les ophtalmologistes. Les faiblesses principales de cette méthode dans le glaucome sont dues à la nécessité du contact direct entre la tête du tonomètre et la cornée anesthésiée du patient, à la nécessité de collaboration du patient, à sa présence en consultation, à la variation des mesures entre les différents praticiens (subjectivité de la mesure). Une des limites de cette méthode réside dans l'impossibilité de monitorer les variations de la PIO dans le temps. En fait, le seul moyen d'obtenir les données de la variation de la pression intra oculaire afin d'affiner le diagnostic et de juger de la sévérité du glaucome est de répéter les mesures plusieurs fois par jour. Ceci ne permet qu'une estimation grossière du comportement de la pression intra oculaire, car les mesures ne sont pas continues, et non plus faites dans des conditions de vie physiologiques. Les mesures, mêmes répétées, sont très ponctuelles, ne permettant pas d'évaluer les fluctuations à très court terme de la PIO. De plus, il s'agit d'une procédure lourde pour le patient, qui doit rester au cabinet médical ou y revenir régulièrement tout au long de la journée, et pour le médecin. Une vision détaillée du comportement de la PIO chez les patients glaucomateux est capitale, car une augmentation de la PIO et une variation importante de la PIO nocturne sont considérées comme des facteurs de risque majeurs de la progression du glaucome (6,35,36).

Plusieurs méthodes pour monitorer la PIO sur 24 heures ont été testées. En 1957, Maurice (37) a été le premier à créer un tonomètre enregistreur. Ce système était une structure métallique lourde fixée à la tête du patient et indentait une partie de la cornée. Cet instrument était évidemment impossible à porter et était inconfortable pour le patient, il est resté au stade de prototype.

Collins (38) en 1966 a proposé un système de mesure de la PIO fonctionnant sans fil au moyen d'un champ magnétique couplé. Un changement de PIO impliquait un changement de la fréquence de résonance. Malheureusement ce système nécessitait une implantation chirurgicale ce qui limitait son utilisation en pratique courante.

Greene et Gilman (39) en 1967 ont proposé la première méthode non invasive de monitoring de la PIO. Leur méthode consistait en une lentille de contact souple incorporant une jauge de contrainte. Elle était positionnée au-delà de la jonction cornéosclérale pour mesurer les variations dues à la modification de la PIO. La principale limite était que la lentille devait parfaitement épouser la courbure de l'œil étudié. La lentille devant être personnalisée pour chaque patient, le coût était important, ce qui a précipité la fin de cette technique.

Plusieurs chercheurs ont essayé différents moyens non invasifs pour mesurer la PIO sur le principe du tonomètre à aplanation, comme Nissen (40) par exemple qui a essayé un système incluant un anneau de succion. Cooper (41) a testé une méthode d'aplanation de la sclère en inférieur. Wolbarsht (42) a expérimenté une boucle sclérale. Lee (43) a essayé un tonomètre via une lentille de contact mis aucun de ces systèmes ne fut commercialisé.

Svedbergh et al. (44) en 1992 ont revisité l'idée de mettre un tonomètre directement dans l'œil grâce aux progrès chirurgicaux. Ils ont inclus les patients nécessitant une chirurgie de cataracte. Leur invention incorporait un transducteur de pression fonctionnant sans fil par télémétrie passive dans les haptiques de la lentille de l'implant réfractif. Ils n'ont pas réussi à amener le produit jusqu'à la commercialisation, mais d'autres équipes (45,46) ont repris l'idée et ont également tenté de l'améliorer. Le facteur limitant de ces méthodes est la nécessité de phacoexérèse.

## Dispositif Sensimed Triggerfish®

### *- Développement du dispositif*

L'idée initiale des laboratoires Sensimed était de développer un outil capable de mesurer de façon continue la pression intra oculaire dans les suites d'une rencontre entre ophtalmologistes et chercheurs, par un moyen très peu invasif et permettant une mesure sur une relativement longue période, et ceci tout en permettant au patient de poursuivre ses activités quotidiennes. Le concept consiste à enregistrer les changements dimensionnels de l'œil induits par la pression intraoculaire. Ce dispositif non-invasif est basé sur un capteur télémétrique intégré dans une lentille de contact souple, le Sensimed Triggerfish® (figure 2). Ce système permet un enregistrement automatique des changements dimensionnels de l'œil sur 24 heures, fournissant une information inaccessible jusqu'alors et à même de révolutionner la gestion du glaucome à l'aide d'une micro jauge de contrainte.

Les premiers tests ont été effectués sur des yeux de porcs énucléés en 2004 (20). Pour vérifier le principe de mesure du dispositif, la chambre postérieure des yeux de porc était connectée à

une seringue et un capteur de pression pour le contrôle précis de la pression intra oculaire. Les mesures ainsi obtenues par le capteur étaient comparées aux variations de la pression intra oculaire induite par la seringue et mesurée par le capteur.



*Figure 2 : Photographie de la lentille de contact du dispositif Sensimed Triggerfish® une fois mise en place sur la cornée. Sensimed.*

En 2005, suite à la validation du modèle initial, le but a été de créer un moyen de communication sans fil entre le capteur de la lentille de contact et l'appareil réceptionnant les mesures. Un circuit intégré de mesure de type « ASIC » (circuit intégré à application spécifique) a été développé. De nouveaux procédés de conception et de fabrication sont mis en place pour développer un nouveau capteur intégrant une antenne micro-ruban. Un module de radiofréquence ergonomique externe adapté comportant un protocole de communication télémétrique robuste est réalisé.

En 2008, l'entreprise se consacre à rendre plus robuste la technologie, en favorisant une production fiable des dispositifs. Il faut que le capteur puisse fonctionner dans un environnement quotidien normal, en respectant les différentes normes médicales et de radiofréquence.

En 2009, le prototype fonctionnel du capteur est validé sur des yeux de porc énucléés (47).

C'est également en 2009 que commence la commercialisation des différentes solutions ainsi que les essais cliniques sur l'homme dans des centres d'études européens. Ces études ont d'abord porté sur la sécurité et la tolérance du dispositif, sur différents types de population (48,49). Plusieurs études ont également porté sur l'efficacité du dispositif partout dans le monde (50–52). En 2014, il a clairement été démontré la reproductibilité, la robustesse et la cohérence des informations récoltées par le Sensimed Triggerfish® au travers de plusieurs publications. Il a par ailleurs été constaté que sur une période de 24 heures, les variations de volume se produisant dans l'œil sont liées aux courbes de pression intraoculaires (53).

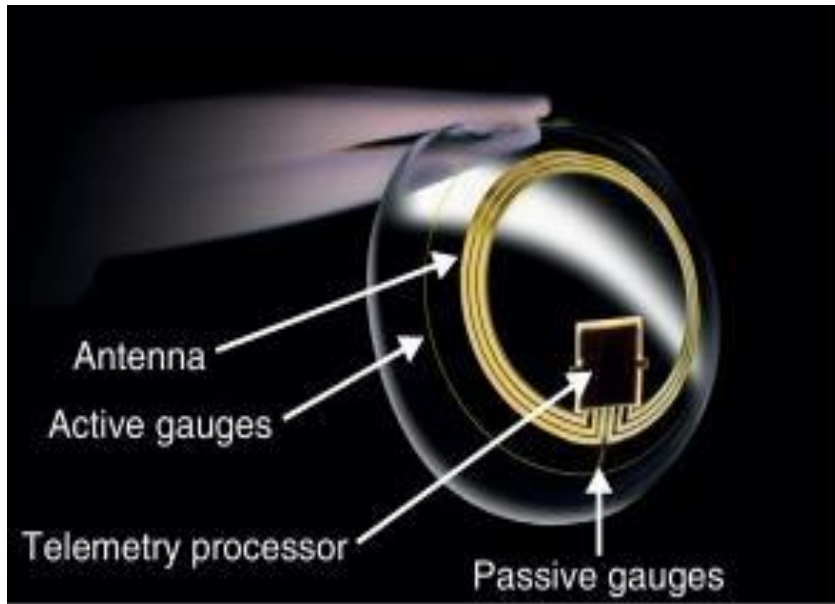
La société dispose aujourd'hui de nombreuses informations et données recueillies par les dispositifs et cherche à personnaliser le traitement de chaque malade. Les profils sur 24 heures sont centralisés dans une base de données regroupant par ailleurs des informations supplémentaires sur la maladie des patients et sur les traitements prodigués médicamenteux, lasers ou chirurgicaux. Ces données sont ensuite analysées et modélisées de manière continue afin de permettre l'identification de modèles pathologiques pouvant être utilisés dans la différenciation des profils, la personnalisation voire même l'évaluation de l'efficacité d'un traitement.

En 2016, le dispositif a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) (54).

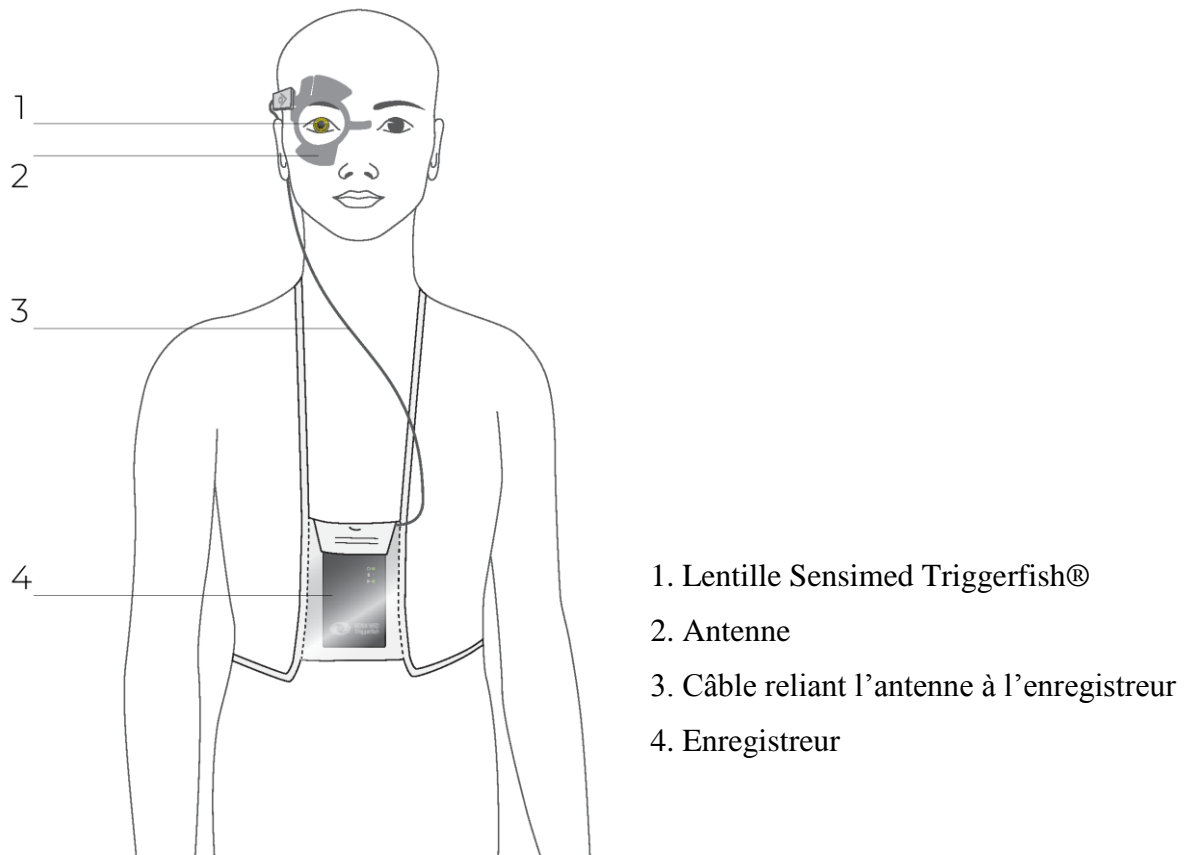
#### *- Principe de fonctionnement du dispositif*

Nous avons utilisé ce dispositif Sensimed Triggerfish®. Il s'agit d'un système portable qui enregistre des données et des profils issus des changements dimensionnels de l'œil. Le principe de ce système repose sur l'hypothèse qu'il existe une corrélation entre la PIO et la courbure de la cornée décrite par Hjortdal et Jensen (55) : une variation de la PIO de 1 mmHg produit un changement du rayon de courbure de la cornée centrale d'environ 3  $\mu\text{m}$ .

Le dispositif est composé d'une lentille de contact souple en silicone intégrant un capteur fonctionnant sur le principe d'une jauge de contrainte (figure 3), relié sans fil à un boîtier enregistrant les mesures (figure 4).

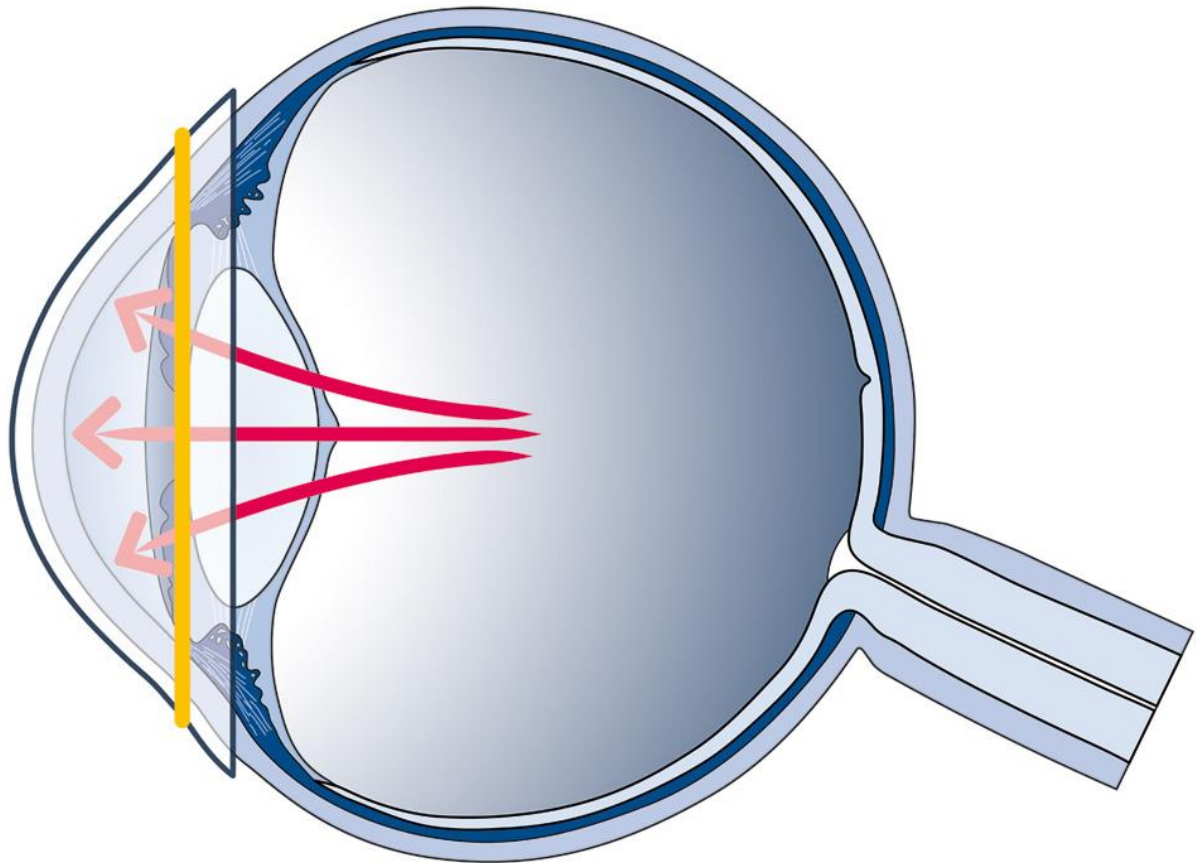


*Figure 3 : Schéma des composants de la lentille du dispositif Sensimed Triggerfish®. Sensimed.*



*Figure 4 : Schéma du dispositif Sensimed Triggerfish® complet. Sensimed.*

Le principe des jauges de contrainte ou de déformation (« strain gauge ») est de transformer la déformation d'une pièce métallique en variation de résistance électrique (plus les jauges s'étirent, plus leurs résistances augmentent). Elles consistent en des spires rapprochées et sont généralement fabriquées à partir d'une mince feuille métallique entourée d'un isolant. Le capteur détecte les changements spontanés de la circonférence de l'œil au niveau de la région cornéosclérale, après modification du volume intra oculaire (figure 5).

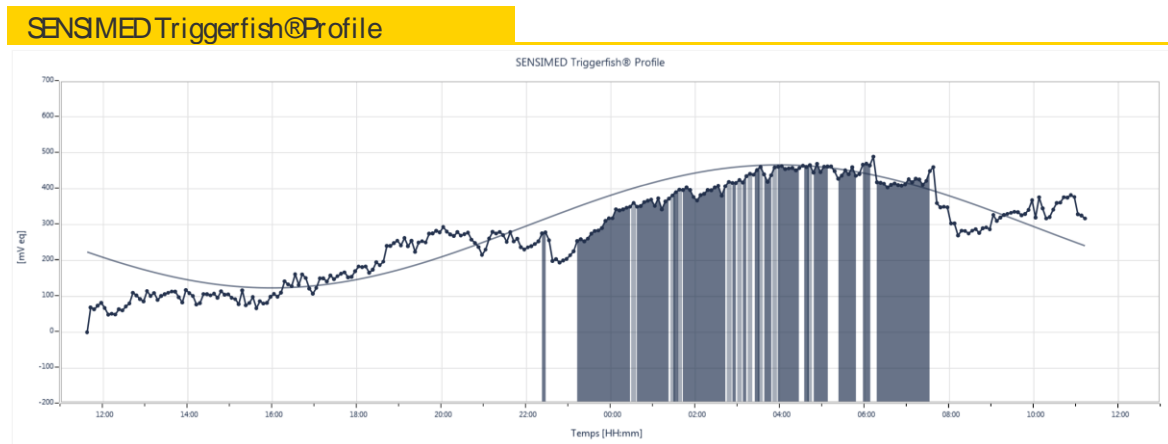


*Figure 5 : Principe du dispositif Sensimed Triggerfish®. Les fluctuations circonférentielles de la région cornéosclérale (en jaune) sont directement corrélées aux fluctuations de la PIO (en rouge) et mesurées par une jauge de contrainte dans une lentille de contact souple.(56)*

En fait, les mesures du TF ne reflètent pas directement la PIO, mais plutôt un composite de changements de la pression et du volume intraoculaire ainsi que l'effet des propriétés biomécaniques oculaires sur ces paramètres. La contribution de chacun de ces trois paramètres au signal TF est actuellement inconnue. Le signal enregistré par le capteur est mesuré en unité électronique : millivolt équivalent (mVeq), et un profil unique sur 24 heures est facilement obtenu pour chaque individu ayant bénéficié de la mesure. Le TF fournit ses



mesures en unités arbitraires (correspondant à des unités électriques de tension) au lieu de l'unité mmHg habituelle pour exprimer la PIO. La valeur initiale mesurée lorsque la lentille est mise en place est arbitrairement définie à 0 mVeq. Si la distension de la région cornéosclérale est inférieure à son positionnement initial, elle est enregistrée en tant que valeur négative, tandis que si la distension est supérieure, la valeur est positive, ce qui signifie qu'un mVeq élevé correspond à une PIO élevée (figure 5).



*Figure 5 : Profil Triggerfish d'une patiente atteinte de GPAO/GPE. CHU Amiens Picardie – Service d'Ophtalmologie, Pr S Milazzo*

Il existe 3 tailles de lentilles basées sur la kératométrie (8,4 (steep) ; 8,7 (médium) ; 9,0 (flat)). Les patients ayant un méridien cornéen plat compris entre 7,54 mm et 8,44 mm étaient équipés d'une lentille medium, ceux avec un méridien plat inférieur à 7,54 mm avaient une lentille steep et ceux avec un méridien plat supérieur à 8,44 avaient une lentille flat.

Le système est capable d'enregistrer des mesures toutes les 300 secondes pour une durée de 30 secondes, soit 288 mesures pendant 24 heures. Les données sont transmises sans fil à une antenne ronde collée autour de l'œil du patient, reliée par un câble au boîtier enregistreur de mesure.

A la fin de la mesure, au bout de 24 heures, le dispositif s'arrête automatiquement, et les données sont transférées à l'ordinateur via un logiciel fourni et développé par le laboratoire Sensimed, permettant l'analyse des données.

En supposant que chaque modification du signal est en relation avec un changement de la PIO, le profil sur 24 heures devrait permettre d'obtenir des informations sur le rythme de la PIO enregistré par les laboratoires de sommeil.

## **Cela explique que nous ne parlons pas directement de PIO avec ce dispositif, mais de paramètres liés à la PIO.**

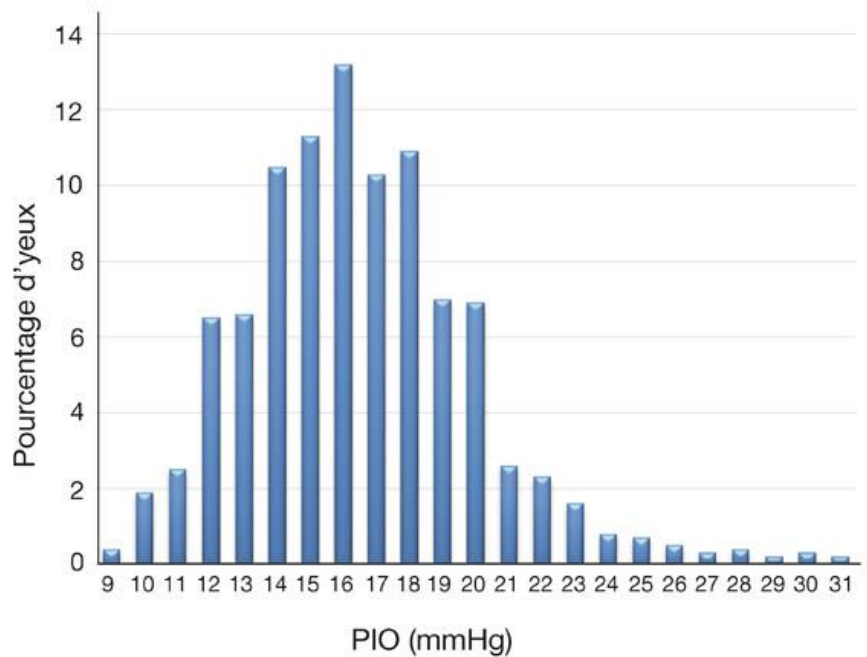
Les spécificités expliquées ci-dessus ont empêché les comparaisons directes entre le TF et la tonométrie et ont rendu l'interprétation clinique de ses lectures difficile, fournissant une source de controverse et d'incompréhension (57–60). Cette difficulté est encore illustrée par l'impossibilité d'utiliser la tonométrie simultanément sur l'œil porteur de TF pour comparer directement les mesures. Liu et al. a étudié 30 sujets sains (non atteint de glaucome) dans un laboratoire de sommeil pour essayer de trouver une relation entre la PIO et le signal TF (21). La PIO a été mesurée toutes les 2 heures avec un tonomètre à air dans un œil sélectionné au hasard dans la position habituelle du corps pendant l'éveil ou le sommeil, tandis que l'autre œil était surveillé avec le TF. En simplifiant la courbe avec le modèle cosinor, le pic survenait à 4h11 pour le tonomètre et à 4h44 pour le TF ( $p = 0,256$ ). Bien que moment du pic n'était pas significativement différent entre les 2 méthodes, il n'y avait pas de corrélation mathématique entre la courbe Triggerfish et la courbe de tonométrie. On ne pouvait donc pas calculer mathématiquement par une fonction la PIO en mmHg à partir du signal en mVeq.

D'autres études sont nécessaires pour élucider la relation complexe entre le signal Triggerfish et la tonométrie.

## **Valeurs normales et physiologie de l'augmentation de la pression intra oculaire**

La pression intra oculaire dépend de la présence dans l'œil de l'humeur aqueuse. Leydhecker a montré dès 1958 sur 10 000 sujets sains la courbe de distribution de la pression intra oculaire au sein de la population (61). D'autres grandes études ont permis de préciser cette répartition, en montrant également une surreprésentation de pressions élevées, principalement chez les individus de plus de 40 ans (62) (figure 6). La pression intra oculaire moyenne se situe entre 15 et 16 mmHg avec une déviation standard de 2,5 mmHg. On définit ainsi classiquement de pression intra oculaire normale représentant la moyenne plus ou moins 2 déviations standard, soit comprise entre 9 et 21 mmHg. Les tissus des voies d'élimination de l'humeur aqueuse présentent une certaine résistance physiologique à l'écoulement de celle-ci. La sécrétion de l'humeur aqueuse est indépendante de la PIO, qui s'élève donc, et augmente l'excrétion de l'humeur aqueuse atteignant le seuil permettant d'égaliser production et

évacuation. Lorsque la résistance au passage de l'humeur aqueuse augmente, l'équilibre est alors déplacé jusqu'à un autre état d'équilibre avec une PIO plus élevée. La plupart des études ne tiennent pas pour responsable l'augmentation de la sécrétion aqueuse chez les patients présentant une hypertonie oculaire (63). Les modifications structurales et fonctionnelles des voies d'excrétion sont nombreuses chez les patients hypertones ou glaucomateux, rendant préférentielle l'hypothèse d'une augmentation de résistance à l'écoulement du trabéculum juxta canaliculaire ou du mur interne du canal de Schlemm (64,65).



*Figure 6 : Distribution de la PIO dans une population de 5 220 yeux de sujets sains (Framingham Eye Study).(62)*

### Hypertonie oculaire et glaucome

L'hypertonie oculaire a été retrouvée comme un facteur de risque majeur d'apparition et d'évolution du glaucome. En effet, à notre connaissance, toutes les études épidémiologiques publiées ont retrouvé une association forte et significative entre hypertonie oculaire et glaucome que ce soit en prenant 21 mmHg comme valeur seuil (66,67), ou encore en considérant l'incidence de glaucome par point de mmHg supplémentaire (67), ou en prenant en compte la pression intraoculaire moyenne observée dans la population analysée (69,70).

Il est le seul élément accessible aux traitements médicaux ou chirurgicaux (71).

Le seuil critique de la pression intra oculaire, qui est en définitive représenté par la valeur pressionnelle s'accompagnant d'une dégradation du champ visuel et d'une altération des

fibres du nerf optique, est en réalité extrêmement variable d'un sujet à l'autre et chez la même personne au cours de la vie. C'est pourquoi il n'existe pas de valeur seuil pathologique de pression intra oculaire, mais une pression intra oculaire inadaptée pour un sujet, au-delà de laquelle il surviendra une apoptose des fibres nerveuses rétiniennes pathologique supérieure à la perte moyenne physiologique (estimée à environ 4 000 fibres par an). Il existe d'autres facteurs de risque entraînant une vulnérabilité du nerf optique : l'âge, l'origine ethnique (sujets mélanodermes), la myopie forte, les antécédents familiaux de glaucome. L'étude OHTS a ensuite montré qu'une cornée fine et qu'une excavation papillaire avec rapport cup/disc supérieur à 0,4 étaient également des facteurs de risque (72). La correction de ces facteurs est par définition impossible.

### ***Glaucomes Primitifs à Angles Ouverts***

L'European Glaucoma Society (EGS) définit les glaucomes primitifs à angle ouvert comme « des neuropathies optiques chroniques progressives qui ont comme particularité commune des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes en l'absence d'autre maladie oculaire ou de pathologie congénitale. Des pertes progressives des cellules ganglionnaires rétiniennes et du champ visuel sont associées à ces modifications » (73).

L'étiologie des glaucomes primitifs à angles ouverts reste inconnue. Le mécanisme physiopathologique actuel serait une déformation de la lame criblée causée par des niveaux de PIO qui ne sont pas tolérés par l'œil. Cela pourrait conduire à des altérations axonales conduisant à l'apoptose des cellules ganglionnaires de la rétine. Une part importante des glaucomes primitifs à angle ouvert survient chez des patients ayant une pression intra oculaire dans les limites de la normale. L'augmentation de la pression intra oculaire est due à la résistance à l'excrétion d'humeur aqueuse via l'angle irido-cornéen, et plus spécifiquement à travers le trabéculum.

L'EGS distingue le Glaucome primitif à Angle Ouvert / Glaucome à Pression Élevée (GPAO/GPE) du Glaucome Primitif à Angle Ouvert / Glaucome à Pression Normale (GPAO/GPN).

## **Glaucome Primitif à Angle Ouvert / Glaucome à Pression Élevée (GPAO/GPE)**

Le risque de développer un glaucome augmente avec le niveau de pression intra oculaire. Comme évoqué, il n'existe pas véritablement de seuil de PIO pour qu'un glaucome se développe. Il est avancé que les facteurs de risque autres que la PIO ont une importance relativement plus grande quand la neuropathie optique glaucomateuse survient alors que le patient présente des niveaux de pression statistiquement « normales ». Les Glaucomes Primitifs à Angles Ouverts ont été arbitrairement divisés en maladie à pression élevée et à pression normale afin de refléter cette réalité. Ces deux entités peuvent en fait représenter une seule et même neuropathie optique mais avec un nerf optique qui a une sensibilité différente à la PIO.

Le GPAO/GPE débute chez l'adulte jeune. Il reste asymptomatique jusqu'à une perte avancée du champ visuel. La PIO est élevée sans traitement. Il existe une atteinte de la tête du nerf optique, qui présente des altérations glaucomateuses acquise caractéristiques et/ou des changements au niveau de la couche des fibres nerveuses rétiniennes. Cliniquement, cette atteinte se traduit par une excavation papillaire à l'examen du fond d'œil et une altération spécifique du champ visuel correspondant aux altérations des fibres optiques composant le nerf optique (3). La gonioscopie, indispensable pour caractériser un glaucome dit « à angle ouvert », met en évidence un angle irido-cornéen ouvert, non fermable, sans goniodysgénésie.

## **Glaucome Primitif à Angle Ouvert/Glaucome à Pression Normale (GPAO/GPN)**

Le mécanisme de progression du glaucome à pression normale ne reste pas complètement élucidé (74). Ce glaucome est défini comme une neuropathie optique ayant les mêmes caractéristiques d'un GPAO/GPE mais dont toutes les mesures de PIO sur 24 heures sont inférieures à 21 mmHg, en tenant compte de l'incidence de la pachymétrie cornéenne. La Collaborative Normal-Tension Study (CNTGS) a trouvé qu'abaisser la PIO d'au moins 30 % réduisait le taux de progression du champ visuel de 35 à 12 % (75), confirmant ainsi le rôle évident de la PIO dans la maladie. Il se développe à partir de l'âge de 35 ans.

On relèvera une PIO toujours normale sans traitement, sur la courbe diurne ou courbe des 24 heures de mesure de la PIO. Il reste asymptomatique jusqu'à une altération avancée du champ visuel.

Les atteintes de la tête du nerf optique sont typiques du glaucome. On retrouve volontiers des hémorragies du disque optique par rapport au GPAO/GPE. Les déficits du champ visuel sont typiques du glaucome, mais plus souvent localisés que diffus, plus profonds et plus volontiers para centraux. La gonioscopie est identique au GPAO/GPE. L'épaisseur cornéenne centrale peut être plus fine que la normale.

## Matériel et méthode

### *Critères d'inclusion*

Les patients inclus dans notre étude ont été extraits de la base de données de l'étude FishUp. Il s'agissait d'une étude de registre multicentrique incluant des patients glaucomateux traités dont l'objectif était d'évaluer le potentiel des profils TF à prédire la progression du glaucome. Chaque patient a signé un consentement écrit autorisant l'utilisation et la transmission des données au laboratoire Sensimed.

Notre travail s'est intéressé aux patients inclus dans 2 centres ayant participé à ce registre : le CHU d'Amiens Picardie et l'HIA Desgenettes. Il s'agit donc d'un travail rétrospectif mené à partir d'inclusion prospectives.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- patient diagnostiqué par un docteur en médecine spécialisé en ophtalmologie pour un GPAO ou un GPN suivi depuis plus d'un an dans le service où il a été inclus, bénéficiant ou ayant bénéficié d'un traitement médical et/ou chirurgical pour son glaucome
- diagnostics confirmés par un examen gonioscopique confirmant un angle ouvert, une atteinte de la papille, une atteinte du champ visuel correspondant à l'atteinte de la papille retrouvée sur au moins 3 champs visuels consécutifs, une atteinte de la tomographie par cohérence optique du nerf optique, une pachymétrie et une mesure de la pression intraoculaire à air et/ou aplanation,
- âge de 18 ans ou plus
- sujet ayant signé un formulaire de consentement éclairé
- pas plus de 6 dioptries d'équivalent sphérique dans l'œil d'étude
- au moins 3 champs visuels réalisés sur une période d'au moins un an avant l'inclusion (76).

Les champs visuels devaient être évalués par périmétrie statique automatisée. Les algorithmes de mesure de la sensibilité rétinienne utilisés pour notre étude étaient soit le *Swedish interactive threshold algorithm* (SITA) mis au point par Humphrey® pour le glaucome ou le *fiber adapted static testing perimetry* (FAST) de Métrovision®. Ils s'intéressaient aux 24 degrés centraux d'excentricité (de part et d'autre du point de fixation). Pour un même patient inclus, la stratégie était la même pour chaque champ visuel afin qu'ils soient comparables.

Les champs visuels inclus présentaient un taux de faux positifs inférieurs à 15%. Nous n'avons pas tenu compte des valeurs de perte de fixation ni du taux de faux négatifs (77).

### ***Recueil des données :***

Le critère de jugement principal était la recherche d'association entre les paramètres obtenus par le dispositif Sensimed Triggerfish® et la dégradation du champ visuel chez des patients atteints de glaucome à pression normale et de glaucome primitif à angle ouvert.

Pour chaque patient les données ont été recueillies sur leur dossier médical du CHU d'Amiens et de l'HIA Desgenettes.

Pour chaque patient ont été recueillis :

#### **Avant la mise en place du capteur**

- Sexe
- Date de naissance
- Diagnostic (GPAO/GPE ou GPN)
- Kératométrie permettant le choix de la taille du capteur
- Nombre de champs visuels, date des champs visuels, valeur des Déviation Moyennes (MD) définis par la différence entre la sensibilité rétinienne normale pour l'âge et la sensibilité rétinienne du sujet testé mesurée en décibel (dB).
- Sélection de l'œil à monitorer faite selon l'atteinte la plus importante sur le champ visuel sur le critère MD.

#### **Le jour de la mise en place du capteur**

L'enregistrement TF est débuté entre 9h et 13h. Une procédure avant l'installation de TF (sur l'œil à enregistrer uniquement) est réalisée : un examen en lampe à fente avec instillation d'une goutte de fluorescéine éliminant une contre-indication au port de lentille de contact. Une PIO par tonométrie à l'air est mesurée. Puis est installée le dispositif TF et l'enregistrement débute pour une durée de 24 heures. Une larme artificielle est confiée au patient qu'il pourra instiller à la demande en cas de sensation de corps étranger oculaire. Un



numéro à contacter en cas d'urgence est donné au patient. Il lui est expliqué les signes (douleur/baisse d'acuité visuelle) devant l'amener à appeler ou à se présenter aux urgences ophtalmologiques. Il est demandé aux patients d'instiller leur traitement anti glaucomateux habituel, aux horaires habituels. Il est également demandé aux patients de poursuivre leurs activités habituelles, en dehors de la conduite et des sports aquatiques.

### 24 heures après la mise en place du capteur

L'enregistrement s'arrête automatiquement après 24 heures. Le dispositif est retiré, et la lentille est enlevée à l'aide d'une pince. Un examen par lampe à fente est réalisé (œil inclus uniquement) afin de mettre en évidence une éventuelle complication. Une nouvelle mesure de la PIO par air est réalisée. Les données TF sont téléchargées sur l'ordinateur puis extraites et transférées au laboratoire Sensimed.

## *Paramètres Triggerfish*

Les données mesurées par le dispositif ont été lissées par des B-splines. Les paramètres Triggerfish étudiés étaient définis ci-dessous.

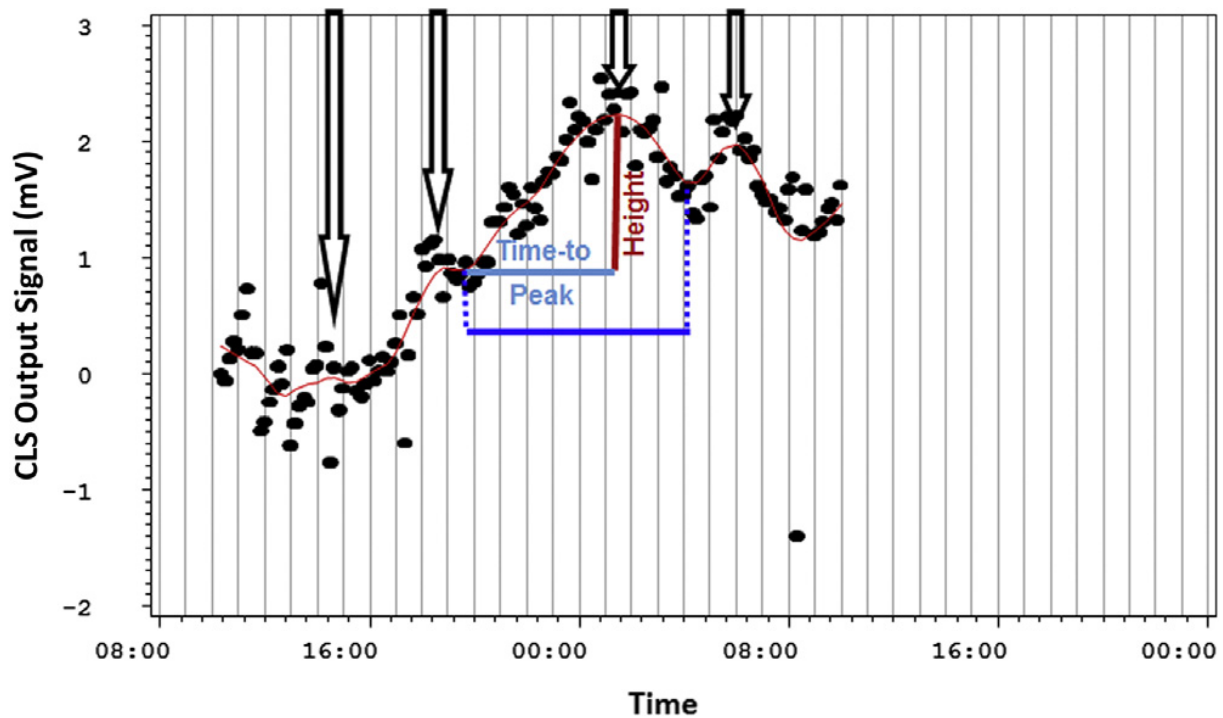
Un pic a été défini comme un point maximum local (flèche blanche sur le schéma) de la courbe lissée par B-splines (ligne rouge sur le schéma) (Figure 7). Le calcul du nombre de pics a été établi de la façon suivante : chaque creux représente le début d'un pic. La différence de puissance du signal entre le sommet du pic et le creux du pic a été appelée la hauteur du pic (« height » sur le schéma) (Figure 7). Le temps écoulé du creux au pic au sommet du pic a été appelé « time to peak ».

Les paramètres suivants issus des mesures du dispositif ont été recueillis (Figure 7) :

1. **Number of large peaks** (pics de hauteur de 90 mV ou plus). Cette distinction différencie les petits pics, qui peuvent être très petits et fréquents, mais d'interprétation clinique délicate, de ceux de grande hauteur qui sont moins susceptibles d'être le résultat d'artefacts.

2. **Mean Peak Ratio** (hauteur moyenne des pics divisée par le « time to peak »). Ce paramètre ne prend pas seulement en compte la hauteur du pic, mais aussi à quelle vitesse il a été atteint. Un Mean Peak Ratio élevé suggère une fluctuation importante qui pourrait être préjudiciable au glaucome.
  
3. **Wake-to-sleep slope** (pente du signal TF modélisée par la régression linéaire de 1 heure avant à 1 heure après le moment où le sujet est allé dormir). Une pente importante suggère que l'augmentation physiologique du signal qui se produit la nuit survenait avec une grande amplitude sur une période plus courte, qui pourrait également être préjudiciable au glaucome.
  
4. **Amplitude.** Il s'agit de l'amplitude de l'oscillation du signal pendant la période testée, c'est-à-dire la valeur maximale du signal moins la valeur minimale divisée par 2.
  
5. **Variability from the mean.** Ce paramètre a été calculé comme la variabilité du signal TF autour de la valeur moyenne de toutes les mesures individualisables sur période

donnée (point sur la courbe) :  $\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n |CLS_{O_i} - CLS_M|$  où n est le nombre de point TF sur la période testée, CLSO<sub>i</sub> est le signal TF observé, et CLSM est la valeur moyenne du signal TF sur la période d'enregistrement. Ce paramètre reflète l'importance de fluctuation du signal TF sur la période testée.



*Figure 7 : Illustration des valeurs (exprimées en millivolts [mV]) fournies par le dispositif Sensimed Triggerfish®. En rouge, la courbe lissée par B spline.*

Pour tous ces critères, nous avons obtenus les valeurs sur la période d'éveil et sur la période de sommeil. Les périodes de sommeil ont été déterminées sur la base de l'arrêt du clignement (identifiées par des pointes d'amplitude courte et élevée affichées par le logiciel) et ont été confirmées à l'aide des heures de sommeil rapportées par les sujets.

Tous ces paramètres ont été décrits et testés et validés dans des études antérieures (7,21,48–50).

### ***Vitesse de progression du glaucome***

La vitesse de progression du glaucome a été calculée à partir des valeurs du MD (déficit moyen) des champs visuels pour chaque patient (76). Nous avons calculé la perte de sensibilité en décibels par an (dB/an) à l'aide de la fonction PENTE du logiciel Excel.

$$b = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2}$$

L'équation de la pente de la droite de régression est la suivante : où x et y sont les moyennes respectivement du MD et des dates des champs visuels en années. Il

s'agit en fait d'une méthode d'évaluation de la progression du champ visuel appelée « analyse de tendance ». Cela consiste à suivre dans le temps la valeur d'un indice global (ici le MD) des examens successifs et de les comparer à un relevé initial de référence. Plusieurs études, portant sur le suivi à long terme de l'évolution du champ visuel de patients glaucomateux, ont montré que la progression se faisait généralement sur ce modèle linéaire (78–80). Le MD, utilisé dans notre étude, est la moyenne exprimée en décibels des déficits des points testés par rapport aux valeurs chez le sujet normal de la même tranche d'âge. Le MD étant une moyenne des déficits, une réduction du MD reflète autant un déficit diffus qu'un déficit localisé. Il est sensible mais peu spécifique, car il est influencé par la transparence des milieux : abaissé en cas de cataracte, amélioré après phacoexérèse (78).

### *Analyses statistiques*

Ils ont ensuite été répartis en 2 groupes selon la pathologie (glaucome primitif à angle ouvert vs. glaucome à pression normale). Les résultats sont présentés sous la forme de moyennes. L'étude statistique a été réalisée à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney. Les corrélations entre la vitesse de dégradation du champ visuel en dB/an et les paramètres Triggerfish ont été évaluées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman. Les tests sont considérés comme statistiquement significatifs lorsque  $p < 0,05$ . Le logiciel GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Mobile, CA, USA) a été utilisé pour la réalisation des figures et l'analyse statistique. Le logiciel Excel a été utilisé pour le calcul de la vitesse de dégradation du champ visuel.

## Résultats

### *Caractéristiques de la population*

Les résultats présentés dans ce travail sont issus des premières inclusions de l'étude FishUp, une étude de registre internationale pour laquelle le CHU d'Amiens Picardie et l'HIA Desgenettes de Lyon étaient des centres investigateurs.

Ces résultats sont basés sur une population de 118 patients volontaires et détaillés dans le tableau 1 : 105 patients atteints de GPAO et 13 patients atteints de GPN. Parmi les GPAO, 65 hommes et 40 femmes ont été inclus, pour 12 hommes et 1 femme parmi les GPN. L'âge moyen des patients était de 70,8 ans pour les GPAO, 68,3 pour les GPN ( $p=0,2966$ ). Les patients du groupe GPAO présentaient une vitesse de progression de leur champ visuel sur le critère MD de  $-0,3173$  dB/an, contre  $-0,04818$  dB/an pour les GPN ( $p=0,2882$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes au niveau de la perte visuelle de départ au début du recueil des champs visuels (GPAO vs GPN ;  $-6,30$  vs  $-7,21$  ;  $p=0,1860$ ). Le nombre de champs visuels était plus élevé dans le groupe GPAO que dans le groupe GPN ( $7,5$  vs  $5,5$  ;  $p=0,0199$ ). La durée de suivi par champ visuels était de  $5,15$  années dans le groupe GPAO et de  $2,72$  années dans le groupe GPN ( $p=0,0176$ ).

<b>Caractéristiques</b>	<b>GPAO</b>	<b>GPN</b>	<b>p</b>
<i>Effectif</i>	105	13	
<i>Age moyen</i>	70,82	68,31	0,2966
<i>Sexe</i>			
<i>Homme</i>	65	12	
<i>Femme</i>	40	1	
<i>Coté</i>			
<i>Droit</i>	49	8	
<i>Gauche</i>	56	5	
<i>PIO initiale (mmHg) moyenne</i>	14,67	13,67	0,3464
<i>PIO finale (mmHg) moyenne</i>	16,49	15	0,1338
<i>Progression moyenne(dB/an)</i>	-0,3173	-0,04818	0,2882
<i>Nombre de champs visuels moyen</i>	7,529	5,545	0,0199
<i>Durée de suivi moyen (années)</i>	5,15	2,72	0,0176
<i>Perte visuelle (MD) de départ (dB)</i>	-6,30	-7,21	0,1860

Tableau 1 : Caractéristiques des populations étudiées

### ***Paramètres Triggerfish issus des mesures***

Les tableaux 2 et 3 décrivent les statistiques des paramètres issus du capteur Sensimed Triggerfish® dans les 2 groupes étudiés. Le tableau 4 compare les valeurs obtenues dans les différents groupes à l'aide du test de Mann-Whitney.

<b>Paramètres TF</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Déviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
----------------------	----------------	------------------	----------------	----------------

<b>Standard</b>				
<i>Number of large peaks</i>				
<i>Diurnes</i>	1,876	1,313	0,0	5,0
<i>Nocturnes</i>	0,6571	0,8184	0,0	4,0
<i>Mean Peak Ratio</i>				
<i>Diurnes</i>	62,19	26,17	21,6	207,9
<i>Nocturnes</i>	58,26	30,73	12,8	176,6
<i>Wake To Sleep Slope</i>	53,66	53,0	-55,0	195,6
<i>Amplitude de la courbe (mV)</i>	167,2	72,79	8,9	408,5
<i>Variability from mean</i>				
<i>Diurnes</i>	95,65	42,91	19,2	212,5
<i>Nocturnes</i>	44,68	22,46	17,2	136,7

*Tableau 2 : Paramètres Sensimed Triggerfish® en cas de GPAO à pression élevée traité*

<i>Paramètres TF</i>	<b>Moyenne</b>	<b>Déviation Standard</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>Number of large peaks</i>				
<i>Diurnes</i>	2,2	2,0	0,0	7,0
<i>Nocturnes</i>	0,2	0,4	0,0	1,0
<i>Mean Peak Ratio</i>				
<i>Diurnes</i>	57,4	26,4	11,7	111,0
<i>Nocturnes</i>	51,4	34,3	4,3	114,1
<i>Wake To Sleep Slope</i>	48,82	41,26	-20,0	109,2
<i>Amplitude de la courbe (mV)</i>	143,0	46,6	61,4	239,2
<i>Variability from mean</i>				
<i>Diurnes</i>	83,6	38,4	46,4	174,5
<i>Nocturnes</i>	30,8	11,8	17,1	60,0

*Tableau 3 : Paramètres Sensimed Triggerfish® en cas de GPN traité*

<b>Paramètres TF</b>	<b>Valeur de p</b>
<i>Number of large peaks</i>	
<i>Diurnes</i>	0,7280
<i>Nocturnes</i>	0,0712
<i>Mean Peak Ratio</i>	
<i>Diurnes</i>	0,9205
<i>Nocturnes</i>	0,3917
<i>Wake To Sleep Slope</i>	0,8238
<i>Amplitude de la courbe (mV)</i>	0,1818
<i>Variability from mean</i>	
<i>Diurnes</i>	0,2718
<i>Nocturnes</i>	0,0179

**Tableau 4 :** Test de Mann-Whitney entre GPAO à pression élevée et GPN. Un  $p < 0,05$  montre une différence entre les 2 groupes.

La « Variability From Mean » nocturne était plus élevée chez les patients atteints de GPAO (n=44,68) que chez les patients atteints de GPN (n= 30,8) de façon significative ( $p=0,0179$ ).

### ***Corrélation entre la vitesse de progression du glaucome et les paramètres Triggerfish recensés***

Il existait une corrélation négative entre vitesse de progression du GPAO et « Variability from Mean » nocturne ( $r = -0,2299$ , CI : -0,4276 to -0,01124,  $p=0,0343$ ) et une corrélation négative entre vitesse de progression du GPAO et « Number of large Peaks » nocturnes ( $r = -0,2599$ , CI : -0,4492 to -0,04841,  $p= 0,0139$ ) (Tableau 5 et Figure 9). Aucun paramètre TF n'était corrélé avec la vitesse de progression du glaucome à pression normale (Tableau 6).

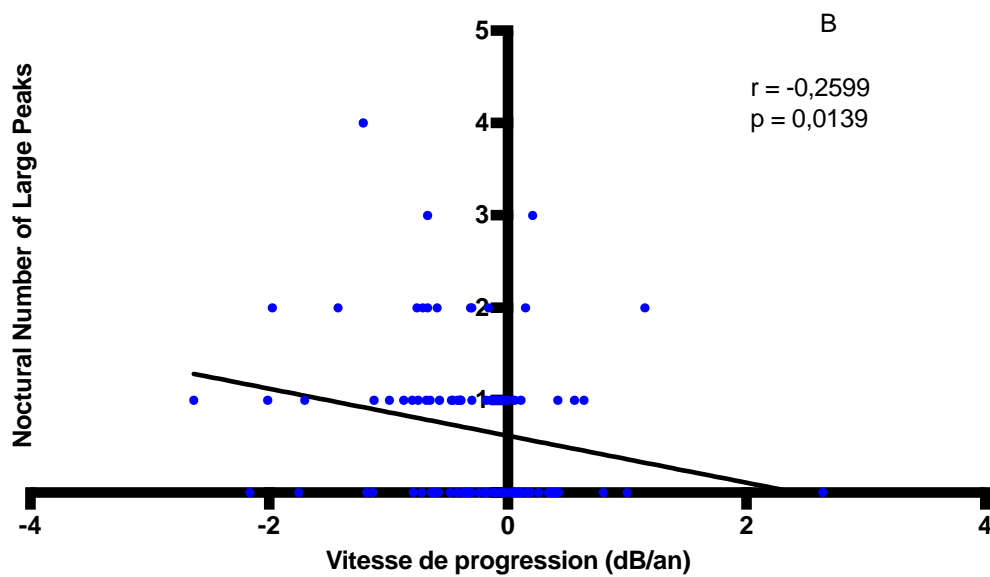
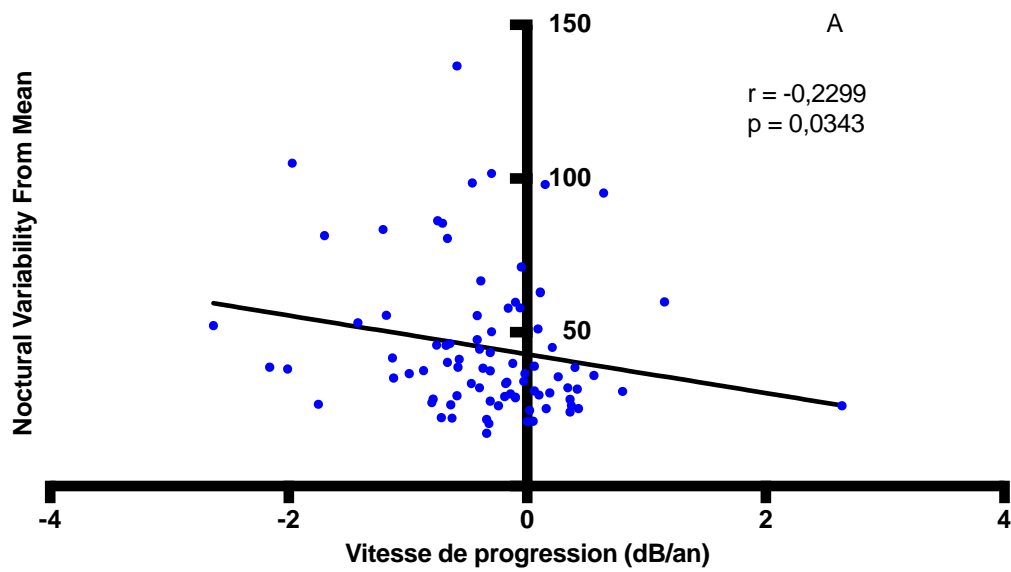


<i>Paramètre</i>	<b>Coefficient</b>	<b>Intervalle de confiance 95%</b>	<b>p</b>
<i>Number of large peaks</i>			
<i>Nocturnes</i>	-0,2599	-0,4492 to -0,04841	<b>0,0139</b>
<i>Diurnes</i>	0,01777	-0,1972 to 0,2311	0,8687
<i>Mean Peak Ratio</i>			
<i>Nocturnes</i>	-0,1044	-0,3176 to 0,1189	0,3446
<i>Diurnes</i>	-0,1673	-0,3683 to 0,04872	0,1172
<i>Wake To Sleep Slope</i>	0,03714	-0,1836 to 0,2543	0,7357
<i>Amplitude de la courbe (mV)</i>	0,1776	-0,03808 to 0,3775	0,0959
<i>Variability from mean</i>			
<i>Nocturnes</i>	-0,2299	-0,4276 to -0,01124	<b>0,0343</b>
<i>Diurnes</i>	0,128	-0,08863 to 0,3331	0,2318

*Tableau 5 : Corrélations entre les paramètres TF et la vitesse de progression du glaucome pour le groupe GPAO/GPE*

<i>Paramètre</i>	<b>Coefficient</b>	<b>Intervalle de confiance 95%</b>	<b>p</b>
<i>Number of large peaks</i>			
<i>Nocturnes</i>	0	-0,6128 to 0,6128	>0,9999
<i>Diurnes</i>	-0,07391	-0,657 to 0,5645	0,8305
<i>Mean Peak Ratio</i>			
<i>Nocturnes</i>	-0,1002	-0,6718 to 0,5461	0,7695
<i>Diurnes</i>	0,01818	-0,6013 to 0,6241	0,9673
<i>Wake To Sleep Slope</i>	0,1731	-0,4919 to 0,7106	0,6084
<i>Amplitude de la courbe (mV)</i>	-0,1182	-0,6816 to 0,5333	0,7345
<i>Variability from mean</i>			
<i>Nocturnes</i>	-0,2642	-0,7548 to 0,4159	0,4292
<i>Diurnes</i>	0,1091	-0,5398 to 0,6767	0,7545

*Tableau 6 : Corrélations entre les paramètres TF et la vitesse de progression du glaucome pour le groupe GPAO/GPN*



*Figure 9 : Corrélation entre la vitesse de progression du champ visuel et la « Variability from Mean » nocturne (A), et le « Number of Large Peaks » nocturne (B) dans le GPAO/GPE*

## Discussion

### *Intérêt de l'étude et résultats principaux*

Le but de notre étude était avant tout d'étudier les effets de la fluctuation de la PIO sur 24 heures chez des patients glaucomateux. Le choix de l'outil de mesure pour ce travail s'est porté vers un dispositif novateur permettant d'obtenir des données nocturnes faisant défaut en clinique :

des fluctuations à des intervalles rapprochés sans être perturbés par l'activité physique (81) ou le sommeil (82).

Le dispositif Sensimed Triggerfish a fait l'objet de publications nombreuses et récentes concernant son efficacité à mesurer des fluctuations sur 24 heures en rapport avec la PIO, sa reproductibilité et sa tolérance.

Concernant l'efficacité, il a été montré une **bonne corrélation entre les mesures obtenues par le dispositif Sensimed Triggerfish pour un œil et celles en mmHg pour l'œil controlatéral** (50). Il a cependant été remarqué que les mesures issues de la lentille avaient tendances à être plus élevées après 24h de pose qu'au départ en valeur absolue en mV, alors que la PIO en mmHg était stable (83). **Aptel et al. précisent en outre que les fluctuations du signal TF ne peuvent pas être utilisées pour estimer les fluctuations de la PIO stricto sensu**, car la relation entre les unités relatives (en mV) et celles de la PIO (en mmHg) est probablement non-linéaire (84).

**La reproductibilité des courbes a été montrée chez des sujets glaucomateux** en comparant les mesures effectuées chez un même sujet par la lentille à 1 semaine d'intervalle (48). Cette reproductibilité a été utilisée par certains auteurs pour **juger de l'efficacité thérapeutique de leurs traitements** (83,85–89).

Sur le plan de la tolérance, les études réalisées sur le sujet n'ont pas montré d'intolérance subjective ou objective importante et confirment l'innocuité du dispositif (48,49,90,91).

Nous avons montré que certains paramètres issus des courbes obtenues à l'aide d'un capteur Sensimed Triggerfish® étaient associés à une progression plus rapide du glaucome. Ce

résultat pourrait avoir un intérêt dans la gestion du traitement du patient, il serait pertinent d'analyser si ces critères sont prédictifs d'une aggravation ou simplement associés à celle-ci.

Dans le 1<sup>er</sup> cas, cela conduirait à l'optimisation du traitement avant une dégradation du champ visuel. Dans le second cas, ces critères pourraient être d'une grande utilité chez les patients ayant des difficultés à réaliser leurs champs visuels.

Notre étude suggère **une corrélation négative entre le « Number of Large Peaks » nocturnes et la vitesse de progression du glaucome primitif à angle ouvert** (le MD se négativant). Plus le nombre de pics larges la nuit était important, plus le glaucome avait progressé rapidement. Ceci suggère que des fluctuations biomécaniques très brèves en durée mais importantes en valeur absolue ont un effet délétère sur le nerf optique. Parallèlement, l'effet délétère des fluctuations de la PIO a été rapporté par Asrani et al. (6) sur les données de la PIO diurne. Cela pointe l'intérêt d'un enregistrement de 24h et nocturne plus particulièrement.

Nous avons également constaté **une corrélation négative entre la « Variability From Mean » nocturne et vitesse de progression du glaucome primitif à angle ouvert**. Une fluctuation importante des valeurs pendant la nuit autour de sa valeur moyenne serait également néfaste pour le nerf optique.

Ceci met en exergue des évènements nocturnes non contrôlés par le traitement hypotonisant chez le glaucomeux et associés à la progression de la maladie. Ainsi certains ophtalmologistes indiquent la lentille pour évaluer l'efficacité, particulièrement nocturne, du traitement prescrit.

Aucune corrélation statistiquement significative entre les paramètres Triggerfish et la progression du glaucome à pression normale n'a pu être mise en évidence. L'effectif restreint du groupe GPN ne nous permet pas de conclure.

La « Variability From Mean » nocturne était plus importante en cas de glaucome primitif à angle ouvert avec pression intra oculaire élevée qu'en cas de glaucome à pression normale. Là encore, l'effectif restreint ne nous permet pas de conclure. Bien que non significative, la vitesse de progression du glaucome semblait plus élevée dans notre étude dans le groupe GPAO/GPE que dans le groupe GPN.

Il n'a pas été observé d'évènement indésirable majeur dû au port du dispositif tant au niveau oculaire qu'au niveau général, malgré un équipement assez impressionnant (Figure 8). L'examen clinique après retrait de la lentille ne retrouvait principalement que quelques cas sporadiques de kératite ponctuée superficielle.



*Figure 8 : Photographies du dispositif complet porté par un patient.  
HIA Desgenettes de Lyon – Service d'Ophtalmologie, Pr C Dot*

## ***Comparaison aux données de la littérature***

**Études en faveur d'une association entre la fluctuation de la PIO sur 24 heures et la progression du glaucome**

Il existe des études montrant que la fluctuation de la PIO sur 24 heures est un facteur indépendant de progression du glaucome, allant dans le même sens que notre étude concernant les résultats obtenus pour le groupe GPAO/GPE.

David et al. (8) ont montré une fluctuation de 5,0 mmHg sur des courbes de PIO diurnes chez des sujets sains contre 5,8 mmHg chez des patients atteints de GPAO/GPE, sur un échantillon de 690 courbes recrutées de façon consécutives. La différence entre les 2 groupes était statistiquement significative.

Tajunisah et al. (9) a ont comparé la fluctuation de la PIO entre des sujets suspectés de présenter un glaucome (GPAO/GPE, GPN, une hypertonie oculaire ou une excavation papillaire) à celle de sujets sains de façon prospective. L'amplitude moyenne de la variance de la PIO était de 6mmHg dans le groupe « glaucome suspecté » et de 4 mmHg dans le groupe contrôle.

Asrani et al. (6) ont réalisé une étude prospective de 105 yeux en utilisant des tests de mesure de la PIO à domicile, et ont rapporté que la fluctuation de PIO diurne était un facteur de risque significatif de progression du glaucome. Cependant, cette étude utilisait une auto mesure ambulatoire par le patient, ce qui peut rendre les valeurs pressionnelles non fiables (92).

Bergea et al. (10) ont étudié l'effet à long terme de la trabéculoplastie au laser par rapport à un traitement par pilocarpine en collyre chez 76 patients ayant eu un glaucome primitif à angle ouvert nouvellement diagnostiqué. Ils ont recueilli 12 courbes de PIO diurnes pour chaque patient sur une période de 24 mois et ont évalué la valeur prédictive de 6 paramètres liés à la PIO sur la progression du glaucome. Ils ont démontré une moindre progression du glaucome chez les patients ayant une faible fluctuation diurne de la PIO. Cependant ils n'ont pas ajusté sur plusieurs facteurs de confusion potentiels tels que la PIO moyenne de départ.

Choi et al. (11) ont étudié de façon rétrospective l'effet de la fluctuation sur 24 heures chez 113 patients souffrant de glaucome à pression normale. Les mesures de PIO ont été prises toutes les 2 heures à l'hôpital. Ils ont montré que la fluctuation de la PIO était associée à une progression du glaucome tant sur la structure (atteinte du nerf optique en OCT) que sur la fonction (atteinte du champ visuel). Cette étude était intéressante car aucun des patients

n'avait pris de traitement anti glaucomateux avant ni pendant l'étude, n'induisant pas de biais de confusion.

Collaer et al. (12) ont évalué l'utilité de la courbe de la PIO horaire diurne (mesure à chaque heure de 7h à 15 heures) chez des patients ayant une PIO visiblement contrôlée mais ayant un glaucome qui progresse. Sur 93 patients, 53 étaient des yeux atteints de GPN, 28 étaient des yeux atteints de GPAO/GPE et 12 étaient des yeux ayant un glaucome suspecté. Ils ont montré qu'il existait une corrélation négative entre l'amplitude de la valeur de la PIO diurne et la progression du glaucome chez des patients traités ayant un glaucome à pression normale. Ils n'ont pas montré de corrélation statistiquement significative dans leurs 2 autres groupes, probablement en raison des effectifs moindres.

Tojo et al. (13) a ont comparé la fluctuation de la PIO entre des sujets atteints de GPN et des sujets sains. Il a montré que la fluctuation en termes d'amplitude était plus importante chez les sujets atteints de GPN que chez les sujets sains à l'aide de la lentille Sensimed Triggerfish®. Il a conclu que cette fluctuation pouvait être une des causes de la dégradation du champ visuel chez les sujets atteints de GPN.

De Moraes et al. (7) a ont montré que certains paramètres issus du dispositif Sensimed Triggerfish® pouvaient être la signature différenciant des sujets atteints de glaucomes progressant lentement ou rapidement. Ils ont obtenu des mesures Sensimed Triggerfish® et des champs visuels chez 40 sujets glaucomateux. A l'aide de modèles linéaires à effet mixtes, le paramètre « nocturnal mean peak ratio » était le plus fortement associé avec la progression du glaucome. Pour chaque « diurnal large peak », la vitesse de progression était augmentée de -0,14 dB/an ; pour chaque augmentation de 10 unités de « nocturnal mean peak ratio », la vitesse de progression était augmentée de -0,20 dB/an ; et pour chaque augmentation de 10 unités de « Wake to sleep slope », la progression était majorée de -0,03 dB/an. Ces paramètres avaient une meilleure association avec la progression du glaucome que la tonométrie à aplanation mesurée plusieurs fois par an lors de consultations. Une partie des résultats de cette étude va dans le même sens que les résultats de notre étude : le paramètre « Nocturnal Mean Peak Ratio » était le plus fortement corrélé à la progression du glaucome. Il s'agit d'un paramètre concernant la fluctuation durant la nuit, comme les 2 paramètres de notre étude également corrélés avec la progression du champ visuel, le « Number of Large peaks » nocturne et la « Variability from mean » nocturne. Mais cette étude était limitée par un faible

nombre de sujets (40 sujets), des critères d'inclusion et d'exclusion stricts, et par son côté mono centrique. Ils se sont notamment contentés d'inclure des patients ayant toujours eu une PIO inférieure à 20mmHg pendant la période de mesure des champs visuels et/ou avec une moyenne de PIO sur cette période de 16mmHg ou moins pour être sûr que les patients inclus soient bien contrôlés d'un point de vue tensionnel. Notre étude ne présentait pas de critères si stricts, ce qui a pour conséquence une meilleure applicabilité des résultats en pratique courante.

### Études en défaveur d'une association entre la fluctuation de la PIO sur 24 heures et la progression du glaucome

Cependant, plusieurs articles vont à l'encontre d'un rôle de la fluctuation de la PIO sur 24 heures sur la progression du glaucome.

Sung et al. (15) ont étudié dans cette étude s'intéressant au GPN entre autres la relation entre la fluctuation de la PIO sur 24 heures et la progression du champ visuel. Sur les 101 yeux étudiés, ils n'ont pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre ces 2 éléments, alors que certains autres facteurs étaient associés à la dégradation du champ visuel. Cette étude, bien que rétrospective, va dans le même sens que la nôtre pour le groupe GPN.

Wang et al. (16) ont comparé la fluctuation de la PIO sur 24 heures chez des sujets atteints de GPAO/GPE non traités d'un côté, avec l'œil controlatéral non atteint de GPAO/GPE. Sur 22 sujets étudiés, ils n'ont pas mis en évidence de différence de fluctuation de la PIO entre les 2 groupes.

Jonas et al. (17) ont réalisé une étude rétrospective sur 855 yeux chez des patients traités pour GPAO/GPE, GPN, ou ayant une HTO. Ils ont cherché à mettre en évidence l'association entre les paramètres issus de 5 mesures de la PIO sur 24 heures avec la progression du glaucome chez les patients glaucomateux, ou avec la conversion de l'hypertonie en glaucome chez des patients présentant une hypertonie oculaire, après un suivi moyen de 56 mois. Ils ont conclu que la valeur absolue de la PIO en elle-même avait un effet plus important que la fluctuation de la PIO sur la progression du glaucome. Cette étude était limitée par son design



(rétrospectif) et par la présence de différents traitements anti glaucomateux avec des effets variables sur la fluctuation de la PIO.

Bengtsson et Heijl (18) ont suivi des patients présentant une hypertonie oculaire à l'aide de 3 mesures de la PIO par visite (8h, 11h30 et 15h30), au rythme d'une visite tous les 3 mois pendant 10 ans ou jusqu'à ce que l'hypertonie oculaire ne devienne un glaucome. Ils ont recherché une association entre le risque de conversion de l'hypertonie en glaucome et 3 paramètres issus des 3 mesures de la PIO : la moyenne des 3 mesures ; une mesure au hasard parmi les 3 ; et la mesure parmi les 3 la plus élevée. Ils ont fait la moyenne sur la période de suivi pour chacun des 3 paramètres. Chaque paramètre était associé à un risque de conversion en glaucome mais aucun n'était supérieur à l'autre. Cette étude n'était donc pas en faveur d'un rôle indépendant de la fluctuation de la PIO sur la conversion d'une hypertonie en glaucome. Cette étude était limitée par le faible nombre de mesure de la PIO par visite.

Singh et al. (19) émettent l'hypothèse que les auteurs se trompent sur la méthode pour évaluer la fluctuation de la PIO. Il explique que si on considère 2 patients, l'un avec une PIO qui varie de 30 à 32 mmHg et l'autre avec une PIO de 10 à 12 mmHg, ils auront la même valeur absolue d'amplitude mais le deuxième a en fait un pourcentage de fluctuation de la PIO plus important que le premier par rapport à la moyenne. Il est possible que le risque lié à l'élévation de la PIO au-dessus de la moyenne soit dû au pourcentage de changement plutôt qu'au changement absolu. Dans ce cas, le pourcentage de fluctuation de la PIO serait une meilleure mesure du risque que la valeur absolue de fluctuation de PIO. Certaines études utilisent la déviation standard par rapport à la moyenne comme mesure de la fluctuation et pourraient sous-estimer le risque de progression pour des PIO basses et sur estimer le risque pour des PIO élevées. Le critère « Amplitude » de notre étude serait alors concerné par cette limite car l'hypothèse de Singh peut tout aussi bien s'appliquer au dispositif Sensimed Triggerfish®. Cela viendrait également invalider l'étude de Tojo (13).

La différence entre toutes ces études peut s'expliquer par un design différent, une définition de la fluctuation différente, une analyse différente des données ou encore des populations différentes.

Il n'existe pas d'étude à ce jour évaluant de façon prospective la fluctuation de la PIO sur 24 heures et la progression du glaucome.

## ***Quelle adaptation du traitement en pratique quotidienne pourrions-nous tirer de notre étude ?***

L'effet des médicaments topiques contre le glaucome sur le profil de la PIO sur 24 heures est là encore l'objet une source de controverse.

### **Traitement médicamenteux**

#### ***Prostaglandines***

Les prostaglandines administrées soit le matin ou le soir ont montré avoir un effet significatif sur la réduction de la PIO tout au long des 24 heures. Il s'agit actuellement du traitement médical de première intention dans le glaucome, notamment depuis l'avènement des formes non conservées, limitant leurs effets indésirables (93).

Leur action hypotonisante est constaté 4 heures après l'instillation. Son pic d'efficacité survient après 8 heures. Sa durée d'action est de 24 heures. Sa posologie est de 1 goutte par jour.

Néanmoins, une méta-analyse chez 386 patients a démontré que l'efficacité nocturne du latanoprost était significativement inférieure à son efficacité diurne ( $p = 0,031$ ) (94). Une étude réalisée par Alm et Stjernschantz (95) a montré que le latanoprost 0,005% administré le soir permet une diminution plus importante de la PIO pendant 24 heures que le latanoprost administré le matin.

**Ces données incitent à décaler la prise des prostaglandines le soir chez des patients dépistés par le dispositif Sensimed Triggerfish.**

#### ***Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique***

En revanche, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) par voie topique peuvent être la seule classe de médicaments présentant une meilleure efficacité la nuit que le jour (94).

Leur action est effective 1h après l'instillation et dure environ 8h. La posologie est d'une goutte toutes les 12 heures, voire toutes les 8 heures selon la molécule.

Le dorzolamide était le seul traitement topique montrant une meilleure efficacité au cours de la nuit (réduction de 20 à 23% de la PIO) que pendant la journée (réduction de la PIO de 14 à 18%). Cette même étude montre que les bêta bloquants ont une efficacité réelle, bien que faible, sur la PIO nocturne. Ceci peut s'expliquer par la diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse nocturne.

Une publication de Liu et al. montre que chez des patients déjà traités par latanoprost, l'ajout d'un traitement par brinzolamide était le seul qui permettait de diminuer la PIO nocturne, contrairement à l'ajout de timolol (96).

**Ces résultats suggèrent une qu'une couverture par un IAC pourrait diminuer les fluctuations de la PIO nocturne.**

### *Bêta bloquants*

Deux études réalisées en laboratoire de sommeil menées par Liu et al. (96,97) utilisant une autre méthodologie et mesurant la PIO avec un tonomètre à air ont signalé un effet d'abaissement quasi inexistant de la PIO nocturne avec le timolol, en accord avec l'étude de Stewart déjà citée (94).

### *Agonistes des alpha 2 adrénergiques*

Enfin, la brimonidine administrée deux ou trois fois par jour a toujours montré une efficacité moindre tard l'après-midi et pendant la nuit (98,99).

### *Traitements lasers et chirurgicaux*

Il existe peu de recherches sur les effets des traitements par laser et chirurgie de filtration sur le rythme circadien de la PIO.

Dans une étude de Lee et al. (100) il n'y a pas eu de réduction significative de la moyenne, du pic ou de la fluctuation de la PIO aux heures de bureau après trabéculoplastie au laser sur les

28 yeux traités chez 18 patients atteints de glaucome. Cependant, une réduction significative de la PIO nocturne a été observée après trabéculoplastie au laser (101) sur les 26 yeux traités chez 13 patients dans une autre étude. Ces auteurs ont rapporté qu'après washout approprié, aucun œil n'a bénéficié d'une réduction de la PIO diurne de 20% ou plus après laser. Néanmoins, le traitement a entraîné une diminution significative de la fluctuation sur 24 h de la PIO.

**En ce qui concerne la chirurgie filtrante, Konstas et al. (102) ont montré qu'une chirurgie filtrante réussie permettait un aplatissement de la courbe de PIO nocturne plus important par rapport à un traitement médical satisfaisant.** Dans cette étude observationnelle prospective, ils ont comparé 30 patients atteints de glaucome à angle ouvert avancés traités avec succès par trabéculectomie et 30 patients considérés comme bien contrôlés par un traitement médical maximal. Ils ont établi que suite à une trabéculectomie réussie avec mitomycine C, les patients ont obtenu une PIO moyenne inférieure, un pic inférieur et une fluctuation moindre de la PIO sur 24 heures comparée avec les patients bénéficiant du traitement médical. Ces résultats encouragent donc la chirurgie pour « lisser » la PIO chez les patients progressant malgré une PIO apparemment contrôlée.

Récemment, Tojo et al. (85) ont publié les résultats d'une étude comparant la fluctuation de la PIO avant et après chirurgie de la cataracte chez des patients atteints de GPN. Il a montré une **diminution de la fluctuation de la PIO après phacoexérèse** à l'aide de mesures réalisées avec le dispositif TF.

## *Limites de l'étude*

### **Les critères d'inclusion**

La population étudiée incluait des patients GAO ou GPN sans critères d'inclusion ou d'exclusion campimétriques ni pressionnels stricts, ils étaient laissés à la discrétion des investigateurs. Les traitements en cours étaient renseignés cependant l'historique des traitements était lié à l'interrogatoire parfois fluctuant des patients. Cela reflète la pratique clinique de vraie vie. L'applicabilité de nos résultats en pratique quotidienne est donc possible sur un nombre plus large de patients.

### Faible effectif du groupe GPN

Nous avons mis en évidence des résultats statistiquement significatifs pour le GPAO/GPE mais non significatifs pour le GPN. Le nombre de sujets était plus importants dans le groupe GPAO/GPE et probablement insuffisant pour montrer une différence statistique dans le groupe GPN.

### Analyse rétrospective

Bien que nous ayons inclus de façon prospective les données issus des enregistrements Sensimed Triggerfish® pour une étude de registre internationale, notre étude est une analyse rétrospective des critères du relevé de la lentille au regard des données de champ visuels. Elle présente donc les limites inhérentes à ce type d'analyse.

## *Atouts de l'étude*

### Nombre de patients dans le groupe GPAO/GPE

Le nombre de patients inclus dans le groupe GPAO/GPE était conséquent, permettant de tirer des données statistiquement significatives avec un  $p < 0,05$  constituait une force de notre travail.

### Étude de registre prospective

Tous nos patients sont issus d'une étude de registre prospective nous ayant permis de collecter un nombre important de données les concernant. En outre, le nombre de champs visuels était suffisant pour analyser la progression. Le nombre moyen de champs visuels réalisé était de 7,5 pour une durée moyenne de suivi à 5 ans dans le groupe GAO.

### Technologie Sensimed Triggerfish

Même si la lentille ne mesure pas directement la PIO, il paraît admissible qu'elle en représente au moins une extrapolation. Son intérêt est d'apporter **des données nocturnes en position décubitus et de sommeil physiologiques** donc reproductibles de la vraie vie, non rapportées par des courbes de PIO nocturnes qui ont pu être réalisées par certaines équipes.

## *Perspectives*

Les résultats de notre étude suggèrent que le dispositif Sensimed Triggerfish® pourrait permettre d'identifier des « courbes type » de patients GAO à potentiel de progression et des évènements nocturnes mal contrôlés.

Ceci devrait nous inciter à mettre en place une thérapeutique adaptée permettant de diminuer la fluctuation sur 24 heures de la PIO. Les critères significatifs de notre étude étaient constatés pendant la période nocturne. Le but du traitement serait donc de réduire la fluctuation nocturne dans ces cas.

L'efficacité nocturne des traitements hypotonisants varie d'une famille thérapeutique à l'autre. Ainsi, un sujet présentant un mauvais contrôle nocturne dépisté via la lentille pourrait bénéficier d'une optimisation des traitements idéalement vers les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou vers une prostaglandine avec prise le soir, voire d'une chirurgie filtrante.

Sensimed Triggerfish® dispose désormais du marquage CE depuis 2010 et est approuvé par la FDA depuis 2016 témoignant de la reconnaissance par les autorités de la conformité de ce produit. Fin 2018, il a été officiellement approuvé par le ministère de la santé japonais en tant que dispositif médical.

En France, son coût est élevé. Il faut déboursier 1485€ pour 3 lentilles (elles sont vendues par 3), 162€ pour 3 antennes (également vendues par 3), 3350€ pour un enregistreur (utilisable plusieurs fois), 534€ pour le câble de données (utilisable plusieurs fois), 22€ pour le chargeur et 2000€ pour le logiciel.

Aucune cotation par la CCAM n'est actuellement envisagée, le laboratoire n'ayant pas fait de demande dans ce sens, ce qui limite également l'utilisation en pratique quotidienne.

## Conclusion

Plusieurs paramètres issus d'une seule mesure réalisée avec le dispositif Sensimed Triggerfish® sont associés à la dégradation du champ visuel du glaucome primitif à angle ouvert à pression élevée : le « Number of Large peaks » nocturne et la « Variability from mean » nocturne. Ainsi, en présence de ces 2 indicateurs élevés et de courbe « à risque », l'ophtalmologiste pourrait anticiper la dégradation de la maladie sans attendre de la constater sur plusieurs champs visuels successifs, en adaptant le traitement hypotonisant.

Des études à effectifs plus larges doivent également caractériser la reproductibilité du profil dépisté chez un même patient.

Enfin, malgré un marquage CE et un agrément FDA, le dispositif ne bénéficie pas de cotation en France, il n'est donc pas remboursé ce qui en limite drastiquement ses indications actuelles donc son champ d'exploration.



## Bibliographie

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* mars 2006;90(3):262- 7.
2. 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.* nov 2014;121(11):2081- 90.
3. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet Lond Engl.* 22 mai 2004;363(9422):1711- 20.
4. Liu JHK, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* avr 2003;44(4):1586- 90.
5. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* oct 1998;126(4):498- 505.
6. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* avr 2000;9(2):134- 42.
7. De Moraes CG, Jasien JV, Simon-Zoula S, Liebmann JM, Ritch R. Visual Field Change and 24-Hour IOP-Related Profile with a Contact Lens Sensor in Treated Glaucoma Patients. *Ophthalmology.* avr 2016;123(4):744- 53.
8. David R, Zangwill L, Briscoe D, Dagan M, Yagev R, Yassur Y. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol.* mai 1992;76(5):280- 3.
9. Tajunisah I, Reddy SC, Fathilah J. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected glaucoma patients and their outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* déc 2007;245(12):1851- 7.
10. Bergeå B, Bodin L, Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* mai 1999;106(5):997- 1004; discussion 1004-1005.
11. Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho H-S, Lee CH, Kook MS. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* janv 2007;48(1):104- 11.

12. Collaer N, Zeyen T, Caprioli J. Sequential Office Pressure Measurements in the Management of Glaucoma. *J Glaucoma*. juin 2005;14(3):196.
13. Tojo N, Abe S, Ishida M, Yagou T, Hayashi A. The Fluctuation of Intraocular Pressure Measured by a Contact Lens Sensor in Normal-Tension Glaucoma Patients and Nonglaucoma Subjects: *J Glaucoma*. mars 2017;26(3):195- 200.
14. Bron A, Chaine G, Villain M, Colin J, Nordmann J-P, Renard J-P, et al. [Risk factors for primary open-angle glaucoma]. *J Fr Ophtalmol*. avr 2008;31(4):435- 44.
15. Sung KR, Lee S, Park SB, Choi J, Kim ST, Yun S-C, et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. nov 2009;50(11):5266- 74.
16. Wang NL, Friedman DS, Zhou Q, Guo L, Zhu D, Peng Y, et al. A population-based assessment of 24-hour intraocular pressure among subjects with primary open-angle glaucoma: the handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 3 oct 2011;52(11):7817- 21.
17. Jonas JB, Budde WM, Stroux A, Oberacher-Velten IM, Jünemann A. Diurnal intraocular pressure profiles and progression of chronic open-angle glaucoma. *Eye Lond Engl*. juill 2007;21(7):948- 51.
18. Bengtsson B, Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. juin 2005;243(6):513- 8.
19. Singh K, Sit AJ. Intraocular pressure variability and glaucoma risk: complex and controversial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. août 2011;129(8):1080- 1.
20. 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*. sept 2004;45(9):3113- 7.
21. Liu JHK, Mansouri K, Weinreb RN. Estimation of 24-Hour Intraocular Pressure Peak Timing and Variation Using a Contact Lens Sensor. Anderson MG, éditeur. *PLOS ONE*. 15 juin 2015;10(6):e0129529.
22. De Moraes CG, Mansouri K, Liebmann JM, Ritch R, Triggerfish Consortium. Association Between 24-Hour Intraocular Pressure Monitored With Contact Lens Sensor and Visual Field Progression in Older Adults With Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 1 juill 2018;136(7):779- 85.
23. Hoban K, Peden R, Megaw R, Halpin P, Tatham AJ. 24-Hour Contact Lens Sensor Monitoring of Intraocular Pressure-Related Profiles in Normal-Tension Glaucoma and Rates of Disease Progression. *Ophthalmic Res*. 2017;57(4):208- 15.

24. Becker B. Chemical composition of human aqueous humor; effects of acetazoleamide. *AMA Arch Ophthalmol.* juin 1957;57(6):793- 800.
25. Krause U, Raunio V. Proteins of the normal human aqueous humour. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 1969;159(1):178- 85.
26. Reddy VN, Giblin FJ, Lin LR, Chakrapani B. The effect of aqueous humor ascorbate on ultraviolet-B-induced DNA damage in lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* févr 1998;39(2):344- 50.
27. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol.* avr 1999;127(4):407- 12.
28. Cridland B. THE TONOMETER OF SCHIOTZ. *Br J Ophthalmol.* juin 1917;1(6):352- 8.
29. Goldmann H. [A new applanation tonometer]. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol.* 1954;67:474- 7; discussion, 477- 8.
30. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mars 1975;53(1):34- 43.
31. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg.* janv 2005;31(1):146- 55.
32. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.* août 1993;38(1):1- 30.
33. Hager A, Annette H, Loge K, Kristina L, Schroeder B, Bernd S, et al. Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes. *J Glaucoma.* août 2008;17(5):361- 5.
34. Strehlo M, Dariel R, Giraud J-M, Verret C, Fenolland J-R, Crochelet O, et al. [Evaluation of the Ocular Response Analyzer in ocular hypertension, glaucoma, and normal populations. Prospective study on 329 eyes]. *J Fr Ophthalmol.* déc 2008;31(10):953- 60.
35. Rota-Bartelink AM, Pitt A, Story I. Influence of diurnal variation on the intraocular pressure measurement of treated primary open-angle glaucoma during office hours. *J Glaucoma.* déc 1996;5(6):410- 5.
36. Konstas AGP, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal Intraocular Pressure in Untreated Exfoliation and Primary Open-angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1 févr 1997;115(2):182- 5.
37. Maurice DM. A RECORDING TONOMETER\*. *Br J Ophthalmol.* juin

1958;42(6):321- 35.

38. Collins CC. Miniature passive pressure transensor for implanting in the eye. *IEEE Trans Biomed Eng.* avr 1967;14(2):74- 83.

39. Greene ME, Gilman BG. Intraocular Pressure Measurement with Instrumented Contact Lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 avr 1974;13(4):299- 302.

40. Nissen OI. Continuous Recording of the Intraocular Pressure in Human and Rabbit Eyes with a Simple Applanating Suction Cup. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1 oct 1977;55(5):750- 60.

41. Cooper RL, Beale DG, Constable IJ, Grose GC. Continual monitoring of intraocular pressure: effect of central venous pressure, respiration, and eye movements on continual recordings of intraocular pressure in the rabbit, dog, and man. *Br J Ophthalmol.* déc 1979;63(12):799- 804.

42. Wolbarsht ML, Wortman J, Schwartz B, Cook D. A scleral buckle pressure gauge for continuous monitoring of intraocular pressure. *Int Ophthalmol.* 1 déc 1980;3(1):11- 7.

43. Lee DA. A theoretical design for a contact lens tonometer. *Med Hypotheses.* mai 1988;26(1):25- 9.

44. Svedbergh B, Bäcklund Y, Hök B, Rosengren L. The IOP-IOL. A probe into the eye. *Acta Ophthalmol (Copenh).* avr 1992;70(2):266- 8.

45. Eggers T, Draeger J, Hille K, Marschner C, Stegmaier P, Binder J, et al. Wireless intra-ocular pressure monitoring system integrated into an artificial lens. In: 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology Proceedings (Cat No00EX451). 2000. p. 466- 9.

46. Walter P, Schnakenberg U, Bögel G vom, Ruokonen P, Krüger C, Dinslage S, et al. Development of a Completely Encapsulated Intraocular Pressure Sensor. *Ophthalmic Res.* 2000;32(6):278- 84.

47. 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 (Copenh).* juin 2009;87(4):433- 7.

48. 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 Chic Ill* 1960. déc 2012;130(12):1534- 9.

49. Mansouri K, Shaarawy T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. *Br J*

Ophthalmol. mai 2011;95(5):627- 9.

50. Mansouri K, Weinreb RN, Liu JHK. Efficacy of a Contact Lens Sensor for Monitoring 24-H Intraocular Pressure Related Patterns. Lin H, éditeur. PLOS ONE. 5 mai 2015;10(5):e0125530.

51. Pajic B, Pajic-Eggspuchler B, Haefliger I. Continuous IOP fluctuation recording in normal tension glaucoma patients. Curr Eye Res. déc 2011;36(12):1129- 38.

52. Flatau A, Solano F, Idrees S, Jefferys JL, Volpe P, Damion C, et al. Measured Changes in Limbal Strain During Simulated Sleep in Face Down Position Using an Instrumented Contact Lens in Healthy Adults and Adults With Glaucoma. JAMA Ophthalmol. avr 2016;134(4):375- 82.

53. Mottet B, Aptel F, Romanet J-P, Hubanova R, Pépin J-L, Chiquet C. 24-hour intraocular pressure rhythm in young healthy subjects evaluated with continuous monitoring using a contact lens sensor. JAMA Ophthalmol. déc 2013;131(12):1507- 16.

54. Press Announcements - FDA permits marketing of device that senses optimal time to check patient's eye pressure [Internet]. [cité 28 août 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm489308.htm>

55. Hjortdal JO, Jensen PK. In vitro measurement of corneal strain, thickness, and curvature using digital image processing. Acta Ophthalmol Scand. févr 1995;73(1):5- 11.

56. Mansouri K, Weinreb R. Continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for glaucoma - time for a paradigm change. Swiss Med Wkly [Internet]. 28 mars 2012 [cité 17 oct 2017]; Disponible sur: <http://doi.emh.ch/smw.2012.13545>

57. Faschinger C, Mossböck G. Validity of the results of a contact lens sensor? JAMA Ophthalmol. mai 2013;131(5):696- 7.

58. Mansouri K, Medeiros FA, Tafreshi A, Weinreb RN. Validity of the results of a contact lens sensor?--Reply. JAMA Ophthalmol. mai 2013;131(5):697- 8.

59. Sunaric-Megevand G, Leuenberger P, Preußner P-R. Assessment of the Triggerfish contact lens sensor for measurement of intraocular pressure variations. Acta Ophthalmol (Copenh). août 2014;92(5):e414-415.

60. Leonardi M. Response to the letter to the editor entitled « Assessment of the Triggerfish contact lens sensor for measurement of intra-ocular pressure variations ». Acta Ophthalmol (Copenh). févr 2016;94(1):e79.

61. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. [Intraocular pressure in normal human eyes]. Klin Monatsblätter Augenheilkd Augenärztliche Fortbild. 1958;133(5):662- 70.

62. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population.

Surv Ophthalmol. déc 1980;25(3):123- 9.

63. Beneyto Martin P, Fernández Vila PC, Pérez Martinez TM, Aliseda Pérez D. A fluorophotometric study on the aqueous humor dynamics in primary open angle glaucoma. *Int Ophthalmol.* sept 1992;16(4- 5):311- 4.

64. McMenamin PG, Lee WR, Aitken DA. Age-related changes in the human outflow apparatus. *Ophthalmology.* févr 1986;93(2):194- 209.

65. Toris CB, Koepsell SA, Yablonski ME, Camras CB. Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *J Glaucoma.* juin 2002;11(3):253- 8.

66. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB-T, Deneen J, Wilson MR, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* août 2004;111(8):1439- 48.

67. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juill 1995;113(7):918- 24.

68. Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma.* août 2004;13(4):319- 26.

69. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology.* juin 2002;109(6):1047- 51.

70. Sun J, Zhou X, Kang Y, Yan L, Sun X, Sui H, et al. Prevalence and risk factors for primary open-angle glaucoma in a rural northeast China population: a population-based survey in Bin County, Harbin. *Eye.* févr 2012;26(2):283- 91.

71. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* oct 2000;130(4):429- 40.

72. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juin 2002;120(6):714- 20; discussion 829-830.

73. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol.* mai 2017;101(5):73- 127.

74. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 14 mai 2014;311(18):1901- 11.

75. Anderson DR, Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension

glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol.* avr 2003;14(2):86- 90.

76. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* avr 2008;92(4):569- 73.

77. Yohannan J, Wang J, Brown J, Chauhan BC, Boland MV, Friedman DS, et al. Evidence-based Criteria for Assessment of Visual Field Reliability. *Ophthalmology.* 2017;124(11):1612- 20.

78. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* déc 2009;116(12):2271- 6.

79. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* nov 1998;105(11):2099- 104.

80. Kwon YH, Kim CS, Zimmerman MB, Alward WL, Hayreh SS. Rate of visual field loss and long-term visual outcome in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* juill 2001;132(1):47- 56.

81. Bozkurt B, Okudan N, Belviranlı M, Oflaz AB. The evaluation of intraocular pressure fluctuation in glaucoma subjects during submaximal exercise using an ocular telemetry sensor. *Indian J Ophthalmol.* janv 2019;67(1):89- 94.

82. Aptel F, Tamisier R, Pépin J-L, Mottet B, Hubanova R, Romanet J-P, et al. Hourly Awakening vs Continuous Contact Lens Sensor Measurements of 24-Hour Intraocular Pressure: Effect on Sleep Macrostructure and Intraocular Pressure Rhythm. *JAMA Ophthalmol.* 1 oct 2014;132(10):1232.

83. Holló G, Kóthy P, Vargha P. Evaluation of continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for assessment of prostaglandin-induced pressure reduction in glaucoma. *J Glaucoma.* janv 2014;23(1):e6-12.

84. Aptel F, Weinreb RN, Chiquet C, Mansouri K. 24-h monitoring devices and nyctohemeral rhythms of intraocular pressure. *Prog Retin Eye Res.* 2016;55:108- 48.

85. Tojo N, Otsuka M, Hayashi A. Comparison of intraocular pressure fluctuation before and after cataract surgeries in normal-tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 26 sept 2018;1120672118801163.

86. Rekas M, Danielewska ME, Byszewska A, Petz K, Wierzbowska J, Wierzbowski R, et al. Assessing Efficacy of Canaloplasty Using Continuous 24-Hour Monitoring of Ocular Dimensional Changes. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 9 mai 2016;57(6):2533.

87. Lee JWY, Fu L, Chan JCH, Lai JSM. Twenty-Four-Hour Intraocular Pressure Related

Changes Following Adjuvant Selective Laser Trabeculoplasty for Normal Tension Glaucoma: *Medicine (Baltimore)*. déc 2014;93(27):e238.

88. Tojo N, Oka M, Miyakoshi A, Ozaki H, Hayashi A. Comparison of Fluctuations of Intraocular Pressure Before and After Selective Laser Trabeculoplasty in Normal-tension Glaucoma Patients: *J Glaucoma*. 2014;23(8):e138- 43.

89. Tojo N, Otsuka M, Miyakoshi A, Fujita K, Hayashi A. Improvement of fluctuations of intraocular pressure after cataract surgery in primary angle closure glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. sept 2014;252(9):1463- 8.

90. Lorenz K, Korb C, Herzog N, Vetter JM, Elflein H, Keilani MM, et al. Tolerability of 24-Hour Intraocular Pressure Monitoring of a Pressure-sensitive Contact Lens: *J Glaucoma*. 2013;22(4):311- 6.

91. Marando CM, Mansouri K, Kahook MY, Seibold LK. Tolerability and Functionality of a Wireless 24-Hour Ocular Telemetry Sensor in African American Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. févr 2019;28(2):119- 24.

92. Tarkkanen A, Ulfves K, Ulfves T. Self-tonometry in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. nov 2010;248(11):1679- 81.

93. Rouland J-F, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol*. févr 2013;97(2):196- 200.

94. Stewart WC, Konstas AGP, Nelson LA, Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. juill 2008;115(7):1117-1122.e1.

95. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. déc 1995;102(12):1743- 52.

96. Liu JHK, Medeiros FA, Slight JR, Weinreb RN. Comparing diurnal and nocturnal effects of brinzolamide and timolol on intraocular pressure in patients receiving latanoprost monotherapy. *Ophthalmology*. mars 2009;116(3):449- 54.

97. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. déc 1998;39(13):2707- 12.

98. Konstas AGP, Katsanos A, Quaranta L, Mikropoulos DG, Tranos PG, Teus MA. Twenty-four hour efficacy of glaucoma medications. *Prog Brain Res*. 2015;221:297- 318.



99. Liu JHK, Medeiros FA, Slight JR, Weinreb RN. Diurnal and nocturnal effects of brimonidine monotherapy on intraocular pressure. *Ophthalmology*. nov 2010;117(11):2075- 9.
100. Lee AC, Mosaed S, Weinreb RN, Kripke DF, Liu JHK. Effect of laser trabeculoplasty on nocturnal intraocular pressure in medically treated glaucoma patients. *Ophthalmology*. avr 2007;114(4):666- 70.
101. Kóthy P, Tóth M, Holló G. Influence of selective laser trabeculoplasty on 24-hour diurnal intraocular pressure fluctuation in primary open-angle glaucoma: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. juin 2010;41(3):342- 7.
102. Konstas AGP, Topouzis F, Leliopoulou O, Pappas T, Georgiadis N, Jenkins JN, et al. 24-hour intraocular pressure control with maximum medical therapy compared with surgery in patients with advanced open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. mai 2006;113(5):761-765.e1.

## Résumé

### **ASSOCIATION BETWEEN 24-HOUR INTRAOCULAR PRESSURE MONITORED WITH THE SENSIMED TRIGGERFISH® AND VISUAL FIELD PROGRESSION IN NORMAL TENSION GLAUCOMA AND PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA WITH ELEVATED INTRAOCULAR TENSION**

Introduction: Some glaucomatous subjects show visual field progression despite a well-controlled pressure measured during consultations. The hypothesis of a role of 24-hour intraocular pressure fluctuation as a risk factor for glaucoma progression is a discussed subject in the literature. The main objective of our study is to evaluate the correlation between the recordings from a recent device - the Sensimed Triggerfish – that allows a measurement of patterns depending of the fluctuation of the intraocular pressure over a period of 24 hours, and the visual field progression in high pressure (GPAO / GPE) and normal pressure (GPN) glaucoma treated subjects.

Material and Methods: The correlation between the visual fields degradation (at least 3 visual fields over a period of 1 year) and the patterns obtained by the Sensimed Triggerfish has been calculated. The included subjects were glaucomatous patients with normal and high pressure treated, followed by the CHU Amiens and HIA Desgenettes of Lyon who collected records from the device between June 2015 and October 2016. They performed at least 3 visual fields over a period at least 1 year before the recordings.

Results: The population consisted of 105 GPAO / GPE patients and 13 GPN patients. There was a statistically significant negative correlation within the GPAO / GPE patients between glaucoma visual field progression rate and 2 parameters: nocturnal “variability from mean” ( $r = -0.2299$ ,  $p = 0.0343$ ) and nocturnal “Number of Large Peaks” ( $r = -0.2599$ ,  $p = 0.0139$ ). There was no significant correlation within the GPN patients between degradation rate and Sensimed Triggerfish parameters.

Conclusion: A single recording by Sensimed Triggerfish was the marker of an adverse evolution of the primary glaucoma at high pressure, suggesting the optimization of the glaucoma treatment to reduce nocturnal fluctuations in IOP.

*Keywords: glaucoma, primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, visual field, progression*

## **ASSOCIATION ENTRE LES PARAMETRES OBTENUS PAR LE DISPOSITIF SENSIMED TRIGGERFISH® SUR 24 HEURES ET LA PROGRESSION DU CHAMP VISUEL CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE GLAUCOME A PRESSION NORMALE ET DE GLAUCOME PRIMITIF À ANGLE OUVERT À PRESSION ÉLEVÉE**

Introduction : Certains sujets glaucomateux voient leur champ visuel se dégrader malgré une pression bien contrôlée lors des mesures en consultation. L'hypothèse d'un rôle de la fluctuation de la pression intra oculaire sur 24 heures comme facteur de risque de progression des glaucomes est un sujet débattu dans la littérature. Notre étude a pour objectif principal d'évaluer la corrélation entre les mesures d'un dispositif récent - le Sensimed Triggerfish - permettant une mesure de phénomènes dépendants de la fluctuation de la pression intra oculaire sur 24 heures, et la dégradation du champ visuel chez des sujets glaucomateux à pression élevée (GPAO/GPE) et normale (GPN) traités.

Matériel et Méthodes : La corrélation entre la dégradation des champs visuels (au moins 3 champs visuels sur au moins 1 an) et les paramètres issus du Sensimed Triggerfish a été calculée. Les sujets inclus étaient les patients glaucomateux à pression normale et élevée traités, suivis au CHU d'Amiens et à l'HIA Desgenettes de Lyon ayant bénéficié d'une mesure par le dispositif entre juin 2015 et octobre 2016. Ils avaient effectué au moins 3 champs visuels sur une période supérieure à 1 an avant l'enregistrement.

Résultats : La population était constituée de 105 patients GPAO/GPE et de 13 patients GPN. Il existait une corrélation négative statistiquement significative chez les GPAO/GPE entre la vitesse de dégradation du champ visuel du glaucome et 2 paramètres : la « Variability from Mean » nocturne ( $r=-0,2299$  ;  $p=0,0343$ ) et le « Number of Larges Peaks » nocturne ( $r=-0,2599$  ;  $p=0,0139$ ). Il n'y avait pas de corrélation significative dans le groupe GPN entre vitesse de dégradation et paramètre Sensimed Triggerfish.

Conclusion : Une seule mesure par Sensimed Triggerfish était le marqueur d'une évolution défavorable du glaucome primitif à pression élevée, invitant à optimiser le traitement du glaucome afin de diminuer les fluctuations nocturnes de la PIO.

*Mots clés : glaucome, glaucome primitif à angle ouvert, glaucome à pression normale, visual field, progression*