



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Intérêts et faisabilité en pratique clinique de la courbe de PIO dans la prise en charge des patients atteints de glaucome

Présentée et soutenue publiquement le 22 Février 2018 à 18h
au Pôle Recherche
Par Valentin Bachet

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Florent APTEL

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Monsieur le Docteur Guillaume BESOMBES

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

Introduction	16
Chapitre 1 : Aspect fondamentaux	17
I Composition de l'humeur aqueuse.....	17
I.1 Composition chimique.....	17
I.2 Composition hormonale.....	18
I.3 Autre.....	18
II Rôle de l'humeur aqueuse.....	18
II.1 Rôle réfractif.....	18
II.2 Rôle métabolique.....	19
II.3 Rôle volumique.....	19
III Sécrétion et synthèse de l'humeur aqueuse.....	19
III.1 Sécrétion.....	19
III.2 Synthèse.....	22
III.3 Débit.....	23
III.4 Régulation.....	24
IV Trajet de l'humeur aqueuse.....	26
V Excrétion de l'humeur aqueuse.....	26
V.1 Voie trabéculaire.....	28
V.1.1 Anatomie et physiologie.....	28
V.1.2 Régulation.....	29
V.1.2.1 Systèmes sympathique et parasympathique.....	29
V.1.2.2 Pharmacologique.....	29
V.1.3 Physiopathologie.....	30
V.2 Voie uvéo-sclérale.....	30
V.2.1 Anatomie.....	31
V.2.2 Physiologie.....	31
V.2.3 Pharmacologie.....	32

V.3 Autres.....	32
Chapitre 2 : La pression intra-oculaire.....	33
I Méthodes de mesure de la PIO.....	33
I.1 Méthodes reposant sur la loi d'Imbert-Fick.....	33
I.1.1 Loi d'Imbert Fick.....	33
I.1.2 Tonométrie de Goldman.....	34
I.1.3 Tonométrie portable.....	38
I.1.4 Tonométrie à air.....	38
I.2 Méthodes reposant sur l'indentation.....	43
I.2.1 Tonomètres de Schiötz, de McKay-Marg puis le Tonopen et la pneumotonométrie.....	43
I.2.2 Tonomètre à rebond.....	46
I.2.3 Palpation trans-palpébrale, Proview et Dalton.....	48
I.3 Méthode reposant sur la correspondance de forme : Dynamic Contour Tonometry (DCT) ou tonomètre de Pascal.....	48
I.4 Méthode reposant sur les variations de courbures cornéennes.....	50
I.5 Méthodes invasives.....	53
II Facteurs de variabilité de mesure de la PIO.....	53
II.1 Facteurs inhérents au sujet.....	54
II.2 Facteurs inhérents à la méthode de tonométrie utilisée.....	55
III La pression intra-oculaire normale.....	57
III.1 Définition.....	57
III.2 Facteurs de variabilité.....	57
III.2.1 Sexe et Âge.....	57
III.2.2 Ethnie.....	58
III.2.3 Héritéité.....	58
III.2.4 Environnement.....	58
III.2.5 Poids.....	59
III.2.6 Activité physique.....	59
Chapitre 3 : Les courbes de pression intra-oculaire.....	60
I Rythme nyctéméral.....	60
II Chez le sujet sain.....	61
II.1 Physiologie.....	61
II.1.1 Relation oculo-cérébrale.....	61

II.1.2 Relation oculo-oculaire.....	61
II.1.3 La mélatonine.....	62
II.1.4 Le cortisol.....	62
II.1.5 Altération des rythmes biologiques.....	63
II.2 Caractéristiques du rythme nyctéméral de la PIO.....	64
II.2.1 Allure de la courbe nyctémérale.....	64
II.2.2 Reproductibilité de la courbe nyctémérale.....	66
II.3 Facteurs influençant la courbe nyctémérale de la PIO.....	67
II.3.1 Posture.....	67
II.3.2 Alternance veille-sommeil.....	67
II.3.3 Environnement.....	68
II.4 Conclusion.....	68
III Chez le sujet atteint de glaucome.....	69
III.1 Les différents glaucomes.....	69
III.1.1 Le GPAO.....	69
III.1.1.1 Physiopathologie.....	69
III.1.1.2 Facteurs de risques.....	70
III.1.1.3 Clinique.....	70
III.1.2 Le GPN.....	71
III.1.2.1 Physiopathologie.....	71
III.1.2.2 Facteurs de risques.....	71
III.1.2.3 Clinique.....	72
III.1.3 Le GXF.....	72
III.1.3.1 Physiopathologie.....	72
III.1.3.2 Facteurs de risques.....	72
III.1.3.3 Clinique.....	73
III.2 Courbes de PIO chez le patient atteint de glaucome.....	73
III.2.1 Chez le patient atteint de GPAO.....	73
II.2.1.1 Aspects méthodologique.....	73
II.2.1.2 Fluctuations.....	75
II.2.1.2.1 Fluctuations de court terme.....	75
II.2.1.2.2 Fluctuations de moyen terme.....	76
II.2.1.2.3 Fluctuations de long terme.....	77
II.2.1.3 Acrophase et Batyphase.....	77
II.2.1.4 Allure de la courbe de PIO.....	78

II.2.1.5 Conclusion.....	79
III.2.2 Chez le sujet avec une hypertonie oculaire.....	81
III.2.3 Chez le patient atteint de GPN.....	82
III.2.3.1 Méthodologie.....	82
III.2.3.2 Fluctuations.....	82
III.2.3.3 Allure de la courbe, acrophase et batyphase.....	83
III.2.3.4 Conclusion.....	83
III.2.4 Chez le patient atteint de GXF.....	84
III.2.4.1 Méthodologie.....	84
III.2.4.2 Fluctuations.....	84
III.2.4.3 Allure de la courbe, acrophase et batyphase.....	85
III.2.4.4 Conclusion.....	86
IV Intérêt des courbes de PIO.....	86
IV.1 Intérêt diagnostique.....	86
IV.1.1 Dans le GPAO.....	86
IV.1.2 Dans le GPN.....	89
IV.1.3 Dans le GXF.....	89
IV.2 Intérêt pronostique.....	89
IV.2.1 Dans le GPAO.....	90
IV.2.2 Dans le GPN.....	94
IV.2.3 Dans le GXF.....	97
IV.3 Conclusion quant à l'intérêt diagnostique et/ou pronostique.....	98
IV.4 Intérêt thérapeutique.....	100
IV.4.1 Analogues de prostaglandines.....	101
IV.4.1.1 Influence sur la courbe nyctémérale.....	101
IV.4.1.2 Influence de la posologie.....	102
IV.4.1.3 Influence de la molécule.....	103
IV.4.1.4 Associé aux bêta-bloquants.....	104
IV.4.1.5 Associé aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	105
IV.4.1.6 Associé aux alpha-agonistes.....	106
IV.4.2 Bêta-bloquants.....	106
IV.4.2.1 Influence sur la courbe nyctémérale.....	107
IV.4.2.2 Associé aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	108
IV.4.2.3 Associé aux alpha-agonistes.....	109
IV.4.3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	109

IV.4.4 Alpha-agonistes.....	110
IV.4.4.1 Influence sur la courbe nyctémérale.....	111
IV.4.4.2 Influence de la posologie.....	111
IV.4.5 Conclusion.....	111
IV.4.6 Trabéculoplastie.....	112
IV.4.7 Chirurgies.....	115
IV.4.7.1 Trabéculectomie.....	115
IV.4.7.2 Autres chirurgies.....	118
V Les courbes de pression de perfusion oculaire.....	118
V.1 Introduction.....	118
V.2 Intérêt diagnostique.....	119
V.2.1 GPAO.....	119
V.2.2 GPN.....	120
V.3 Intérêt pronostique.....	120
V.3.1 GPAO.....	120
V.3.2 GPN.....	120
V.4 Impact des thérapeutiques sur la pression de perfusion oculaire.....	121
V.4.1 Analogues de prostaglandine.....	121
V.4.2 Béta-bloquants.....	122
V.4.3 Inhibiteur de l'anhydrase carbonique.....	122
V.4.4 Alpha-agonistes.....	122
Chapitre 4 : Conclusion.....	106
I Intérêts des courbes de PIO.....	123
I.1 Intérêt diagnostique et pronostique.....	123
I.1.1 Fluctuation.....	123
I.1.2 PIO moyenne.....	124
I.1.3 Acrophase.....	124
I.1.4 Conclusion.....	125
I.2 Intérêt thérapeutique : Chronothérapie.....	125
I.3 Intérêt pour le suivi courant.....	126
II Faisabilité des courbes de PIO.....	126
II.1 Sur un plan logistique.....	126
II.2 Sur un plan matériel.....	128
II.2.1 Limites des tonomètres utilisés.....	128
II.2.2 Conclusion.....	129

II.3 Sur un plan économique.....	130
III Bilan : Quelle courbe de PIO pour quel patient ?.....	130
III.1 Avis d'experts.....	131
III.1.1 Pr Ritch (The New York and Ear Infirmary of Mount Sinai, États-unis).....	131
III.1.2 Pr Aptel (CHU Grenoble Alpes, France)	132
III.1.3 Pr Konstas (AHEPA University Hospital, Grèce)	132
III.1.4 Pr Kahook (Rocky Mountain Lions Eye Institute, États-Unis).....	133
III.1.5 Pr Hoffmann (Mainz University Medical Center, Allemagne).....	133
III.1.6 European Glaucoma Society.....	134
III.1.7 Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie.....	134
III.2 Avis de l'auteur – Bilan des publications.....	134
III.2.1 Au moment du diagnostic.....	135
III.2.2 Lors du suivi.....	137
III.2.3 Synthèse.....	137
III.2.4 Quels moyens.....	138
III.2.4.1 Définitions.....	139
III.2.4.2 Constitution d'un nouveau profil.....	140
III.2.4.3 Construction de la courbe de PIO de référence.....	141
III.2.4.4 Instauration d'un nouveau traitement et PIO-cible.....	144
III.2.4.5 Construction d'une courbe de PIO sous traitement.....	145
III.2.4.6 Bilan.....	146
IV Limites des courbes de PIO.....	147

Abréviations

AIC Angle Irido-Cornéen
CS Canal de Schlemm
DCT Dynamic Contour Tonometry
EMGT European Manifest Glaucoma Trial
GPAO Glaucome Primitif à Angle Ouvert
GPN Glaucome à Pression Normale
GXF Glaucome exfoliatif
HA Humeur aqueuse
HTO Hypertonie Oculaire
LALES Los Angeles Latino Eye Study
OHTS Ocular Hypertension Treatment Study
ORA Ocular Response Analyzer
PAD Pression Artérielle Diastolique
PAM Pression Artérielle Moyenne
PAS Pression Artérielle Systolique
PDPO Pression Diastolique de Perfusion Oculaire
PEC Pseudo Exfoliation Capsulaire
PKE extraction de cataracte par PhaKo-Emulsification
PMPO Pression Moyenne de Perfusion Oculaire
PIO Pression Intra-Oculaire
PSPO Pression Systolique de Perfusion Oculaire
SNP Sclérectomie Non Perforante
SLT Trabéculoplastie Sélective au LASER
SXF Syndrome exfoliatif

Introduction

La pression intra-oculaire (PIO) est la résultante d'un équilibre entre les différents éléments composant l'intérieur du globe oculaire. C'est une grandeur dynamique, dont les variations sont d'ordre et de qualité différents entre les sujets sains d'une part et entre les sujets sains et les patients atteints de différentes pathologies ophtalmologiques, dont le glaucome, d'autre part.

La sécrétion et l'excrétion de l'humeur aqueuse (HA) sont les principaux éléments à l'origine des variations la PIO dans un contexte physiologique.

Les glaucomes sont des neuropathies optiques chroniques progressives qui ont comme particularités communes des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes en l'absence d'autres maladies oculaires ou de pathologies congénitales. Le principal facteur de risque reconnu de cette pathologie est une élévation de la PIO au-dessus de valeurs dont la limite est variable pour chaque individu. La physiopathologie des glaucomes, et notamment du glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est encore incomplètement élucidée et pourrait en partie faire intervenir les variations de la PIO.

Les variations de PIO sont un élément chronobiologique essentiel à prendre en compte dans la prise en charge thérapeutique de tout patient atteint de glaucome(1). Seule la réalisation de mesures itératives sur une journée permet d'accéder aux différents paramètres qualifiant le rythme nyctéméral de la PIO. Ce travail a pour vocation de remettre la courbe de PIO au centre de l'arsenal pré- et per-thérapeutique.

Après des rappels fondamentaux et généraux, nous proposons dans un premier temps, d'élaborer une revue de la littérature concernant les caractéristiques de la courbe de PIO chez le sujet sain et le patient atteint de glaucome.

Dans un second temps nous nous focaliserons sur les éléments cliniques que peuvent apporter la réalisation d'une courbe de PIO en nous axant sur ses intérêts diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Enfin nous proposerons des stratégies et un outil informatique que nous avons développé afin de pouvoir acquérir et exploiter des courbes de PIO en pratique clinique courante et de façon spécifique, "personnalisée", aux différentes formes de glaucome.

Chapitre 1 : Aspects fondamentaux

L'humeur aqueuse est, avec le vitré, le contenu liquidien de l'œil. Son rôle est fondamental et varié. Sa régulation volumique est à la base de la pression intra-oculaire. Elle va être synthétisée puis secrétée au sein de la chambre postérieure, par les procès ciliaires. Passant par un espace entre le cristallin et l'iris, l'HA va suivre un trajet qui va l'emmenner jusque dans l'angle irido-cornéen, où elle sera réabsorbée vers la circulation sanguine générale par une structure essentielle dans la physiopathologie du glaucome : le trabéculum.

I. Composition de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est la résultante d'échanges complexes et cloisonnés entre, premièrement, le sang provenant des artères composant le grand cercle artériel de l'iris et le stroma des procès ciliaires, puis entre ce même stroma et la chambre postérieure, au travers d'un épithélium bistratifié. Elle peut être considérée comme un dérivé transparent du sang, cette transparence étant nécessaire à la transmission de la lumière entre les différentes structures oculaires. Ces structures ayant elles-mêmes un métabolisme propre pour lequel l'HA joue également un rôle d'apport de nutriments et d'évacuation des éléments en étant issus.

I.1. Composition chimique

Par rapport au plasma sanguin, dont elle est issue mais modifiée par les échanges complexes que nous aborderons plus en détail (cf III.1), l'humeur aqueuse est transparente, plus riche en eau et plus pauvre en protéines (0,3 à 1,7mmol/L contre 65 à 80mmol/L). Elle ne comporte ni globules rouges, blancs ou thrombocytes, et certains composés, comme l'acide ascorbique (vitamine C), y sont retrouvés dans des concentrations bien plus élevées(2).

Le pH de l'humeur aqueuse est de 7,20. Son osmolarité est de 300mOsm/L. l'humeur

aqueuse est donc plus acide et plus hypertonique que le plasma (7,30-7,40 et environ 290mOsm/L).

La pression partielle en oxygène est de 15 à 80mmHg. Parmi les éléments consommateurs d'oxygène nous pourrions citer le cristallin et le vitré. Il semblerait qu'une altération de la consommation en oxygène pourrait être toxique pour différentes structures oculaires, avec en premier lieu, un risque accru de glaucome(3).

Sur un plan ionique la composition de l'HA est modérément différente de celle du plasma. On retrouvera ainsi une concentration plus importante en sodium et en chlore et moindre en bicarbonate ou en calcium. Les concentrations en potassium ou magnésium seront similaires dans les 2 milieux(4).

I.2. Composition hormonale

L'humeur aqueuse transporte quelques hormones au sein du segment antérieur. Le mécanisme d'action étant dans ce contexte paracrine. On retrouve ainsi des catécholamines, de la norépinéphrine et de l'oxyde nitrique(5). De nombreux facteurs de croissance entrent également dans la composition de l'HA et semblent essentiels pour le renouvellement des différentes structures oculaires(6).

I.3. Autre

On trouve notamment de l'acide ascorbique en très grande concentration dans l'HA. Ce dernier sera sécrété de manière active par l'épithélium ciliaire par un transporteur utilisant le gradient de sodium dont nous verrons la genèse par la suite (cf III.2)(7). L'hypothèse d'un rôle protecteur, anti-oxydant, de l'ascorbate vis à vis des UV a été évoquée(8,9).

On retrouvera également des substances fibrinolytiques et pro-coagulantes(10), leur rôle reste encore soit anecdotique, soit inconnu. Des collagénases pourraient ainsi réguler la PIO par modification structurelle du trabéculum(11).

II. Rôle de l'humeur aqueuse

II.1. Rôle réfractif

De par son indice réfractif de 1,33, l'HA est un composant essentiel du caractère optimal des milieux transparents de l'œil et permet ainsi une propagation des rayons lumineux tout au

long du segment antérieur.

II.2. Rôle métabolique

Le cristallin, l'endothélium et le trabéculum, structures non vascularisées, reçoivent ainsi des métabolites essentiels à leur fonctionnement et y relarguent également des éléments assimilables à des « déchets », issus de leur métabolisme propre(12).

II.3. Rôle volumique

Plus intuitif mais tout aussi essentiel, l'humeur aqueuse est le seul élément dynamique parmi ceux qui constituent le contenu au sein de la coque sclérale. Cette dynamique s'évalue par la pression intra-oculaire qui permet à l'œil d'être « gonflé » à une pression moyenne de 15mmHg(13). Cette PIO participe au développement et à la croissance de l'œil au moment embryonnaire(14). Si un grand éventail de PIO sont tolérées par un œil, une hypotonie comme une hypertonie donneront un dysfonctionnement de différentes structures oculaires (maculopathie, décollement choroïdien, papillopathie, etc. pour la première(15,16), neuropathie optique, ischémie irienne, décompensation endothéliale, etc. pour la deuxième(17–19)). Ce dysfonctionnement sera d'autant plus bruyant que les modifications de PIO seront brutales et d'un grand ordre de grandeur.

III. Sécrétion et synthèse de l'humeur aqueuse

III.1. Sécrétion

Les procès ciliaires sécrètent l'humeur aqueuse en chambre postérieure. Ils sont au cœur d'un ensemble anatomique, tissulaire et moléculaire complexe. La figure 1 schématise les différents éléments que nous allons aborder.

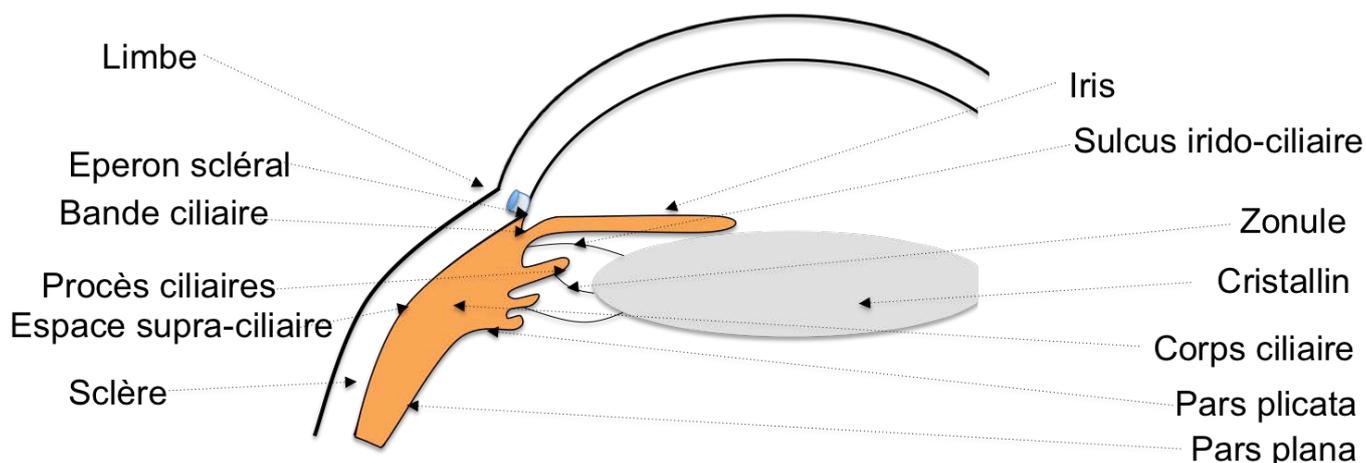


Figure 1 Coupe schématique de l'œil mettant en évidence les différents éléments participant à la sécrétion de l'humeur aqueuse et leurs rapports anatomiques.

Les procès ciliaires, au nombre de 60 à 80 par œil chez l'être humain, sont des structures conjonctivo-vasculaire assimilées à des digitations du corps ciliaire. Ils sont divisés en 2 catégories, les procès ciliaires majeurs et mineurs. Les procès ciliaires majeurs, en avant, sont les acteurs prédominants, en termes de volume, de la production d'humeur aqueuse, les procès ciliaires mineurs ne participant peu ou pas(20).

Ils sont situés au sein d'une structure conjonctivo-musculaire, unique par œil et de forme annulaire appelée le corps ciliaire. Il s'agit d'une structure triangulaire en coupe sagittale (ou transversale). La face antérieure délimite en avant le sulcus irido-ciliaire et est la zone d'insertion de l'iris en latéral. La face postérieure répondant à l'insertion des procès ciliaires en avant puis se poursuivant en arrière par la pars plicata, la pars plana et l'ora serrata et se poursuivant par la choroïde(20). La face externe répond quant à elle à la sclère à partir du limbe scléro-cornéen et se poursuit sur 6mm avant de répondre au début de l'ora serrata.

En dehors des corps ciliaires donc, se trouve la sclère, les deux sont séparés par un espace virtuel qui s'appelle l'espace supra-ciliaire. Le muscle ciliaire va amarrer les 2 structures entre elles au niveau de l'éperon scléral par ses fibres longitudinales (muscle de Brücke-Wallace, dont on comprend ici que l'action pharmacologique par la pilocarpine permettra sa mise en tension avec l'ouverture en avant du trabéculum et augmentation consécutive de la filtration). Les fibres circulaires du muscle ciliaire (muscle de Rouget-Müller) auront un rôle dans l'accommodation car leur contraction fera varier le diamètre des corps ciliaires et ainsi le niveau de tension zonulaire. En avant des corps ciliaires on retrouvera l'iris en dedans et la bande ciliaire, précédant l'éperon scléral, les 2 derniers éléments de l'angle irido-cornéen. En dedans le cristallin est relié aux procès ciliaires par des ligaments suspenseurs dont l'ensemble

compose la zonule, séparant segment antérieur et postérieur. Ces ligaments sont eux même en lien avec le muscle circulaire dont la contraction est le support de l'accommodation. La pars plicata et la pars plana sont en regard de la hyaloïde antérieure et se poursuivent par l'ora serrata en arrière.

L'ensemble choroïde en arrière - corps ciliaire - iris en avant compose l'uvée.

La vascularisation du corps ciliaire(21), apportant les éléments nécessaires à la composition de l'humeur aqueuse est une vascularisation anastomotique entre 2 groupes d'artères issues de l'artère ophtalmique (figure 2) : les artères ciliaires postérieures longues (la plupart du temps au nombre de 2 : médiale et latérale) perforant la sclère en péripapillaire et cheminant vers l'avant dans l'espace supra-choroïdien et les artères ciliaires antérieures longeant et participant à la vascularisation des muscles oculomoteurs droits et perforant la sclère en arrière du limbe. Pour être complet en ce qui concerne les artères ciliaires, naissant du nerf optique, rappelons ici que cet ensemble est complété par les artères ciliaires postérieures courtes, perforant la sclère en péripapillaires et permettant la vascularisation de la choroïde externe. Ce système anastomotique (artères ciliaires postérieures longues et artères ciliaires antérieures) est appelé grand cercle artériel de l'iris, nom trompeur donc, car celui-ci se situe bel et bien dans le corps ciliaire. Ce grand cercle artériel de l'iris donne plusieurs branches d'orientation centripète et réalise ainsi un second cercle anatomique péri-pupillaire appelé le petit cercle artériel de l'iris.

Egalement issues de ce grand cercle artériel de l'iris on retrouvera donc environ 2 artérioles en direction de chacun des procès ciliaires, et c'est à partir d'éléments issus de ces artérioles que la synthèse de l'humeur aqueuse pourra se faire. Ces artérioles se poursuivent par un système veinulaire rejoignant les veines choroïdiennes puis vortiqueuses.

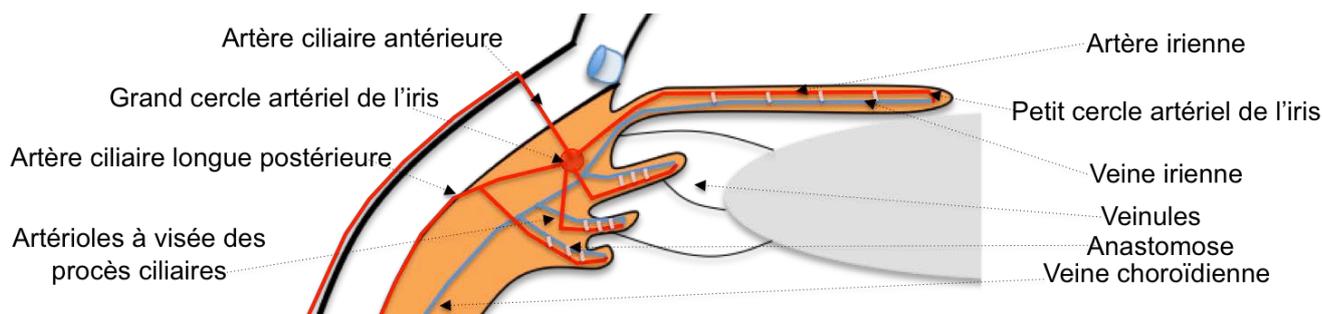


Figure 2 Coupe schématique issue de la figure 1 et centrée sur la vascularisation irienne et des procès ciliaires

L'innervation du corps ciliaire est assurée par la 3^{ème} paire crânienne en ce qui concerne les fibres parasympathiques (noyaux d'Edinger-Westphal)(22). Le système sympathique

innervé également le corps ciliaire et prend son relai au niveau du ganglion cervical supérieur(22). Le système sympathique est intriqué avec les vaisseaux ciliaires et donc à proximité de l'épithélium des procès ciliaires et nous reverrons par la suite qu'une stimulation sympathique (cathécholamines) augmentera la sécrétion d'humeur aqueuse. Le système parasympathique est quant à lui intriqué avec les muscles ciliaires et nous verrons également qu'une stimulation cholinergique aura un effet contractile sur ces derniers, augmentant ainsi l'excrétion d'humeur aqueuse par voie trabéculaire et uvéoscléale.

III.2. Synthèse

Passons maintenant d'un plan à la limite entre le macroscopique et le microscopique pour nous intéresser à l'aspect cellulaire et moléculaire de la synthèse de l'humeur aqueuse.

La figure 3 récapitule brièvement les principaux échanges se faisant entre les différents éléments entrant en jeu.

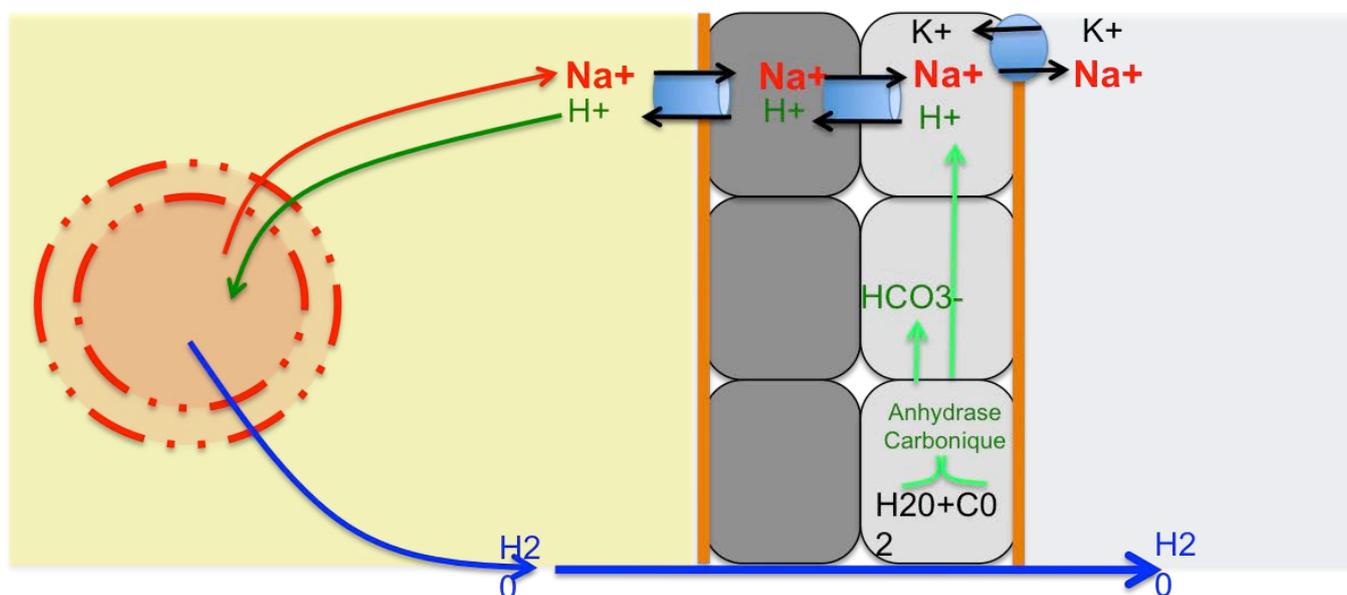


Figure 3 Schéma simplifié montrant les mécanismes cellulaires et enzymatiques à l'origine de la production d'humeur aqueuse. De Gauche à droite : Artériole au sein du stroma du procès ciliaire (jaune), membrane limitante externe de l'épithélium des procès ciliaires (orange), cellules pigmentées de l'épithélium des procès ciliaires (gris foncé), cellules non pigmentées de l'épithélium des procès ciliaires (gris clair), membrane limitante interne de l'épithélium des procès ciliaires (orange), chambre antérieure. Na+ = sodium, H+ = hydrogène, HCO3- = bicarbonates, H2O = eau, CO2 = dioxyde de carbone.

Il y a deux étapes permettant au sang de fournir les éléments nécessaires à l'humeur aqueuse. La première se situe à l'interface vaisseaux sanguins – stroma des procès ciliaires et la seconde de ce même stroma jusqu'en chambre postérieure au travers d'un épithélium bistratifié.

Les capillaires issus des artérioles des procès ciliaires ont une membrane basale et un endothélium fin permettant le passage aisé des liquides et des molécules de tailles variables.

Le stroma est composé de collagène de type 3, de fibroblastes, d'élastine et de substance fondamentale.

L'épithélium des procès ciliaires est composé de cellules pigmentées en regard du stroma et de cellules non pigmentées en regard de la chambre postérieure. Les cellules pigmentées sont en continuité avec l'épithélium pigmenté rétinien et les cellules non pigmentées avec le reste de la rétine externe. Des membranes limitantes internes (en regard de la chambre postérieure) et externe (en regard du stroma) délimite cet épithélium. Les surfaces apicales de ces 2 couches de cellules se font face l'une à l'autre(23). Contrairement à la paroi vasculaire, un système complexe jonctionnel rend cette paroi épithéliale étanche et permet un contrôle strict des molécules pouvant la traverser(24), ce qui explique la différence de composition entre le plasma et l'humeur aqueuse et créant ainsi la barrière hémato-aqueuse.

La synthèse d'humeur aqueuse va faire appel à 3 mécanismes majeurs : diffusion, ultrafiltration et sécrétion active(13). L'ultrafiltrat provenant du plasma et accumulé au sein du stroma des corps ciliaires fera appel à la diffusion et à l'ultrafiltration au travers de ce qui est la première partie de la barrière hémato-aqueuse évoqué ci-dessus(25).

La sécrétion à proprement dit de l'humeur aqueuse se fera essentiellement par sécrétion active, c'est à dire par création d'un gradient de concentration via des transporteurs utilisant de l'énergie sous forme d'ATP (transport primaire) ou sous forme d'un autre gradient de concentration parallèlement créé (transport secondaire). Pour schématiser simplement des mécanismes complexes nous pourrions écrire que le passage d'H₂O se fait par diffusion plus ou moins facilitée par des aquaporines(26) au travers de l'épithélium pigmenté de par l'existence d'une pression osmotique élevée faisant suite à un échange actif, utilisant l'ATP, de potassium contre du sodium (enzyme Na/K ATPase)(27). Ce sodium diffusant librement des capillaires sanguins jusqu'au stroma passe jusqu'aux cellules pigmentées puis des cellules pigmentées aux cellules non pigmentées par l'intermédiaire d'un antiport Na⁺/H⁺. Les ions H⁺ sont synthétisés, avec des ions bicarbonates, à partir d'H₂O et de CO₂(28) par l'anhydrase carbonique(29). Ainsi le transport actif du sodium depuis le plasma jusqu'en chambre postérieure est le mécanisme prépondérant de synthèse de l'humeur aqueuse(30,31). A noter qu'il existerait également un processus de réabsorption de l'humeur aqueuse par ces mêmes structures épithéliales(32).

III.3. Débit

L'ensemble des 300-350uL d'HA, répartis en chambre antérieure (2/3 du volume) et postérieure (1/3 du volume) se renouvelle toutes les 2 à 3 heures. On estime ainsi un turn-over

d'HA d'environ 1 à 1,5% par minute(30).

La sécrétion d'humeur aqueuse variera selon les conditions physiologiques dans lesquelles l'individu se trouve. Ainsi une hypothermie(33) ou une acidose(34) feront diminuer la sécrétion quand l'hyperthermie(35) et l'alcalose(34) l'augmenteront. Si la sécrétion n'est pas différente entre les 2 sexes, elle diminue avec l'âge(36), sans que le mécanisme sous tendant cette diminution soit parfaitement élucidé.

Commençons ici à introduire le thème central de ce travail en abordant la notion de rythme de débit d'HA. Le débit d'HA au sein de la population suit une courbe de Gauss avec 95% des valeurs comprises entre 1,5 et 4,5uL par minutes pour moyenne à $3,0 \pm 0,8$ uL/min(37). Le rythme de débit d'HA suit une évolution nyctémérale avec, chez le sujet sain, un débit environ deux fois plus important en période diurne (environ 2,5uL/min) qu'en période nocturne (environ 1,25uL/min)(37,38). Au sein de la période diurne une variation est également retrouvée avec une sécrétion maximale d'environ 3,0uL/min le matin diminuant dans l'après-midi à 2,4uL/min(39).

Les fluctuations normales, nyctémérales, de la PIO sont liées aux variations de débit de sécrétion de l'humeur aqueuse selon la plupart des auteurs(20).

Chez le patient atteint de glaucome, la synthèse/sécrétion d'HA n'est pas fondamentalement dérégulée et ne peut pas, à elle seule, expliquer la prédominance de la hypertonie oculaire dans la physiopathologie de la maladie. L'hypertonie oculaire est reconnue comme étant la résultante de la diminution d'excrétion, notamment trabéculaire, de l'HA. Et les importantes variations nyctémérales de la PIO chez ces patients sont probablement liées à des variations d'excrétion de l'HA (cf infra). En outre, il ne semble pas y avoir de feedback négatif de l'augmentation de pression intra-oculaire à court, moyen ou long terme sur une hypothétique diminution de la sécrétion aqueuse(20). Toutefois une étude comparant les sujets glaucomateux a montré qu'il existerait une augmentation nocturne de la sécrétion aqueuse chez les patients atteints de glaucome, mais de manière modérée(40). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude plus récente comparant sujets sains et sujets avec une hypertension intra-oculaire(41).

III.4. Régulation

Malgré la complexité du processus cellulaire, la sécrétion et synthèse de l'humeur aqueuse est régulée de manière endogène par des facteurs innervationnels précédemment décrits (sympathique et parasympathique)(42). Les mécanismes de régulation demeurent

encore non élucidés aujourd'hui. Si des études ont montré une influence du système nerveux central, notamment via le système sympathique, celle-ci semble partielle(20). Il semble important de préciser que la régulation du débit sécrétoire d'HA passe avant tout par des régulations de la synthèse d'HA, et non par une régulation de la pression sanguine au sein des vaisseaux ciliaires. Si le système sympathique a un effet sur la vascularisation choroïdienne, la pression dans les vaisseaux ciliaires n'aurait d'influence que pour des valeurs pressionsnelles diminuées de >75%(43). Ces données étant à mettre au conditionnel tant la littérature sur le sujet donne des résultats encore contradictoires(44).

Ainsi le système sympathique, au contact des vaisseaux ciliaires, pourrait agir de manière paracrine et libérer ses médiateurs directement au sein du stroma des procès ciliaires ou de manière endocrine via la libération de molécules adrénérgiques par les surrénales.

Les agonistes non sélectifs comme l'épinéphrine (α_1 , α_2 , β_1 , β_2), augmenteront la synthèse d'humeur aqueuse dans un premier temps avant de la diminuer par stimulation préférentielle des récepteurs α (45).

Les agonistes alpha adrénérgiques n'auront pas d'effet sur la sécrétion d'HA via leurs récepteurs α_1 (46). La stimulation des récepteurs α_2 (stimulés tout particulièrement par la brimonidine(47)) en revanche aura un effet diminuant la sécrétion d'HA par diminution de l'activité de la Na/K ATPase(48), cette activité hypotonisante pourrait toutefois être moindre que celle exercée par l'augmentation de l'activité de la voie uvéo-sclérale.

Concernant les récepteurs bêta-adrénérgiques, leur activation va stimuler la synthèse d'HA via l'augmentation de l'activité de l'enzyme Na/K ATPase qui favorisera l'excrétion du sodium au sein de la chambre postérieure.(49) Il est intéressant de souligner que seule la sécrétion à l'état de veille est modulable par les agonistes bêta-adrénérgiques (épinéphrine et norépinéphrine) alors qu'il ne l'augmenteront pas à l'état d'éveil (37)(50). A contrario, seule la sécrétion à l'état d'éveil est modulable par les antagonistes bêta-adrénérgiques quand ceux-ci ne la diminueront pas à l'état de veille (expliquant ainsi la raison de l'instillation matinale des bêta-bloquants)(50).

Tout cela amène donc à penser que le caractère rythmique nyctéméral de la sécrétion d'HA serait lié à l'activation diurne du système sympathique. Toutefois cette hypothèse n'est pas totalement admise et certaines études montrant la persistance d'un rythme nyctéméral normal chez des sujets ayant subis une adrenalectomie ne vont pas dans ce sens(51).

Le système parasymphatique régulera quant à lui plus volontiers l'excrétion trabéculaire et uvéosclérale que la synthèse ou la sécrétion de l'HA.

Hormis ces deux systèmes, d'autres mécanismes seraient mis en jeu dans la régulation de la synthèse de l'HA, et sont d'autant plus de cibles pharmacologiques potentielles.

On pourra ainsi citer les récepteurs dopaminergiques dont la stimulation semble avoir un effet inhibiteur sur la sécrétion d'HA, et sur la PIO pour des doses importantes, mais dont le potentiel pharmacologique semble limité(52), ou sérotoninergiques dont la stimulation des récepteurs 5-HT1A diminuerait la sécrétion d'HA(53) quand l'inhibition des récepteurs 5-HT2A aurait le même effet toutefois le mécanisme d'action reste peu clair et il se pourrait également qu'il passe par une régulation de l'architecture trabéculaire(54). Une étude récente a mis en évidence une molécule agissant à la fois sur les récepteurs 5-HT2A en les antagonisant et les récepteurs α_1 , celle-ci aurait une action hypotonisante supérieure à la stimulation α_1 isolée(55). Le cortisol semble avoir un effet activateur sur l'enzyme Na/K ATPase de la membrane plasmique des cellules non pigmentées, augmentant par conséquent la sécrétion d'humeur aqueuse(56–59). Des études sont actuellement en cours afin de déterminer si une inhibition de l'enzyme permettant au cortisol oculaire d'être actif (la 11 β HSD1) pourrait aboutir à un effet hypotonisant(60).

De manière exogène pure on retrouve une diminution de la PIO en lien avec une diminution de la sécrétion d'HA lors de l'inhibition de la Na/K ATPase par les glycosides cardiotoniques(61) ou le vanadate(62). Enfin le récepteur CB1 au Tétrahydrocannabinol, présent dans les procès ciliaires chez l'homme pourrait, lorsqu'il est stimulé, diminuer la synthèse d'HA chez le singe(63). On retrouve un effet hypotenseur du THC lorsqu'il est stimulé ou inhalé mais si aucun effet hypotenseur en forme topique n'avait été retrouvé chez l'homme jusqu'à présent(64), celui-ci est retrouvé dans certaines études récentes chez le lapin(65).

IV Trajet de l'humeur aqueuse

Après être passé entre le cristallin et l'iris, au sein de la pupille, l'HA se retrouve en chambre antérieure. Un gradient de température entre le cristallin, chaud, et la surface de la cornée, plus froide, se crée. L'humeur aqueuse aura tendance à suivre un flux antérograde du cristallin jusqu'à la cornée puis rétrograde et périphérique de la cornée jusque dans l'angle irido-cornéen. Ce flux amène ainsi les pigments iriens à se déposer en un faisceau vertical, dit de Krukenberg, lors d'une dispersion de ceux-ci comme on peut la retrouver dans le syndrome de dispersion pigmentaire(66).

V Excrétion de l'humeur aqueuse

L'excrétion de l'humeur aqueuse se fait par deux voies dont l'importance physiologique n'est pas la même. D'une part nous aurons la voie trabéculaire, principale, et dont les structures anatomiques font intervenir le trabéculum et le canal de Schlemm, tous deux situés au sein de l'angle irido-cornéen. D'autre part nous aurons la voie accessoire, la voie uvéo-sclérale, et dont l'impact du point de vue de l'ophtalmologiste sera surtout pharmacologique. Cette deuxième voie fait intervenir les structures uvéales, à savoir les procès ciliaires et l'iris et des éléments intra-scléraux.

Avant d'aborder les différents aspects de l'excrétion de l'humeur aqueuse, il semble essentiel de replacer les différentes structures impliquées dans un contexte anatomique général : l'angle irido-cornéen.

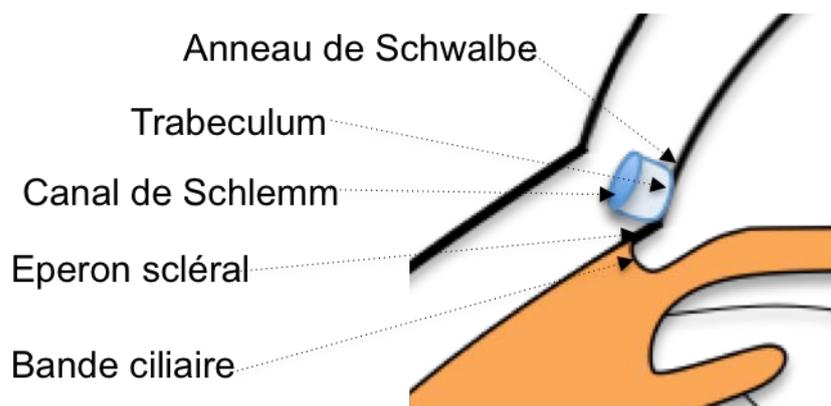


Figure 4 Schéma issu de la figure 1 et centré sur les éléments de l'angle irido-cornéen.

L'angle irido-cornéen (AIC) (Figure 4) est situé en regard du limbe. Il est limité en avant par la fin de la cornée et en arrière par la face antérieure de l'iris. Il débute par la fin de l'endothélio-descemet condensée en un anneau appelé anneau de Schwalbe et qui apparaît translucide, parfois pigmenté chez les sujets âgés, atteints de dispersion pigmentaire ou bien encore de pseudo-exfoliation pigmentaire (ligne de sampaolesi), parfois hypertrophique (embryotoxon postérieur). Sa visualisation en gonioscopie est facilitée par la technique dite « du parallélépipède ». En arrière se trouve le trabéculum, pâle dans sa partie antérieure, plus ou moins pigmenté dans sa partie postérieure, fonctionnelle, qui recouvre le canal de Schlemm. L'éperon scléral se trouve en arrière du trabéculum, il s'agit d'une digitation sclérale au sein de l'angle sur laquelle vient s'insérer le corp ciliaire, elle sera visible en blanc nacré, tout particulièrement bien délimitable chez les personnes ayant un trabéculum pigmenté. Enfin, la bande ciliaire termine l'AIC, c'est une structure musculaire pigmentée homogène sur laquelle vient s'insérer de façon plus ou moins antérieure, l'iris. Elle ne sera ainsi pas visible chez tout le monde, et notamment chez les hypermétropes qui auront une insertion plus antérieure de l'iris.

V.1 Voie trabéculaire

La voie trabéculaire est responsable de 80% de l'excrétion de l'HA(67). Elle fait intervenir des structures situées au sein de l'angle irido-cornéen que sont le trabéculum d'abord et le canal de Schlemm ensuite.

V.1.1 Anatomie et physiologie

Le trabéculum, est une structure conjonctivale constituée de plusieurs parties. Au sein de l'angle irido-cornéen on pourra distinguer le trabéculum pigmenté, fonctionnel, en arrière du trabéculum non pigmenté. Sur un plan macroscopique et transversal, passant par le canal de Schlemm en dehors et l'angle irido-cornéen en dedans, le trabéculum est constitué de 3 portions. Elles sont composées de lamelles de tissu conjonctif et d'élastine entourée de cellules endothéliales (trabeculocytes) étendues de l'anneau de Schwalbe en avant jusqu'à l'éperon scléral en arrière, vont agir comme un filtre dont les mailles seront de taille d'autant plus dégressives (et donc la résistance d'autant plus importante) que l'on se situe en dehors. Ainsi il a été décrit en dedans, le trabéculum uvéal, puis le trabéculum cornéo-scléral et enfin le trabéculum juxta-canaliculaire (ou bien « cribriforme » ou « endothélial ») au contact et participant au mur interne du canal de Schlemm(68). De ces 3 portions, seule la plus externe, juxta-canaliculaire, semble véritablement constituer un obstacle au passage de l'humeur aqueuse.

On admet que le trabéculum sera responsable d'environ 65-75%% de la résistance au passage de l'HA, les 35-25% restants n'étant pas liés au reste du trabéculum mais au trajet intra-scléral que doit ensuite prendre l'HA(69–71). De par sa composition « élastique », le trabéculum est sensible aux niveaux de PIO et les mailles trabéculaires augmentent de taille (et donc diminuent de résistance)(72) lorsque la PIO augmente.

Le canal de Schlemm (CS) sera situé en arrière et au contact du trabéculum. Il s'agit d'une structure cylindrique annulaire, de type vasculaire, située sur une ligne perpendiculaire parallèle au limbe. Comme décrit ci-dessus, son mur interne partage des cellules avec le trabéculum juxta-canaliculaire et semble être l'obstacle principal à l'écoulement de l'humeur aqueuse (justifiant ainsi les sclérectomies non perforantes (SNP))(70,73,74). Des pores et des vacuoles, dont le nombre semble diminuer avec l'âge(75), réalisent des ouvertures au sein du mur interne du CS. Le nombre de vacuoles semble augmenter lorsque la PIO augmente et

inversement(72,76), ajoutant ainsi au trabéculum un argument de plus pour sa fonction excrétrice PIO-dépendante. Des canaux collecteurs permettent à l'HA de s'évacuer hors du CS et de rejoindre la circulation sanguine via des plexus veineux scléaux puis épiscléaux avant de se drainer en extra-oculaire(77).

V.1.2 Régulation

V.1.2.1 Systèmes sympathique et parasympathique

La régulation vers une augmentation du flux de la voie trabéculaire est accessible aux molécules parasympathomimétiques par leur action contractile sur le muscle ciliaire. Ainsi la pilocarpine (mais aussi l'accommodation) augmentera de manière mécanique la taille du maillage trabéculaire par étirement de celui-ci via l'éperon scléral sur lequel est amarré le corps ciliaire(78–80). A contrario, toute action anti-cholinergique (atropine) aura un effet inverse(81,82).

L'action du système sympathique sur la voie trabéculaire demeure à ce jour inconnue.

V.1.2.2 Pharmacologique

Les corticostéroïdes vont avoir une influence sur le flux trabéculaire en diminuant sa perméabilité par modification structurelle des glycosaminoglycaines composant sa matrice extra-cellulaire. Les corticostéroïdes vont stabiliser les membranes des lysosomes, leur empêchant ainsi de relarguer des enzymes dont le rôle est de dépolymériser les glycosaminoglycane. L'œdème issu de l'hydratation de ces derniers pourrait provoquer une obstruction trabéculaire en diminuant ainsi le diamètre du maillage permettant l'écoulement de l'HA(83). Il est également possible que les corticostéroïdes augmentent le nombre de jonctions serrées au niveau du mur interne du canal de Schlemm, en diminuant ainsi sa perméabilité(84).

Aucune molécule n'agissant sur le trabéculum n'est donnée en pratique clinique courante pour diminuer la PIO, malgré le fait qu'une action potentialisée d'une telle molécule pourrait être en théorie attendue (avec un traitement diminuant la sécrétion et un autre augmentant l'excrétion par voie uvéo-sclérale par exemple). L'indication de la pilocarpine, premier médicament topique hypotonisant, ayant été réduit aux iris-plateau, aux crises aiguës par fermeture de l'angle et aux préparations avant iridotomie périphérique en raison des effets secondaires liés au traitement à long terme. Toutefois cet horizon pourrait changer avec le développement (actuellement en

phase III) d'inhibiteurs de « Rho-associated protein kinase » (ROCK). L'activité de ces « ROCK » ayant pour conséquence l'augmentation de la rigidité des cellules au sein du trabéculum et la stimulation de la production de matrice extra-cellulaire, leur inhibition élargit ainsi les mailles et en diminuent la résistance et ainsi diminue la PIO de façon durable après une seule instillation journalière(85). Encore plus proche de nous dans le temps, le latanoprostène-bunod, une monothérapie avec 2 mécanismes d'action a été accepté aux Etats-unis. On y trouve le latanoprost, une prostaglandine dont nous allons aborder les principaux effets pharmacologiques ci-dessous, et le nitroxyde, dont la production est diminuée au sein des tissus oculaires des patients atteints de glaucome et dont l'apport pourrait, par diverses réarrangements du cytosquelette d'actine présent au sein du trabéculum, en augmenter le flux(86).

V.1.3 Physiopathologie

Cette voie est impliquée dans la genèse de la plupart des glaucomes, justifiant ainsi la réalisation de trabéculotomie et trabéculotomie dans la chirurgie du glaucome(87). Nous pourrions ainsi citer les glaucomes primitifs à angle fermé, pour des raisons anatomiques évidentes mais également plus fines sur le plan microscopique(88), la plupart des glaucomes secondaires à angle ouvert mais aussi les glaucomes primitifs à angle ouvert (ainsi que les glaucomes juvéniles(89)). Il est en effet reconnu que l'augmentation de la PIO est en lien avec l'obstacle trabéculaire trouvant son origine dans modifications structurelles devenant plus fréquentes chez les sujets âgés(90–92).

Renotons enfin que la chirurgie permet également d'augmenter le flux trabéculaire en diminuant (SNP) ou abolissant (trabéculotomie, MIGS) sa résistance(93). D'autres traitements physiques, comme la trabéculoplastie au laser SLT, ont été mis au point avec succès et permettent, temporairement, de remodeler le trabéculum avec un effet hypotensif significatif(94).

V.2 Voie uvéo-sclérale

La voie uvéo-sclérale est, à l'état de base, responsable d'environ 20% de l'excrétion de l'HA, cette valeur variant en fonction de sa méthode de mesure et de calcul(95,96)

Sa découverte est relativement récente (1965) et a fait suite à des études utilisant divers traceurs injectés en chambre antérieure, initialement chez le singe(97,98).

V.2.1 Anatomie

Les structures anatomiques impliquées sont, dans l'ordre de parcours de l'HA, le stroma irien de la base de l'iris puis les espaces entre les faisceaux musculaires du corps ciliaire.

L'HA terminera son parcours au niveau des espaces ciliaires et supra-choroïdien. La sclère fournira, de par les vaisseaux la perforant, des espaces permettant l'évacuation de l'humeur aqueuse jusqu'aux vaisseaux orbitaires et conjonctivaux pour rejoindre la circulation générale. Cette voie sera régulée par la contraction du muscle longitudinal du corps ciliaire, inséré sur l'éperon scléral.

V.2.2 Physiologie

Il est admis que c'est la perméabilité du corps ciliaire à l'HA qui va déterminer l'importance de la voie uvéo-sclérale dans son excrétion(99,100).

Ainsi les molécules parasymphomimétique (comme la pilocarpine), exerçant un effet contractile sur le muscle ciliaire comme nous l'avons vu ci-dessus (et par là-même augmentant le flux trabéculaire), en diminueront les espaces entre les fibres musculaires et diminueront le flux uvéo-scléral(101,102). Il est à noter que l'augmentation du flux trabéculaire compensera très largement la diminution du flux uvéo-scléral expliquant ainsi l'effet globalement hypotenseur de la pilocarpine (mais justifiant ainsi son utilisation dans un second temps lors des crises aiguës par fermeture de l'angle). A contrario, par le même mécanisme, l'atropine augmentera le flux uvéo-scléral, et, nous l'avons vu ci-dessus, diminuera par conséquent le flux trabéculaire.

Enfin, il n'est pas impossible qu'une régulation de l'excrétion par les organes sécréteurs existent, ainsi l'hypothèse de médiateurs ayant une influence sur les voies trabéculaires et/ou uvéo-sclérales, sécrétés par les corps ciliaires et dont la synthèse serait soumis aux valeurs de la PIO a été émise(5).

Le rôle excréteur de la voie uvéosclérale diminue avec l'âge avec un débit de 1,52uL/min chez un sujet jeune et 1,1uL/min chez un sujet âgé(67), la part de flux excréteur d'HA par voie uvéo-sclérale passe ainsi de 30% chez un sujet jeune à 10% chez un sujet âgé(41). Ceci pourrait être lié à une accumulation de tissu conjonctif au sein du muscle ciliaire avec l'âge(103), en réduisant ainsi les espaces et donc augmentant la résistance de la voie uvéo-sclérale. La sécrétion diminuant parallèlement avec l'âge, la PIO reste ainsi à un niveau stable chez le sujet âgé(67).

V.2.3 Pharmacologie

Deux classes médicamenteuses ont un rôle sur la voie uvéosclérale, les alpha-agonistes (brimonidine) et les prostaglandines. La brimonidine augmentera le flux uvéo-scléral mais par un mécanisme restant encore à ce jour non résolu et pour lequel les différentes études sur le sujet ont montré des résultats discordants(98). Les prostaglandines quant à elles auront tout d'abord un effet relaxant sur le muscle ciliaire(104) puis, sur le long terme, un effet sur la matrice extra-cellulaire. Plus la concentration en prostaglandine sera élevée, moins le volume matriciel sera important et plus le flux uvéo-scléral sera facilité(105–107). Nous rappelons ici un effet global dose dépendant des prostaglandines sur la PIO, car celle-ci l'effet hypotonisant décroît lorsque l'on augmente la posologie à 2 gouttes par jour, d'où l'importance de garder une posologie minimale pour conserver un effet hypotonisant maximal(108). Le mécanisme par lequel cet effet dose-inversement-dépendant survient n'est pas parfaitement élucidé, des auteurs ont émis l'hypothèse d'une désensibilisation au récepteur F des prostaglandines(109).

V.3 Autres

Une voie irienne existe. Elle permet l'évacuation de l'HA par le stroma irien jusque dans les veines iriennes. Son rôle semble être très modeste et ne fait plus l'objet d'investigations scientifiques depuis une trentaine d'années(110).

Enfin, comme cité ci-dessus il n'est pas impossible que les procès ciliaires aient aussi un rôle excréteur par réabsorption d'une partie de l'HA produite(32)

Chapitre 2 : La Pression Intra-Oculaire

Si la pression intra-oculaire ne fait pas partie du diagnostic de glaucome (et ne devrait jamais y être associée), elle en est le principal facteur de risque, le principal point d'appel vers cette pathologie dans un contexte de dépistage et surtout l'unique cible de thérapeutique. Sa mesure peut se faire par des moyens variés, mais doit toujours être réalisée avec attention car de nombreux facteurs peuvent en altérer la mesure ou l'interprétation. Comme nous l'avons vu précédemment, la PIO est la résultante directe de l'équilibre entre sécrétion et réabsorption d'HA et de ce fait se voit l'objet d'une variation nyctémérale. Ainsi, il est évident qu'elle se doit d'être au centre du processus de prise en charge du glaucome, du dépistage jusqu'au suivi post-chirurgical.

I Méthodes de mesure de la PIO

I.1 Méthode reposant sur la loi d'Imbert-Fick

I.1.1 Loi d'Imbert-Fick

La plupart des outils permettant de mesurer la PIO en pratique clinique repose sur la loi de Imbert-Fick(111). D'après cette loi, la pression (P) régnant à l'intérieur d'une sphère aux parois infiniment fines peut être estimée par la force (F) nécessaire pour en aplatir une surface (S) circulaire donnée. Cette force, en gramme, doit ensuite être convertie en mmHg. Cette loi est illustrée figure 5 et la pression est donc calculée par la formule $P = F/S$.

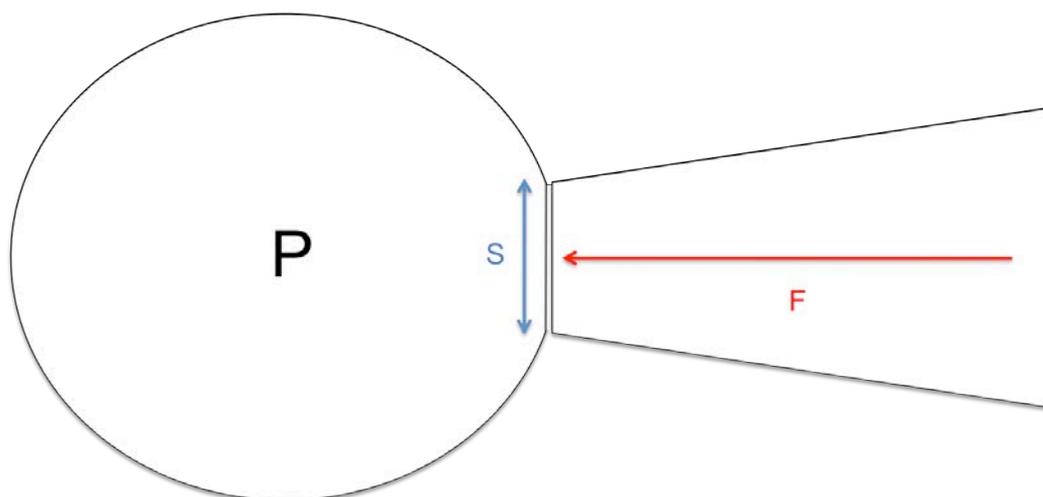


Figure 5 Schéma illustrant la loi d'Imbert-Fick avec F = force nécessaire pour aplatir une surface S et S = surface circulaire de la sphère. P = pression régnant à l'intérieur de la sphère.

Si elle est très utile pour faire une estimation clinique de la PIO, la loi d'Imbert-fick appliquée à l'ophtalmologie souffre de trois imprécisions majeures à prendre en compte afin de ne pas se méprendre sur son interprétation. Tout d'abord l'œil n'est pas une sphère aux parois infiniment fines, ses parois sont d'épaisseur variable au sein d'un même sujet et entre les sujets (pachymétrie), et sont également de nature variable en fonction de la localisation (cornée, sclère), la cornée sur laquelle est apposé le cône d'aplanation exerçant une force élastique (E) à l'encontre de ce cône. Ensuite, la loi d'Imbert-Fick ne s'applique que dans le cadre d'une paroi ne comportant pas de liquide de surface, or le film lacrymal engendre une force capillaire (C) exerçant un effet de succion et sous-estime la PIO. Ces 2 paramètres pris en compte amènent à modifier la formule initiale telle que $P = (F+E-C)/S$. Enfin, l'œil n'étant pas une sphère homogène, la troisième imprécision réside dans l'hétérogénéité du contenu oculaire, par conséquent la pression intra-oculaire mesurée par aplanation sur la cornée n'est pas celle qui règne autour du nerf optique. Ainsi les mesures actuellement faites en clinique ne doivent être interprétées qu'à la lumière de leur imprécision théorique et de leur caractère indirect.

I.1.2 Tonométrie de Goldmann

La tonométrie de Goldmann est aujourd'hui considérée comme le gold-standard pour la mesure de la PIO. Les premiers tonomètres ont été introduits par Donders dans les années 1860 (Photo 1) et étaient alors appliqués sur la sclère.



Photo 1 Tonomètre de Donders

Le premier dispositif utilisant le principe d'aplanation cornéenne fut créé par Alex Weber en 1867 mais ne connut que peu de succès, l'anesthésie cornéenne n'ayant été découverte par Koller qu'en 1884. Théorisée dans un deuxième temps par Imbert (1885)(111) puis Fick (1887) le principe de tonométrie à aplanation cornéenne telle qu'on l'utilise actuellement a été initialement mis au point par Maklakoff en 1885 (Figure 6) qui estimait la PIO en observant les variations de la surface cornéenne aplanie par application d'une force constante(112).

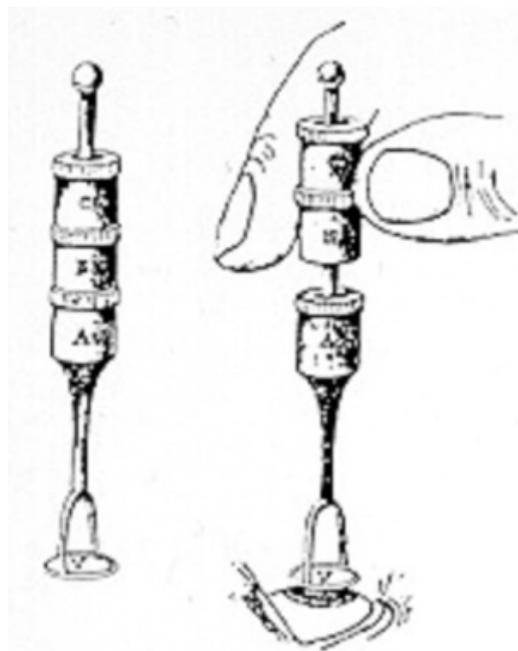


Figure 6 Tonomètre de Maklakoff

Fick (1888) a ensuite inversé le principe de mesure en passant d'une force constante à une surface constante sur laquelle on faisait varier la force d'aplanation(113). Hans Goldmann a perfectionné, popularisé et permis la commercialisation de son dispositif par Haag-Streit en 1957 en montrant que, pour une surface aplanie entre 3 et 3,5mm de diamètre, les forces élastiques (E) de la cornée (venant s'opposer au cône d'aplanation) et capillaires (C) (liées au

film de larmes, exerçant un effet de succion sur le cône d'aplanation) s'annulaient, modifiant ainsi la surface du cône d'aplanation tel que nous la connaissons aujourd'hui. Ainsi la formule $P = (F+E-C)/S$ redevenait $P = F/S$. Le volume d'HA déplacé est infime (0,05uL) et la PIO mesurée est donc peu ou pas modifiée (3%). La valeur de 3,06mm ayant été gardée pour une question de praticité car il suffit de multiplier par 10 la valeur de la force, en gramme, appliquée par le tonomètre, pour aboutir à la valeur de la PIO en mmHg(114). Il convient de repréciser que les observations de Goldmann ne sont valables que pour des pachymétries moyennes, et que la force élastique de la cornée n'est finalement pas négligeable dès lors que l'on s'éloigne significativement de 520um d'épaisseur cornéenne centrale.

La mesure de la PIO se fait directement en position assise en lampe à fente au moyen d'un tonomètre amovible. Ce tonomètre est constitué d'une tige métallique au bout de laquelle se situe un embout conique. Au bout de ce cône se situe une surface circulaire destinée à être en contact avec l'œil et ayant la particularité d'être composée de deux hémiprismes (photo 2).



Photo 2 Hémiprismes visualisés à la face postérieure d'un embout jetable pour tonométrie de Goldmann (Tonosafe)

Ces hémiprismes ont la forme d'hémicercles dont les surfaces sont inclinées d'avant en arrière et de gauche à droite pour l'hémisprime supérieur et de droite à gauche pour l'hémiprisme inférieur. La partie inférieure de la tige métallique se situe au sein d'un boîtier qui permet, au moyen d'un engrenage complexe, d'en régler la force nécessaire pour que la tige permette au cône d'avoir un contact adapté à la mesure de la PIO lors d'une poussée antéro-postérieure sur celle-ci (photo 3).



Photo 3 Tonomètre de Goldmann avec embout réutilisable

Sur le plan de sa réalisation, après anesthésie locale et instillation d'une goutte de fluorescéine, on approche le tonomètre de la cornée afin que les deux soient en contact. On aura au préalable vérifié l'orientation des hémiprismes : pour un astigmatisme cornéen inférieur à 3 dioptries la mesure se fera sur le méridien horizontal, pour toute valeur supérieure il faudra orienter les mires de 43° par rapport au méridien le plus plat afin d'aplanir un hémicercle de taille conventionnelle (l'axe des 43° étant indiqué sur le tonomètre par une bande rouge qu'il faudra donc faire correspondre avec la graduation située sur le cône (non présente sur les cônes à usage unique). La visualisation du ménisque de larme, vert, se fera au moyen de la lumière bleue de la lampe à fente, orientée de façon latérale et dont l'intensité sera réglée au maximum.

En pratique lorsque la pression intra-oculaire est égale à la force appliquée sur la tige métallique, la surface cornéenne aplanie est de $7,35\text{mm}^2$ (soit $3,06\text{mm}$ de diamètre). L'image obtenue est 2 hémicercles verts dont les bords internes s'affrontent parfaitement en ce point.

Dans une étude survenue avant l'avènement des tonomètres prenant en compte l'hystérèse cornéenne (cf ci-dessous) et avant le tonomètre de Pascal, la tonométrie de Goldmann était considérée comme la méthode la plus reproductible en intra et inter-

observateur, devant le tonomètre non contact à air et le tonopen(115).

I.1.3 Tonométrie portable

Les tonomètres de Perkins (photo 4 à gauche)(116) et Draeger (photo 4 à droite)(117) reposent et fonctionnent exactement selon le même principe que la tonométrie de Goldmann et donnent des résultats concordant avec leur homologue non portable(118).



Photo 4 Tonomètre de Perkins (gauche) et Donders (droite)

Son avantage est de pouvoir mesurer des pressions intra-oculaire sans la contrainte de positionnement ou de lieu. Il est possible de les mesurer sur un fauteuil roulant ou en brancard, ou de façon itinérante dans d'autres services/d'autres structures de soins.

I.1.4 Tonométrie à air

La tonométrie à air n'est pas le gold-standard pour la mesure de la pression intra-oculaire mais l'absence d'anesthésie de contact préalable et de nécessité de désinfection du dispositif la rend, de loin, la plus utilisée en pratique clinique, son usage s'étant rapidement développé après son invention et sa commercialisation initiale par Reichert.

Elle aussi repose sur l'aplanation régie par la loi de Imbert-Fick mais son principe de fonctionnement est différent de la tonométrie de Goldmann. Elle est souvent couplée à un auto-réfractomètre et la partie dédiée à la PIO est constituée de 3 éléments (Figure 7) : un système pneumatique générant un souffle d'air dont la puissance va aller en grandissant de manière progressive pour les dernières générations, diminuant ainsi l'inconfort du patient; un faisceau de lumière infra-rouge dirigé vers le centre de l'axe visuel (lorsque le patient fixe une LED verte

située dans la machine) et un photodétecteur.

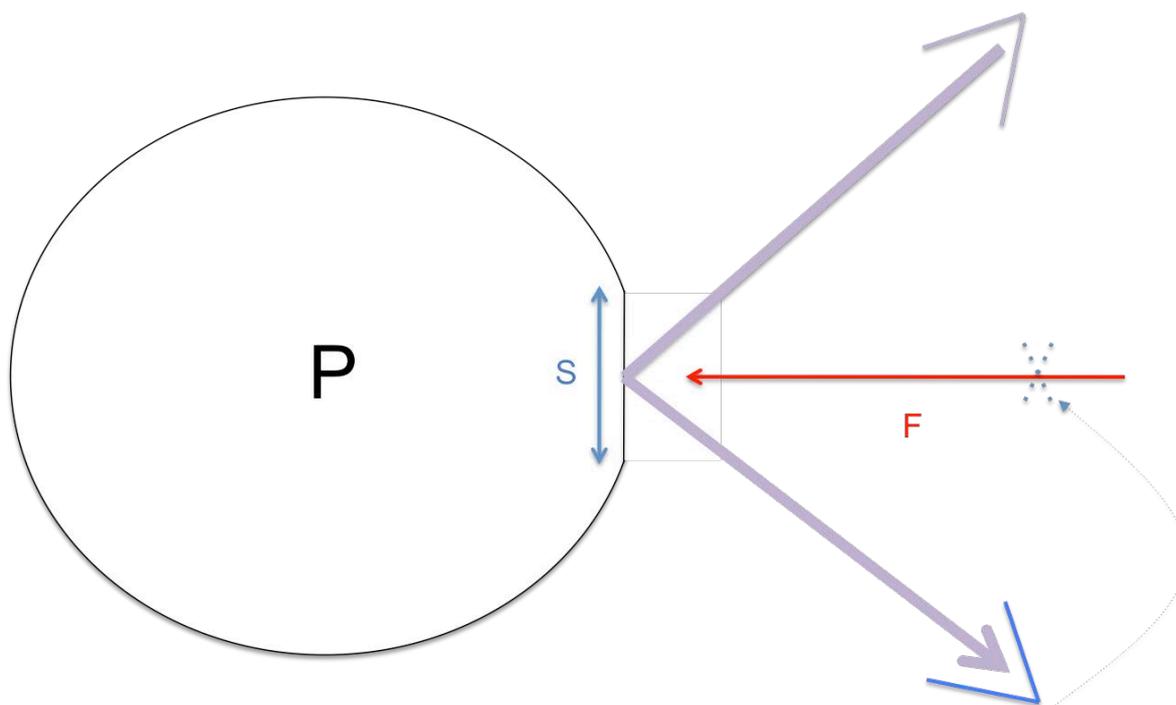


Figure 7 Schéma montrant le fonctionnement de la tonométrie à air. En violet, le faisceau infrarouge réfléchi sur la cornée et en bleu le capteur permettant d'arrêter le système pneumatique, en rouge, générant le souffle d'air de puissance F nécessaire à l'aplanation cornéenne.

Ainsi pour une mesure unique de pression intra-oculaire, la séquence sera la suivante : Le souffle d'air, d'augmentation progressive, va aplanir une surface cornéenne centrale égale à 3,06 mm² (reprenant la surface aplanie par la méthode de Goldman), lorsque cette surface sera parfaitement plane, la réflexion du faisceau infra-rouge s'y fera à la manière d'un miroir et celui-ci se dirigera vers le photodétecteur mettant ainsi un terme au mécanisme. La puissance du souffle nécessaire à l'aplanissement de la cornée sera ainsi enregistrée et convertie en mmHg. La durée moyenne d'une mesure est de 1 à 3ms.

L'aspect éminemment pratique de la tonométrie à l'air ne saurait faire oublier ses inconvénients. Tout d'abord, par rapport à la tonométrie de Goldman, la tonométrie à l'air semble surestimer les PIO élevées et sous-estimer les PIO basses mais les études portant sur le sujets montrent des résultats variables(119) et il semble ne pas y avoir de règle bien établie sur le sujet. Les mesures sur cornées irrégulières s'avèrent imprécises au mieux, difficiles voire impossibles dans la plupart des cas. La PIO mesurée à l'air semble également plus sujette aux erreurs de mesures liées à la pachymétrie d'une part(115,120,121) et à l'hystérèse cornéenne d'autre part(115) que la tonométrie de Goldman, ce dernier aspect serait particulièrement visible chez les sujets âgés mais il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude à grande échelle sur le sujet. Nous le reverrons par la suite mais notons enfin que là où la tonométrie à

aplanation contact permet de faire la moyenne entre PIO «systolique » et « diastolique », la mesure faite à l'air ne reflète qu'une valeur prise au hasard et peut donc être source d'une fluctuation des mesures voire d'une erreur d'interprétation (pouvant aller jusqu'à 6mmHg chez certains individus).

Un dispositif permet la mesure de la PIO à l'air de manière plus ergonomique et ambulatoire : le Pulsair Keeler(122) (photo 5)



Photo 5 Pulsair Keeler

L'innovation la plus récente en termes de tonométrie à l'air est l'Ocular Response Analyzer (ORA) commercialisé par Reichert en 2005 (photo 6).



Photo 6 Ocular Response Analyser

Comme pour une tonométrie classique, le souffle d'air permet d'avoir une première valeur de

PIO correspondant au moment où la surface cornéenne est aplatie. Une fois cette valeur obtenue, le souffle d'air ne se stoppe pas et continue à s'accroître jusqu'à ce que la cornée s'indente. Une fois cette indentation obtenue, le souffle d'air diminue progressivement et une deuxième valeur de PIO est obtenue correspondant au moment où la surface cornéenne est de nouveau strictement plate. La mesure dure environ 10ms. Une partie de l'énergie appliquée par le souffle d'air pour indenter la cornée sera dispersée sous forme de chaleur, d'autant plus que la cornée sera élastique, ce qui fait que le souffle d'air nécessaire à l'aplanation de la surface cornéenne sera moindre la deuxième fois (figure 8).

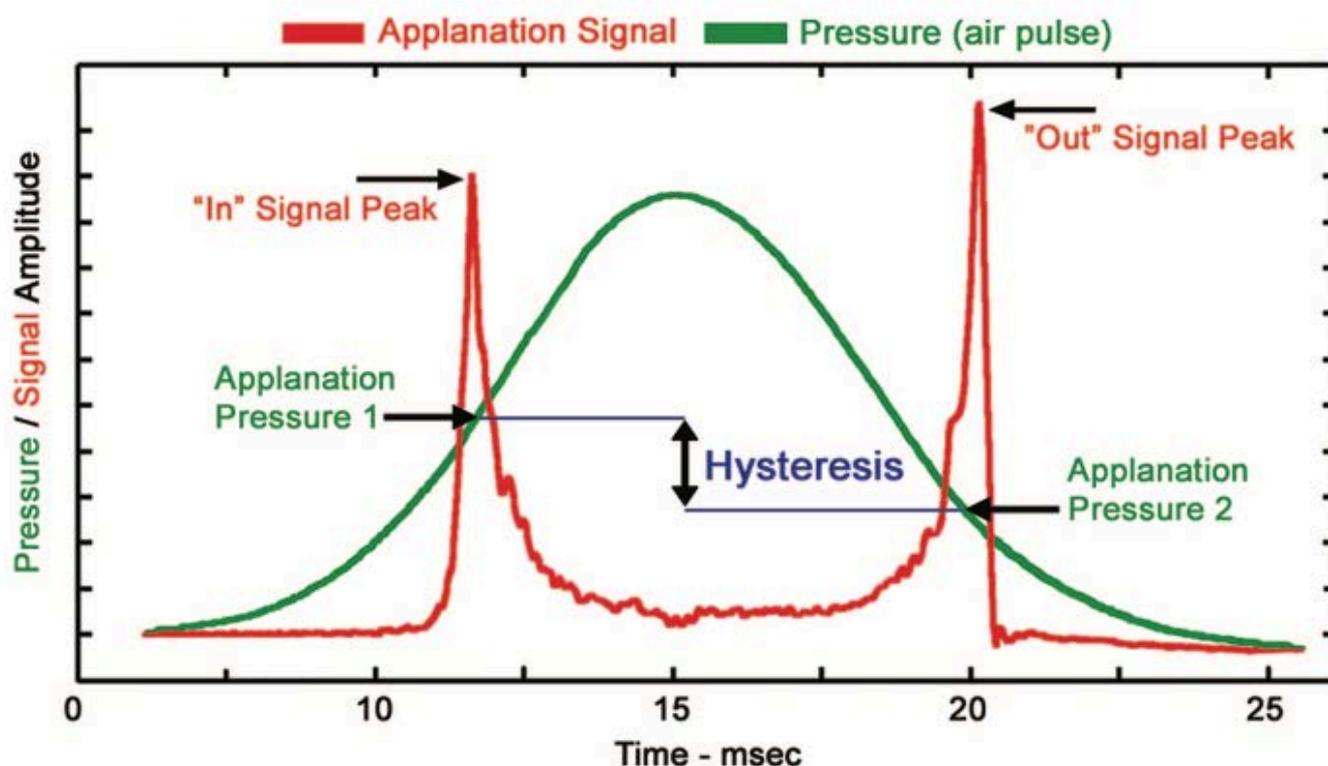


Figure 8 Schéma explicatif concernant le fonctionnement de l'ORA (de Kaushik S, Pandav SS. Ocular Response Analyzer. J Curr Glaucoma Pract. 2012;6(1):17-9.)

Ainsi, les deux valeurs de PIO seront différentes, la première étant plus élevée que la deuxième et la différence entre les deux représentant « l'hystérèse cornéenne » ou, plus simplement, l'élasticité cornéenne(123). L'ORA permet également de mesurer le facteur de résistance cornéenne qui sera utile pour des considérations pathologiques telle que le kératocône(123). A partir de la valeur de l'hystérèse cornéenne, on aura une valeur de PIO « corrigée » en fonction de ce paramètre (IOPcc) qui semble systématiquement surestimer la PIO mesurée par la tonométrie de Goldmann, sans qu'il soit possible de déterminer lequel des 2 dispositifs est au plus proche de la réalité(124). La machine fournit également la PIO moyenne des 2 PIO enregistrées (IOPg)(125).

En pratique les conséquences de modifications de l'hystérèse cornéenne sont directement compréhensibles si l'on se réfère à la loi d'Imbert-Fick dans sa version « critiquée » par Goldmann où P n'était plus égal à F/S mais à $(F+E-C)/S$ (P = pression, F = force appliquée sur la sphère pour la rendre plane, S = surface d'aplanation, C = force capillaire liée au ménisque de larme et E = Elasticité = Hystérèse). Il est évident que plus l'hystérèse, E , sera importante et plus la PIO aura tendance à être sous-estimée et inversement. Outre la correction de la PIO, l'hystérèse cornéenne pourrait également apporter des informations quant aux paramètres « physiques » du nerf optique (sa « rigidité »)(126) et quant au risque d'évolution d'un glaucome installé(127–130).

Oculus à récemment (2012-2013) développé un tonomètre dont le principe fait également appel à la prise en compte et à l'évaluation de l'hystérèse cornéenne, le Corvis ST (photo 7)(131).



Photo 7 Corvis ST

L'innovation technologique réside dans le fait que l'aplanation n'est plus mesurée par la réflexion d'un rayon infra-rouge mais par une caméra Scheimpflug qui enregistre les mouvements cornéens lors de son aplanation par le souffle d'air. Là aussi une pression intra-oculaire corrigée « biomécaniquement » (bIOP) est donnée par la machine, et si les valeurs semblent légèrement inférieures à celles mesurées par la tonométrie de Goldmann(131), mesurée en ex vivo elles semblent en adéquation avec la « vrai » PIO sans en plus être influencée par la pachymétrie(132). Par ailleurs, sur des sujets sains, le Corvis ST semble donner des résultats d'une répétabilité robuste(133).

Rappelons et soulignons toutefois qu'aucune de ces innovations technologiques ne permet pourtant de différencier PIO « systolique » de « diastolique ».

I.2 Méthode reposant sur l'indentation

L'ensemble de ces méthodes reposent sur le principe qu'une force ou un poids appliqué à un objet aura pour conséquence une indentation sur cet objet qui sera d'autant plus importante que cet objet est mou.

I.2.1 Tonomètres de Schiötz, de McKay-Marg puis le Tonopen et la pneumotonométrie

Au début des années 1900 Schiötz développe sur quelques années le premier tonomètre à indentation, qui deviendra, avant l'avènement du tonomètre de Goldman 50 ans après, le gold standard pour la tonométrie du XXème siècle(134). Nous ne conjuguerons pas les phrases suivantes au passé étant donné que cet outil demeure encore utilisé (et encore disponible dans les locaux du bloc opératoire du service d'ophtalmologie du CHU de Lille, photo), notamment dans un contexte de dépistage en médecine humanitaire(135).



Photo 8 Tonomètre de Schiötz

Le mécanisme de cette tonométrie utilise une surface plane au sein de laquelle surgit le bout d'un piston, éventuellement lestable (pour des PIO élevées). Une fois appliqué sur l'œil (en décubitus dorsal), le piston va indenter la cornée et librement s'enfoncer au sein de la surface plane. Au-dessus, un mécanisme pendulaire, exerçant une résistance sur ce piston permettra de déplacer une aiguille qui indiquera des valeurs chiffrées (Figure 9).

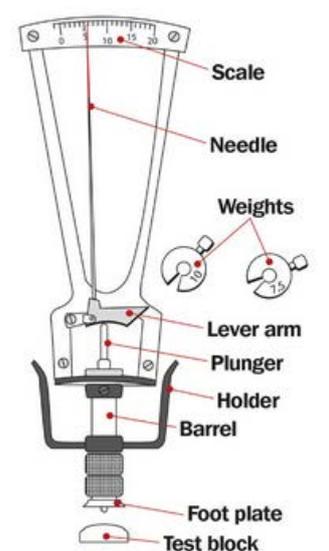


Figure 9 Schéma des différents éléments du tonomètre de Schiötz

Plus un œil sera « mou » plus la force nécessaire pour indenter la cornée sera élevée et plus l'aiguille ira vers des valeurs élevées, pour un œil « dur » la force nécessaire pour indenter ne sera pas élevée, le piston rencontrant immédiatement une résistance, l'aiguille restera sur des valeurs faibles. Une table de conversion est ensuite nécessaire pour en déduire des valeurs de PIO. Toutefois les valeurs de PIO sont très variables comparativement aux valeurs obtenues par tonométrie de Goldmann(136).

En 1959, Mackay et Marg créèrent un tonomètre électronique se basant à la fois sur l'indentation et sur l'aplanation(137). Ce tonomètre reprend le principe général du tonomètre de Schiötz et de celui de Goldmann. La surface d'aplanation est de 3,06mm au centre de laquelle ressort un petit piston. Dès le contact avec l'œil, le piston génère une force sur une jauge de contrainte, cette force augmentant avec l'indentation exercée jusqu'au moment où la surface entre en contact avec l'œil de telle façon à l'aplanir où la force exercée sur le piston diminue transitoirement car partagée avec la surface d'aplanation. C'est à ce moment d'aplanation que la PIO mesurée par le piston est enregistrée. (Figure 10)



Figure 10 Schéma et photo du tonomètre de Mackay et Marg

Le tonomètre de Mackay-Marg n'est plus commercialisé mais a laissé la place au tonomètre Tonopen, commercialisé par Reichert, qui reprend le même principe (photo 9). Le tonopen (Tonopen XL (moyenne de 4 mesures) ou Tonopen Avia (moyennes de 10 mesures)) est portatif et peut être utilisé indifféremment en procubitus ou décubitus, au cabinet ou au bloc opératoire.



Photo 9 Tonopen XL

L'avantage indéniable de ce type de tonométrie à indentation +/- aplanation est son utilisation possible pour les cornées irrégulières, comme les cornées greffées(138). De plus son utilisation reste possible à travers une lentille, et, en cas de cornée pathologique à risque d'ulcère, la PIO peut y être monitorée au travers d'une lentille pansement(139). Toutefois les valeurs mesurées avec le tonopen semblent variables comparativement à la tonométrie de Goldmann, certaines études lui reprochant de surestimer les hautes PIO et de sous-estimer les basses(140), quand d'autres lui reprochent l'exact inverse(141). Il est possible et intuitif que ces résultats soient le fruit d'une plus sensibilité plus marquée du Tonopen à l'hystérèse cornéenne, le tonopen n'étant pas fiable pour les cornées dont l'élasticité est pathologique, comme dans le kératocône(142), mais aucune étude à notre connaissance n'a étudié ce paramètre à grande échelle. Comme pour la tonométrie à l'aplanation non contact, ce principe de tonométrie ne permet pas de connaître la PIO « systolique » ou « diastolique ».

Le pneumotonomètre, inventé en 1968(143) puis commercialisé par Reichert, est un tonomètre à aplanation mais revêt certaines caractéristiques de l'indentation (photo 10). La surface d'aplanation en silicone repose sur un coussin d'air en contact avec un piston à l'intérieur, limitant ainsi les frottements avec la cornée.



Photo 10 Pneumotonomètre

Comparativement aux autres tonomètres décrits ci-dessus, le pneumotonomètre peut permettre une évaluation quantitative du caractère pulsatile de la PIO, qui pourrait être un reflet de la vascularisation du nerf optique(144) et les calculs d'index de résistance et de pulsatilité pourraient être déterminants pour différencier un œil glaucomateux d'un œil sain(145). Un deuxième avantage de ce dispositif, plus fondamental, est d'analyser les variations de PIO en fonction de plusieurs paramètres extérieurs, c'est la tonographie(146). Pour des valeurs normales de PIO, le pneumotonomètre montre des performances similaires à la tonométrie de Goldmann(115)

I.2.2 Tonomètre à rebond.

La tonométrie à rebond fonctionne selon un principe utilisant celui de la tonométrie à indentation. Un corps lancé à une vitesse connue sur un objet rebondira sur celui-ci avec une vitesse proportionnelle à la pression régnant au sein de cet objet.

La tonométrie à rebond a vu le jour dès 1930 mais ce n'est qu'en 1997 que son usage s'est intensifié avec la mise au point d'Icare (commercialisée en 2003 par l'entreprise du même nom)(147). Une petite sonde de 1,8mm de diamètre est maintenue par un champ électromagnétique est rapidement propulsée vers la cornée sur laquelle elle rebondi, la vitesse de décélération est mesurée par la machine qui la converti en mmHg. Avant 2010, les acquisitions ne pouvaient pas se faire en décubitus dorsal, mais la version Icare Pro a remédié

à ce désavantage(148). (photo 11)



Photo 11 Tonomètre à rebond Icare Pro

La durée de contact avec la cornée étant de l'ordre de la milliseconde, aucune anesthésie cornéenne préalable n'est nécessaire(149). Ce dispositif a été adapté pour des auto-mesures par les patients (Icare Home, 2014)(150) (photo 12), avec cependant des valeurs surestimant celles mesurées par tonométrie de Goldmann de façon d'autant plus importante que la cornée est épaisse(151).



Photo 12 Tonomètre à rebond pour auto-tonométrie Icare Home

Comme pour la tonométrie sans contact et le tonopen, la pression intra-oculaire mesurée par la tonométrie à rebond ne reflète qu'un court moment de la pression intra-oculaire et ne prend par conséquent pas en compte le caractère pulsatile de celle-ci. En outre, il est là aussi intuitif de penser que ce type de tonométrie va être influencé par les paramètres biophysiques de la

cornée(151).

Le coût du dispositif Icare home reste relativement abordable pour ce qui est des mesures à domicile par les patients (2000euros + 1euro la mesure).

I.2.3 Palpation transpalpébrale, Proview et Diaton

La palpation bidigitale transpalpébrale fut la toute première façon de mesurer la PIO. Au début du XIXème siècle Bowman en faisait d'ailleurs une aptitude clinique complexe que se devait de maîtriser tout bon ophtalmologiste pour un examen de routine. Cette technique subjective a d'ailleurs longtemps prédominé sur les techniques objectives que nous avons décrites ci-dessus, par « panache » de l'homme de science vis-à-vis de l'ingénierie, et ce n'est vraiment qu'avec l'avènement de la tonométrie à aplanation au début du siècle suivant que la palpation transpalpébrale fut presque définitivement abandonnée. Seuls quelques aficionados de la technique restent convaincus d'une relative bonne appréciation de la PIO au travers de la paupière supérieure, n'en déplaise à l'Evidence Based Medecine(152). La pratique reste à ce jour réservée au dépistage de PIO excessivement élevée chez des sujets difficile à examiner.

Un dispositif objectif de mesure de la PIO en transpalpébral, faisant suite au Proview dont les résultats cliniques n'ont pas été satisfaisants(153), a vu le jour en 2007, le Diaton(154) (photo 13 et 14) mais dont les résultats semblent encore ici assez éloignés de la réalité(155). Son utilisation pourrait être là aussi réservée au dépistage, plus précis, des PIO élevées chez des sujets difficiles à examiner(156).



Photo 13 Tonometre transpalpebral Diaton



Photo 14 Exemple d'utilisation du Diaton

I.3 Méthode reposant sur la correspondance de forme : Dynamic Contour

Tonometry (DCT) ou tonomètre de Pascal.

Introduit par Kanngiesser et al en 2005(157), le DCT ou tonomètre de Pascal (photo 15) est le dernier dispositif commercialisé (Ziemer Ophthalmic) en date pour mesurer la PIO.



Photo 15 Tonomètre de Pascal

C'est le premier tonomètre utilisant un nouveau concept de mesure depuis le siècle dernier. La technologie de la correspondance de forme (« contour matching ») fonctionne d'après le principe de Pascal (ou principe de transmission de pression de fluide) bien connue des plongeurs et qui stipule que la pression exercée n'importe où dans un fluide incompressible enfermé est transmis dans toutes les directions à travers le fluide. Ainsi la tension de surface d'une sphère entourée d'un dispositif la moulant sera égale à la pression à l'intérieur de cette sphère. Cette tension de surface quant à elle peut être mesurée par un capteur piézo-électrique présent au sein de ce dispositif. Le DCT utilise un support n'entourant évidemment pas tout l'œil mais venant s'appliquer avec une force de 1g sur la cornée ce qui permet de simuler la situation où tout l'œil est recouvert et ainsi d'avoir une bonne mesure de la tension de surface de l'œil et donc de la PIO (Figure 11).

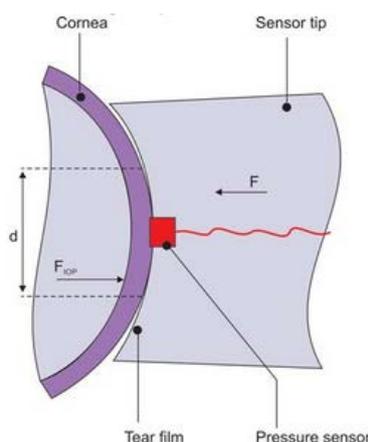


Figure 11 Schéma illustrant le fonctionnement de la tonométrie à correspondance de forme

En pratique, le tonomètre est monté sur une lampe à fente, à la manière d'un tonomètre de Goldmann, nécessite une anesthésie locale, et vient s'apposer sur la cornée pendant 5 secondes durant lesquelles environ 100 acquisitions de PIO sont réalisées.

Cette méthode semble être une excellente manière de déterminer la véritable pression régnant à l'intérieur de l'œil(158), et ceci en étant radicalement moins biaisé que les autres méthodes de mesures de PIO par ses caractéristiques biomécaniques ou pachymétriques (159,160). On retrouvera ainsi des valeurs bien plus élevées en DCT qu'au Goldmann pour les cornées fines, après chirurgie réfractive par exemple, et le DCT trouve là son tout premier cœur de marché(161). Moins biaisée par les caractéristiques biomécaniques de la cornée, la tonométrie de Pascal est particulièrement efficace en post kératoplastie(162). De plus les mesures bénéficient d'une meilleure répétabilité que la tonométrie de Goldmann ou l'ORA(163). Enfin, la tonométrie de Pascal est une méthode permettant l'enregistrement du caractère pulsatile de la PIO, avec tous les avantages que nous avons vu avec la pneumotonométrie.

Le DCT a tous les arguments pour devenir le futur Gold-Standard de la tonométrie, mais son utilisation reste pour l'instant limitée en raison de son prix d'achat (10.000 euros) et du prix de ses capteurs à usage unique d'une part (1 euro la mesure) et de la durée nécessaire à l'acquisition d'autre part, rendant une compliance du sujet absolument nécessaire(164).

I.4 Méthode reposant sur les variations de courbures cornéennes.

La nécessité d'un monitoring des 24h sera rediscutée dans les chapitres suivants mais la question se pose depuis dans les années 1950, Maurice ayant réalisé le premier monitoring en continu des variations de pression intra-oculaire en 1958(165). Mais son dispositif, par indentation cornéenne, n'a pas perduré pour des raisons de confort évidentes.

Introduite en 2004 chez le porc(166), la lentille Triggerfish (Sensimed) a permis en 2011 de faire le premier monitoring en continu des variations de la dimension du globe oculaire à

l'aide d'une lentille chez l'homme(167). Un premier dispositif utilisant la lentille pour un monitoring continu et ressemblant beaucoup à celui de la lentille Triggerfish avait déjà été introduit en 1967(168) mais le projet avait été abandonné au stade de la recherche sur l'animal pour des raisons de coût.

Son principe repose sur les variations de courbures à la jonction cornéo-sclérale, initialement observées chez le lapin(169), qui sont induites par les variations de pression intra-oculaire. Théoriquement, une modification de 3 μ m de rayon de courbure est provoquée par une variation de 1mmHg de PIO et le signal enregistré par la lentille est de 50 μ V(166). La lentille (photo 16) est composée d'un matériau en silicone au sein duquel se situe une jauge de pression arciforme en platine et titane de 7 μ m d'épaisseur et située sur un diamètre de 11,5mm par rapport au centre (lieu moyen de la jonction cornéo-sclérale).

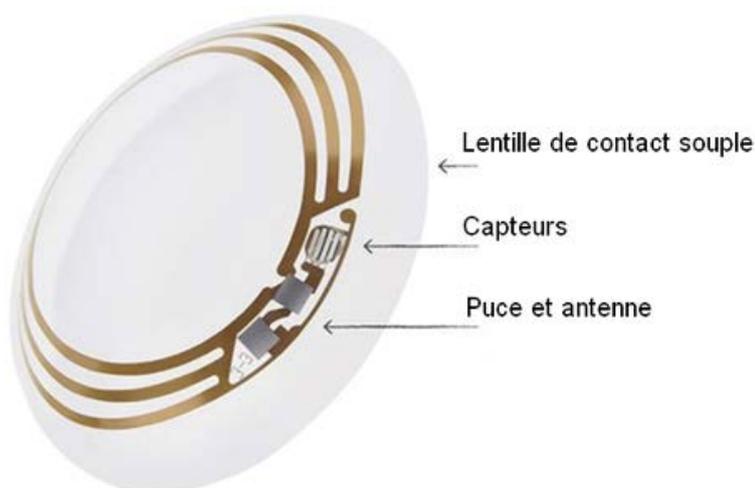


Photo 16 Lentille triggerfish

La lentille fait 14,1mm de diamètre pour une épaisseur maximale de 585 μ m au centre et les rayons de courbures disponibles sont 8.40, 8.70 et 9.00mm. Les mesures sont effectuées pendant 30 secondes toutes les 10 minutes. Les résultats sont envoyés par radiofréquences à une antenne placée autour de l'œil (figure 12) et le tout est enregistré par un dispositif que porte le patient. Les valeurs sont mesurées en mV et le 0 est toujours la valeur de départ à la pose de la lentille.

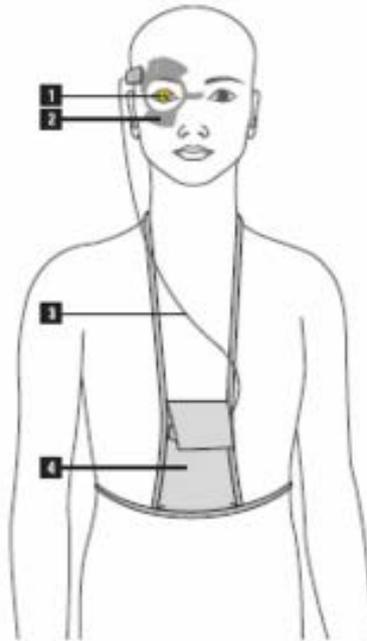


Figure 12 Schéma illustrant un patient équipé d'une lentille triggerfish et de son boîtier enregistreur

Les données obtenues par la lentille sont des données en mV, et si les papiers originaux montrent une bonne corrélation entre la PIO induite et les mV mesurés (permettant ainsi de faire une bonne estimation de la PIO par la lentille), il semble que la distension cornéo-sclérale induite par la PIO varie d'un œil à l'autre, ne permettant ainsi pas d'extrapoler les résultats d'un sujet à un autre(166). Chez l'homme des résultats discordants sont publiés, certains montrant une bonne corrélation entre les valeurs obtenues en mV pour un œil et les valeurs obtenues en mmHg en controlatéral(170) quand d'autres montrent que les valeurs mesurées en tonométrie à l'aplanation sont similaires avant et après la pose de la lentille alors que celle-ci enregistre des résultats différents en mV, avec notamment une systématique tendance à l'augmentation en cours d'un cycle, posant également la question sur l'efficacité de la lentille pour l'évaluation de la PIO en continu sur 24h(171).

Notons toutefois que, si les valeurs qu'elles donnent sont sujettes à interprétation, les courbes sont reproductibles chez un même sujet(172), permettant ainsi de tester l'efficacité d'une mesure thérapeutique(171,173–176). Egalement, les études comparant sujets sains et sujets glaucomateux montrent des différences significatives sur lesquelles nous reviendrons par la suite(177–179). Enfin, des paramètres issus des enregistrements, tels que le nombre de pic de longue durée en éveil, le nombre de pic pendant le sommeil, la différence de mV entre éveil et sommeil, ... ont été significativement associés à des évolutions du champ visuel, rendant ainsi le dispositif plus complexe mais aussi plus intéressant que sa simple réduction à des mesures de PIO(180), la compilation informatique systématique de ces données pouvant en

faire un nouveau biomarqueur de glaucome(181).

Sur le plan de la tolérance, les études réalisées sur le sujet n'ont pas montré d'intolérance subjective ou objective majeure et confirme l'innocuité du dispositif(172,182).

Pour terminer, il faut évidemment noter que si ce dispositif est prometteur, son utilisation, comme pour toutes les innovations récentes que nous avons citées jusque-là, est limitée par son coût (environ 500euros la lentille à usage unique + 7000euros le dispositif d'enregistrement et d'analyse des données).

I.5 Méthodes invasives

Les dispositifs à l'extérieur de l'œil ont le désavantage de ne faire que des mesures indirectes de la pression intra-oculaire, avec les biais que nous avons vus. Afin de répondre à ce défaut, et bénéficiant des progrès technologiques continus en termes de miniaturisation électronique, des voies de recherches actuelles portent sur des dispositifs à implanter au sein des structures intra ou péri-oculaires.

Les différentes approches sont par implantation d'un capteur en chambre antérieure(183), en supra-choroïdien(184), ou encore au sein d'un implant dans le sulcus irido-ciliaire. Cette dernière voie est la seule qui a fait l'objet d'étude clinique chez l'homme avec l'utilisation de l'Eyemate (implandata ophtalmic products GmbH) chez des patients souffrants de glaucome à angle ouvert opérés de cataracte. Les résultats montrent un profil pressionnel concordant avec celui mesuré en tonométrie de Goldmann ainsi qu'une bonne tolérance des patients(185,186)(études financées par l'entreprise vendant le produit).

Enfin, nous introduirons un dispositif récent, faisant le lien entre diagnostic et thérapeutique, qui est une « pompe intelligente », l'iPump. Un réservoir de liquide constitue une partie du dispositif, associé à un capteur de pression, le tout relié par une canule introduite en chambre antérieure et qui permet, chez l'animal, de mesurer des pressions intra-oculaires avec une précision inférieure au millimètre de mercure et d'injecter ou d'aspirer du liquide en fonction de la pression cible paramétrée(187). Il n'y a pas pour le moment de version « implantable » adaptée à l'homme et par conséquent pas d'étude clinique en cours.

II Facteurs de variabilité de mesure de la PIO

Nous allons voir que la PIO est une grandeur dont la mesure n'est pas chose aisée et peut parfois prendre à défaut même le plus expérimenté des ophtalmologistes. Nous n'allons aborder dans cette partie que les éléments venant influencer sur la mesure à un temps « t », qui

sont par conséquent source d'une mésestimation de la pression intra-oculaire habituelle ou réelle par le clinicien. Soulignons dès l'introduction que l'ensemble des biais possibles doit amener à la conclusion suivante : Sa mesure à un instant donné étant soumise à de telles variations qu'une pression intra-oculaire n'aura de valeur sur le plan pathologique que lorsqu'elle a été confirmée sur plusieurs mesures indépendantes (en termes de lieu et de temps).

II.1 Facteurs inhérents au sujet

La pression veineuse épisclérale est probablement le facteur de risque venant le plus sournoisement augmenter la PIO. Un sujet trop penché en avant, qui retient sa respiration, ou qui a sa cravate trop serrée sont d'autant de facteurs susceptibles d'aboutir à une surestimation de la PIO sans que le clinicien ne s'en aperçoive(188,189). Pour 1mmHg d'augmentation de la pression veineuse centrale, on aura 0,8mmHg d'augmentation de la PIO.

La pression artérielle systémique, ou plutôt ses variations à court terme, a une influence sur la PIO, de l'ordre de 1mmHg de PIO pour toute augmentation de 10mmHg de pression artérielle moyenne(190,191).

La pression artérielle donne également un caractère pulsatile à la PIO, ce caractère pulsatile est plus ou moins important en fonction des patients (entre 0,9 et 7,2mmHg)(192) sans que la répercussion physiopathologique soit complètement élucidée. Des études soulignent l'hypothèse que le « pulse » serait en corrélation avec la vascularisation du nerf optique(193) ou encore qu'il aurait une influence mécanique sur ce dernier(194). Il a été mis en cause dans la probabilité de développer un glaucome (195) ou d'aggraver un glaucome pré-existant (196–198). Seule la mesure en continu de la PIO permet d'en moyenniser les valeurs, et des méthodes comme la tonométrie non contact ou la tonométrie à rebond peuvent sous-estimer la PIO si la mesure est faite dans le creux du pulse ou la surestimer dans le cas inverse.

L'état d'hydratation du sujet va également faire varier la PIO, environ 3-4mmHg à 15min après ingestion d'un litre d'eau(199). Cette constatation est à l'origine du « test par ingestion d'eau »(200), n'ayant pas montré des résultats cliniques satisfaisants. Une consommation de café (1 tasse) pourra également avoir un effet hypertensif transitoire (201).

Une accommodation équivalente à 4 dioptries, prolongée (2-3 minutes), précède la mesure de PIO aboutirait à une sous-estimation de sa valeur réelle d'environ 4mmHg par le même mécanisme que celui de la pilocarpine, c'est à dire par traction de l'éperon scléral par le

corps ciliaire, exerçant ainsi une excrétion de l'HA au travers d'un trabéculum plus perméable(202). Ces données ont été récemment contredites par 2 études ne retrouvant pas de modification de la PIO suite à une accommodation de 3 ou 6 dioptries(203,204). A contrario une mydriase, pharmacologique ou non, augmente la PIO d'environ 4mmHg. Les valeurs revenant à la normale après 10min d'exposition à la lumière(205)((206).

Le blépharospasme peut induire une augmentation de la PIO estimée entre les contractions forcées, comme le fera un appui sur la paupière, d'environ 3-4mmHg(207).

Enfin on note un facteur positionnel sur la PIO, que nous aurions pu décrire en abordant le rôle de la pression veineuse épisclérale, mais dont la physiopathologie semble être un peu plus complexe que cela. Le passage de l'orthostatisme au décubitus abouti à une augmentation de la PIO qui a tendance à diminuer si la position couchée est maintenue(208). La position de la tête est également à prendre en compte, une hyperextension et encore plus une hyperflexion, aboutissent à une augmentation de la PIO(209).

II.2 Facteurs inhérents à la méthode de tonométrie utilisée

Le plus connu de tout clinicien est la pachymétrie. Toute interprétation de PIO doit se faire en ayant conscience de la pachymétrie du sujet. Une épaisseur statistiquement « normale » et pour laquelle on considère que la pachymétrie n'a pas d'influence sur la mesure de la PIO est $540 \pm 30 \mu\text{m}$, au-delà une pachymétrie fine aura tendance à donner une mesure significativement sous-estimée de la PIO, et inversement pour une pachymétrie épaisse. Aucun tableau de conversion permettant d'estimer la véritable PIO en fonction de la pachymétrie n'a pu faire la preuve de son universalité(210) et les machines présentant des résultats de PIO « corrigées » en fonction de la pachymétrie ne s'appuient pas sur des données scientifiquement valides. Comme vu ci-dessus, la tonométrie de contour serait la moins influencée par ce paramètre, notamment pour les pachymétries fines(161).

Les paramètres biomécaniques de la cornée sont probablement l'élément biaisant les tentatives de développement de bases normatives pour interpréter la PIO en fonction de la pachymétrie(211). L'exemple le plus parlant est la sous-estimation d'une PIO malgré une épaisseur cornéenne augmentée en cas d'œdème cornéen. Chez un même individu, et hors conditions pathologiques, ces paramètres ne sont pas figés et la cornée devient de plus en plus

rigide avec l'âge, influençant ainsi la mesure de la PIO(212). Des équations ont tenté d'intégrer l'ensemble des paramètres, en les simplifiant afin d'avoir à la fois une mesure précise mais aussi réalisable en routine(213). Probablement en lien avec des facteurs biomécaniques, la courbure cornéenne va également modifier la PIO mesurée, les conséquences sont surtout perçues pour les cornées très puissantes avec des variations de 3mmHg lorsque la courbure cornéenne passe de 40 à 49 dioptries. Enfin, pour revenir au paragraphe ci-dessus, les propriétés biomécaniques de la cornée aurait également une influence sur le « pulse », cette donnée récente, non prise en compte dans toutes les études portant sur le sujet, invite donc à ne jamais considérer un paramètre isolément et assoit encore la complexité de notre sujet(214).

Moins pris en compte mais tout aussi trompeur et source d'erreur, un astigmatisme supérieur à 3 dioptries pourra aboutir à une mesure surestimée de la PIO (1mmHg pour 4 dioptries) s'il n'est pas pris en compte. Nous avons vu en abordant la tonométrie de Goldmann le moyen de s'affranchir de ce biais. Les astigmatismes irréguliers tels qu'on peut en avoir dans les greffes seront mieux appréciés par tonométrie à indentation ou par tonométrie de Pascal.

L'effet tonographique abouti à une sous-estimation de la PIO et est présent à partir du moment où la mesure de PIO inclut une déformation oculaire. On assimile ça à une manœuvre de Foster a minima où la pression exercée sur l'œil va ouvrir l'angle, ce qui va exercer un effet de chasse par facilitation de l'excrétion par voie trabéculaire. L'effet peut être de 0,5 à 1mmHg d'une mesure à l'autre(215). Une mesure de PIO après gonioscopie ou autre pression sur le globe oculaire aura le même effet.

Le contact entre paupière et tonomètre à aplanation peut conduire à une surestimation de la PIO.

La quantité de fluorescéine / de larmes jouera également sur l'évaluation de la PIO. Une épaisseur trop importante des demi-cercles induira une sur-estimation de la PIO quand une insuffisance de liquide induira une sous-estimation.

En tonométrie de Goldmann, un décentrement vertical du cône sera source de surestimation de la PIO. A l'inverse, un mauvais centrage des cônes à usage unique, de telle sorte à ce que la surface plane ne soit pas parallèle à la surface à aplatir aboutira à une sous-estimation de la PIO.

Enfin, pour l'ensemble des appareils, et ceci est tout particulièrement vrai pour la

tonométrie de Goldmann, la calibration des appareils se doit d'être d'une précision horlogère. Après 4 mois d'utilisation, ce sont entre 20 et 50% des tonomètres qui présentent des imprécisions de plus de 2,5mmHg, la proportion de ceux qui ne réalisent pas de mesure exacte à 0,5mmHg s'approchant des 100%(216,217). Une mauvaise calibration des appareils de mesures est source d'erreurs à répétitions, même par le plus entraîné des cliniciens. Il convient de savoir dépister une mauvaise calibration, voire même de réaliser un étalonnage (le cout et le temps du retour au fabricant étant un facteur limitant certain)(216).

III La pression intra-oculaire normale

III.1 Définition

D'entre toutes les pathologies oculaires, la pression intra-oculaire étant intimement liée au glaucome. De ce fait, il est admis que le terme pression intra-oculaire « normale » revêt 2 aspects. On pourra parler de normalité sur le plan statistique, avec des chiffres obtenus lors d'étude de population et avec dans ce cas une valeur moyenne de PIO entre 15 et 16mmHg et un écart-type de 2,5mmHg, faisant ainsi que 95% de la population se trouve entre 9 et 21mmHg avec une proportion plus importante des hautes pressions, notamment après 40 ans(218). Cette normalité statistique est la plus connue du grand public et même des membres de la communauté médicale non spécialisés, malheureusement, car si elle peut faire office de « signal d'alarme », c'est en théorie moins elle que l'aspect du nerf optique et les antécédents familiaux qui amène l'ophtalmologiste à rechercher un glaucome. A côté de cette définition statistique donc, on aura une définition clinique de la PIO normale qui sera la pression intra-oculaire en dessous de laquelle ne se développe pas (ou plus) de neuropathie glaucomateuse.

III.2 Facteurs de variabilité

Ayant considéré les sources d'erreur lors de la mesure ci-dessus, nous n'abordons dans cette partie que les sources de variabilité de PIO sur la durée, indépendantes du clinicien ou de la méthode de mesure.

III.2.1 Sexe et Âge

Il n'y aurait pas de différence entre l'homme et la femme en ce qui concerne la PIO(219). Toutefois, chez la femme, des variations surviendraient en fonction du statut hormonal. Ainsi

chez la femme enceinte la PIO aurait tendance à diminuer, et lors de la ménopause à monter. On note un rôle bénéfique d'une exposition prolongée aux œstrogènes (donc un risque accru de glaucome chez les femmes ayant eu une ménopause précoce)(220) et un rôle a priori néfaste de taux élevé de testostérone en post ménopause(221).

III.2.2 Ethnie

Les études épidémiologiques ont retrouvé des valeurs plus élevées chez les sujets mélanodermes malgré la plus forte prédominance de cornées fines, expliquant en partie le caractère plus agressif des glaucomes chez ces sujets. Ces données sont toutefois sujettes à controverses, car d'autres études ne retrouvent pas une telle différence de PIO entre sujets mélanodermes et caucasiens(222).

La PIO des sujets d'origine asiatique est statistiquement plus basse que les sujets caucasiens(223), d'origine malaisienne ou indienne(224). Cela pourrait s'expliquer en raison des même co-facteurs confondants que ceux entrant dans les modifications de PIO liées à l'âge. En miroir de ce que l'on observe chez les sujets mélanodermes, les sujets asiatiques auraient tendance à avoir des cornées plus épaisses(225).

III.2.3 Hérité

De nombreux gènes ont été identifiés comme associés à des glaucomes caractérisés par une PIO élevée, certains sont exprimés au sein du trabéculum, d'autres au sein d'autres structures oculaires(226). Ce champ d'étude, dont les possibilités d'explorations grandissent d'année en année, offre certainement ce qu'il y a de plus prometteur en termes de prise en charge du glaucome dans l'avenir, à la fois sur un plan diagnostique mais également thérapeutique.

Sans entrer dans des considérations complexes d'ordre génétique, la probabilité d'avoir une PIO élevée augmente en cas d'ascendance ayant cette caractéristique(227).

III.2.4 Environnement

Le facteur génétique ne saurait expliquer que certains sujets aient une PIO élevée lorsque d'autres ne l'ont pas. L'impact environnemental est d'une importance capitale et encore seulement partiellement exploré. Ainsi des études réalisées chez des jumeaux monozygotes dont l'un était atteint de glaucome ont retrouvé une atteinte de l'autre jumeau moins importante

que ne le voudrait le seul facteur génétique(228).

Les saisons semblent jouer un rôle, probablement en lien avec la température, dans les pays tempérés. La PIO serait moins élevée en été qu'en hiver avec des amplitudes de variations de l'ordre de 1 à 5 mmHg(191,229) mais ces données sont encore ici sujettes à controverse avec notamment une absence de différence significative dans l'étude OHTS(230). L'acclimatation des sujets provoque une variation de PIO de l'ordre de +,2,5mmHg pour 0,6°C d'augmentation de la température corporelle(231).

III.2.5 Poids

La prise de poids, mesurée par l'augmentation de l'indice de masse corporelle, semble être en relation avec une augmentation de la pression intra-oculaire chez un même sujet(232,233).

La perte rapide de poids, retrouvée chez les sujets pratiquant le ramadan, est associée avec une diminution de la PIO statistiquement significative mais non pertinente sur un plan clinique(234).

III.2.6 Activité physique

La pratique d'une activité physique de longue durée diminue la pression intra-oculaire des sujets après l'effort(235). L'entraînement régulier va diminuer la PIO de façon continue(236). Lorsque l'on s'intéresse au lien entre glaucome et entraînement, il semblerait que le type d'activité, son intensité élevée, puisse être un facteur de risque de glaucome(237) ou un facteur protecteur en fonction des études(238). Une analyse globale de la littérature rapporte tout de même un caractère protecteur d'une activité physique régulière sur la survenue de toute pathologie oculaire, glaucome inclus(239).

Concernant le détail des activités, signalons l'influence de certaines sur la PIO, telles que certaines positions de yoga probablement en lien avec un déplacement antérieur gravitationnel du cristallin et une relative fermeture de l'angle(240), ou bien la pratique d'instrument à vent(241), plus en rapport cette fois-ci avec un engorgement uvéal(242). A noter qu'il a été retrouvé un risque accru de défauts du champs visuel chez certains pratiquants d'instruments à vent(243,244).

Chapitre 3 : Les courbes de pression intra-oculaire

I Rythme nycthéméral

La chronobiologie est l'étude des rythmes biologiques. Ceux qui suivent un rythme de 24h sont dit circadiens (supérieur à 24h infradien et inférieur à 24h ultradien). Le rythme nycthéméral est un rythme circadien « impur », c'est à dire qu'il est influencé par un facteur, l'alternance jour-nuit. En l'absence de stimulation lumineuse, le rythme biologique de l'homme est un peu plus long que 24h mais est toujours un rythme circadien. La stimulation lumineuse du soleil permet d'imposer un rythme d'exactly 24h(245).

De nombreuses fonctions biologiques sont ainsi régulées. Ainsi parmi les cycles circadiens on retrouvera l'alternance veille-sommeil, la production d'urine, la pousse des cheveux, la cortisolémie, etc. La régulation des différentes phases du sommeil ou du cycle de la vigilance diurne (période de 90 minutes) sont des exemples de rythme ultradien. Enfin les deux seuls cas de rythmes infradiens chez l'Homme se passent chez la femme avec les cycles menstruels et la grossesse.

L'étude de la chronobiologie a permis d'aborder une nouvelle facette de la médecine, la chronothérapie, qui consiste à étudier en quelle mesure une dysfonction de tel ou tel rythme va entrer dans la physiopathologie d'une maladie et/ou comment peut-on améliorer la prise en charge de cette maladie en prenant en compte la chronobiologie y sous-tendant.

Des termes sont associés et caractérisent les rythmes biologiques. Ainsi une période sera la valeur de temps entre 2 événements identiques. Le MESOR (Midline Estimated Statistic Of Rythm) sera la valeur moyenne des événements mesurés pendant une période. L'acrophase sera le moment où l'on atteint la valeur maximale et la batyphase le moment où l'on atteint la valeur minimale. L'amplitude sera la différence entre la valeur mesurée à l'acrophase et celle

mesurée à la bathyphase.

II Chez le sujet sain

II.1 Physiologie

II.1.1 Relation oculo-cérébrale

Lorsque l'on s'intéresse aux rythmes biologiques du point de vue de l'ophtalmologiste il est intéressant de noter que la rétine a ici une fonction majeure. En effet la rétine contient des récepteurs non photiques permettant au système nerveux central d'acquérir l'information « jour-nuit ». Ces cellules non photiques sont un sous-types de cellules ganglionnaires dites « photosensibles », découvertes dans les années 2000(246), dont le nombre correspond approximativement à 0,2% des cellules ganglionnaires rétiniennes. Deux sous types principalement (M1 et M2) de ces cellules ganglionnaires photosensibles sont en charge du transport de l'information jusqu'au système nerveux central(247). Leur pic d'activité sera obtenu par les stimulations lumineuses de courte longueur d'onde avec un pic à 482nm correspondant à la lumière bleue se trouvant sur nos écrans. Ceci expliquant ainsi l'influence importante de l'utilisation d'un écran sur la qualité de nos rythmes biologiques, le sommeil en tête(248).

L'œil est donc la seule entrée neurosensorielle permettant de synchroniser le système circadien(249). L'organe régulant le rythme circadien chez un être humain est le noyau supra-chiasmatique, en relation avec l'hypothalamus. Cet ensemble constitue la voie « rétino-hypothalamique » que l'on appelle communément « l'horloge interne ». En l'absence de stimulus lumineux, l'hypothalamus, via la glande pinéale, stimulera la sécrétion d'une hormone : la mélatonine. La mélatonine aura une action effectrice sur l'ensemble du corps humain afin de permettre à certaines fonctions d'avoir un caractère cyclique. Sa sécrétion sera maximale la nuit et minimale le jour avec une augmentation environ une à trois heures avant l'heure du coucher (en l'absence de stimulation de courte longueur d'onde) avec un pic vers 2h du matin et une diminution rapide dès le réveil(250). Une simple stimulation rapide nocturne des cellules ganglionnaires rétiniennes photosensibles peut altérer la sécrétion de mélatonine et avoir des retentissements systémiques, notamment sur la qualité du sommeil.

II.1.2 Relation oculo-oculaire

Si le rythme circadien est régulé par l'œil, certaines fonctions oculaires sont également sous influence chronobiologique. Certaines de ses fonction oculaires seraient pour nombre d'entre elle sous l'influence d'une horloge biologique propre à l'œil qui ferait intervenir la mélatonine la nuit et la dopamine le jour(251). La mélatonine est alors secrétée localement par le corps ciliaire, les photorécepteurs(252–254) et l'épithélium cristallinien(255). On retrouve des récepteurs à la mélatonine dans tous les tissus oculaire(256). Les fonctions oculaires régulée par la mélatonine sont par exemple la phototransduction, la régulation de l'épaisseur choroïdienne, le renouvellement des cellules rétinienne, la pression intra-oculaire, et même l'émétropisation(257). Le rôle de la mélatonine dans la régulation circadienne du flot d'humeur aqueuse et/ou de la pression intra-oculaire fait encore l'objet de nombreuses recherches. Il semblerait que la mélatonine influe particulièrement sur la sécrétion d'humeur aqueuse en la diminuant par inhibition de la sécrétion des ions chlore par l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire(258).

II.1.3 La mélatonine

L'influence de la mélatonine a été tout particulièrement évoquée lorsque la mélatonine a montré un effet hypotenseur chez les sujets opérés de cataractes(259). Allant dans ce sens, des taux plus élevés de mélatonine ont été retrouvés dans l'humeur aqueuse des patients hypertones après une chirurgie de la cataracte(260). Toutefois les données chez l'homme concernant la relation entre stimulation lumineuse nocturne (sensée inhiber la sécrétion de mélatonine) et la PIO nocturne retrouvent des résultats discordant avec une réduction de la PIO dans un cas(261) et une augmentation dans l'autre(262), pour un protocole expérimental similaire.

Récemment Ma et al. ont retrouvé une concentration de mélatonine plus élevée (environ 20%) dans le sérum des patients atteints de glaucome comparativement aux sujets sains(263). L'hypothèse d'une relation de cause à effet entre une dysrégulation de la sécrétion de la mélatonine et la survenue d'un glaucome, notamment par diminution de son effet hypotenseur nocturne, a été soulevée(264). Des études pharmacologiques ont d'ores et déjà montré un effet hypotenseur d'environ 20% de la mélatonine per os chez les sujets atteints de glaucome(265) et par voie topique chez le lapin (analogue de la mélatonine, l'agomélatine commercialisée sous le nom de « Valdoxan » par le laboratoire Servier, avec des applications en psychiatrie)(266).

II.1.4 Le cortisol

Comme nous l'avons vu précédemment, le cortisol influence à la fois la sécrétion de l'humeur aqueuse (par augmentation de la Na/K ATPase des cellules non pigmentée) et son excrétion (par modification architecturale du trabéculum). Cette hormone suit un rythme nyctéméral directement sous la dépendance de la mélatonine qui en inhibe la sécrétion avec une sécrétion maximale le matin et minimale en première partie de nuit, soit en opposition de phase avec la sécrétion de mélatonine. Comme nous le verrons, ce rythme est également le rythme de PIO retrouvé dans la plupart des cas chez les sujets sains (40% des cas avec des valeurs maximales lors de la mesure la plus précoce dans la journée et dans 65% avec une acrophase avant midi)(267). Il n'est donc pas impossible que le rythme de cortisol vienne influencer celui de la PIO, d'autant plus que des études montrent une corrélation très élevée entre les courbes mesurant ces 2 facteurs(268).

II.1.5 Altération des rythmes biologiques

Notons que sous certaines conditions les rythmes biologiques peuvent être désynchronisés, et que leur recadrage peut mettre plus ou moins longtemps selon les fonctions altérées. Ainsi pour un vol transméri dien de plus de 5h, le recadrage de la température corporelle prendra une semaine environ quand celui du cortisol prendra deux fois plus longtemps. Pour reprendre le point de vue de l'ophtalmologiste, en cas d'énucléation bilatérale ou de pathologie ophtalmologique aboutissant à une perception lumineuse négative, notre horloge interne ne reçoit plus ses signaux stimulants et cela abouti à des rythmes dit « en libre cours » par absence d'inhibition de la sécrétion de mélatonine (269,270). Les conséquences sont variables, la plus clinique d'entre elles étant les troubles du sommeil (271) altérant évidemment la qualité de vie au-delà du simple handicap visuel. Concernant le glaucome, montrer qu'il existe une altération de la courbe physiologique de variations de la PIO au cours de la journée sera l'un des objets de ce travail.

Si les effets d'une désynchronisation du rythme biologiques sont surtout visibles via des troubles du sommeil, des anomalies de rythmes sont sources et conséquences de nombreuses pathologies telle que la maladie de Parkinson(272), d'Alzheimer(273), des maladies cardiovasculaires(274), etc. Ces anomalies du rythme ont donc des conséquences insidieuses et il est intuitif que prendre en charge une pathologie dont un élément est soumis à de telles variations rythmiques sans les considérer, sans les caractériser, revient à risquer de faire une prise en charge partielle, tronquée. Ces considérations sont devenues réflexes dans certaines

spécialités, on n'imaginerait ainsi plus faire un dosage de la TSH à un autre moment que le matin. Par analogie nous pensons que le glaucome doit être vu comme une maladie dépendante d'un phénomène rythmique et considéré comme tel au moment de sa prise en charge.

II.2 Caractéristiques du rythme nyctéméral de PIO

L'ensemble des études réalisées chez l'Homme ont montré un rythme circadien de la PIO dont nous allons aborder les différentes caractéristiques. Ces caractéristiques sont variables ainsi que les méthodes de mesures utilisées dans les différentes études. Le challenge de ce champ d'investigation reste encore de trouver l'outil qui permettra de connaître la véritable pression intra-oculaire, en continu et sans l'influencer d'aucune manière.

II.2.1 Allure de la courbe nyctémérale

L'allure de la courbe est une sinusoïde grossière avec un maximum en fin de nuit et un minimum au cours de l'après-midi(170) (Figure 13).

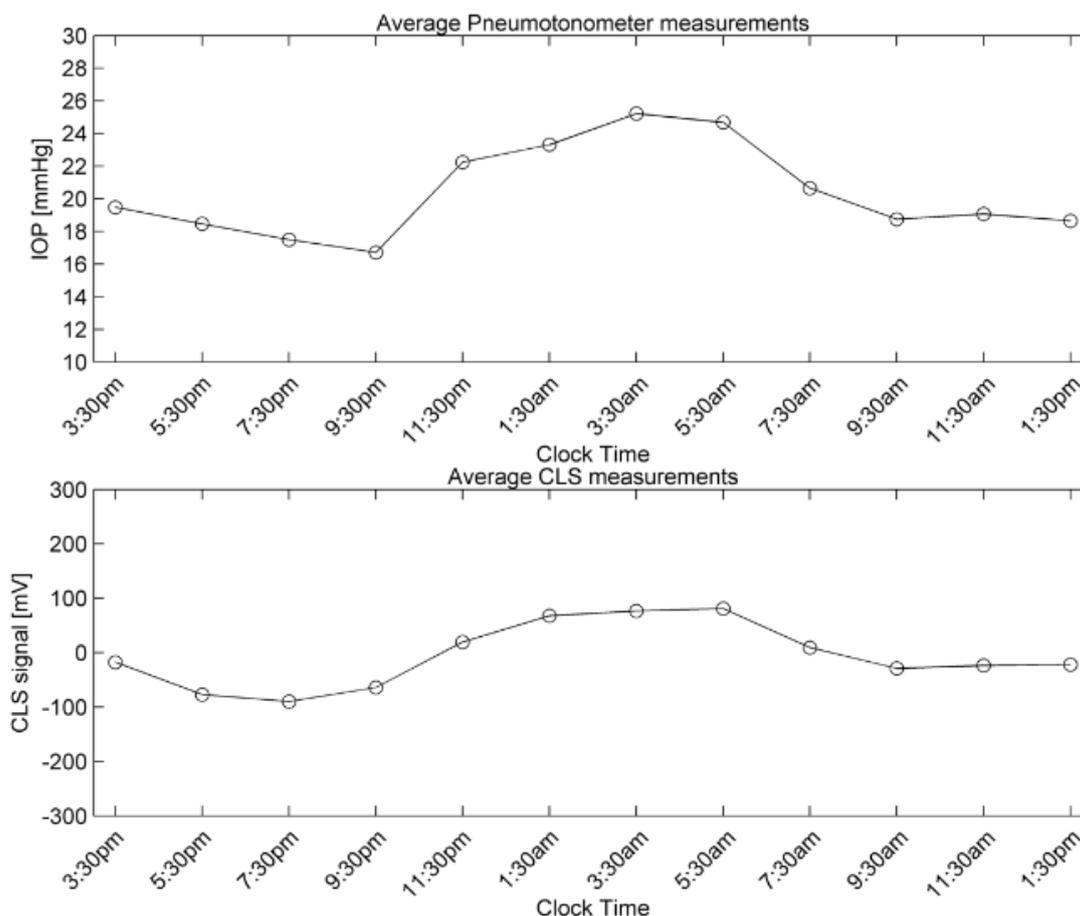


Figure 13 Courbes nyctémérales d'un sujet sain obtenue par pneumotonométrie, en mmHg (en haut) et lentille triggerfish, en mV (en bas) (de Mansouri K, Weinreb RN, Liu JHK. Efficacy of a contact lens sensor for monitoring 24-h intraocular pressure related patterns. *PloS One*. 2015;10(5))

On a une augmentation de la pression intra-oculaire dans les 30 minutes qui suivent le coucher, probablement liée avec une participation brutale de la pression veineuse épisclérale, puis une augmentation plus lente avec un pic dans les alentours de 3-4h du matin(275). Au réveil, on assiste à une diminution exponentielle de la PIO jusqu'au niveau moyen diurne en une dizaine de minutes environ, certains auteurs soulignant par conséquent l'intérêt d'une mesure de PIO à ce moment la précis, en décubitus de manière encore plus flagrante qu'en procubitus ou en position assise (276–278). Il se pourrait qu'un décalage de phase survienne avec l'âge avec un pic décalé en début de nuit(279). Dans les études sur le sujet sain précédemment citées, nous retrouvons une différence entre la PIO moyenne nocturne et la PIO moyenne diurne d'environ 3 à 5mmHg. La différence entre les pics diurnes et nocturnes se situera aux alentours de 5 à 10mmHg. Au sein de la journée une variation de l'ordre de 3 à 5mmHg peut survenir. Il existe une grande variabilité d'amplitude de PIO inter-individuelle(280). Cette amplitude étant potentiellement plus importante chez les sujets à risque de développer un glaucome, certains auteurs en font un facteur de risque à part entière(281), mais nous y reviendrons par la suite.

II.2.2 Reproductibilité de la courbe nycthémerale

Concernant la reproductibilité intra-individuelle des courbes de PIO chez le sujet sain, les conclusions des études divergent entre elles et au sein des études elles-mêmes. Une mauvaise reproductibilité chez un même sujet est qualifiée de fluctuations de moyen ou de long terme en fonction du délai entre les courbes de PIO. La limite entre les 2 concepts n'est pas fixée, le moyen terme sera de l'ordre du jour voire de la semaine quand le long terme sera de l'ordre de des mois voire année. Ce concept revenant fréquemment lors de l'analyse des courbes de PIO des sujets atteints de glaucome, notamment en ce qui concerne l'analyse de leur intérêt diagnostique et pronostique, il est important de le développer chez le sujet sain.

Mottet et al. retrouve une variabilité intra et inter-individuelle importante de leur étude en ayant fait une courbe de PIO de 24h par semaine pendant 6 semaines chez 6 sujets sains(282). Les mesures étaient obtenues toutes les heures au pneumotonomètre (120 mesures en 3 secondes). Les mesures de PIO les plus reproductibles étaient celles effectuées le matin, entre 2 et 11h, mais si les valeurs d'acrophase et de batyphase étaient grossièrement aux mêmes moments de la journée, il n'y avait pas de corrélation significative sur les 6 courbes successives pour ces 2 paramètres en considérant l'ensemble des sujets. L'amplitude de la courbe, représentant les fluctuations de PIO sur la journée, était également un paramètre très variable. Seulement 6 sujets étaient étudiés et la valeur de la reproductibilité des 6 courbes successives était considérablement différente entre ces différentes personnes (282), Deux études similaires ont retrouvé des résultats équivalents, en mettant l'accent sur l'absence de reproductibilité de la valeur des fluctuations d'une courbe à l'autre. La première étude réalisant des mesures toutes les 3h sur 24 heures pour faire 5 courbes de PIO sur 5 semaines(283). La deuxième réalisant 2 courbes de PIO à 8 semaines d'intervalle avec des mesures toutes les 2 heures(284). L'outil, la position et la fréquence de mesure changent entre ces 3 études. Si toutes retrouvent une certaine variabilité du rythme de PIO chez les sujets sains, il est à souligner qu'un rythme est systématiquement présent. On peut alors éventuellement se poser la question de l'existence de sujets à courbes de PIO « stables » et d'autres « instables », avec de grandes variabilités d'un jour à l'autre.

Par ailleurs, les courbes de PIO, chez le sujet sain, semblent être relativement symétriques entre l'œil droit et l'œil gauche(285), une asymétrie, notamment d'amplitude, pouvant encore ici être un facteur de risque de glaucome(286).

II.3 Facteurs influençant la courbe nyctémérale de la PIO

Comme nous le verrons par la suite, ces facteurs, au même titre que l'ensemble des éléments que nous avons développé auparavant, peuvent être une réponse subtile aux variabilités des résultats que l'on peut retrouver sur tel ou tel éléments des courbes de PIO dans la littérature. Ils sont à prendre en compte lors de la lecture de ces articles et lors de l'établissement de protocoles de suivis.

II.3.1 Posture

Le changement de posture, de la position assise ou debout à la position couchée joue un rôle évident dans l'augmentation de la PIO (nocturne surtout), et il est classiquement associé à une augmentation de la pression veineuse épisclérale en décubitus. Mais le mécanisme semble être plus complexe que strictement positionnel. Dans les études où les investigateurs s'affranchissent de ce paramètre, les résultats sont ambivalents avec, au maximum, une augmentation modérée (mais donc existante, et ce malgré l'absence de changement positionnel) de la PIO nocturne chez les sujets sains(279,287–289) et une diminution chez les sujets atteints de glaucome. Nous reviendrons à cette population particulière par la suite. Toutefois une étude retrouve une différence significative entre la PIO nocturne mesurée en position couchée au Perkins et celle mesurée le jour au Goldmann, mais cette différence s'atténue voire s'inverse lorsque les PIO nocturnes sont mesurées en position assise au Goldmann, allant donc en contresens des précédentes données et soulignant l'importance de la pression veineuse épisclérale dans l'hypertonie nocturne(290). Une étude s'est intéressée à un éventuel impact de la position légèrement proclive du buste pendant le sommeil (20 à 30°) et a montré une diminution de l'augmentation de la PIO comparativement à une position strictement déclive et strictement déclive avec élévation de la tête par des coussins(291,292). Ces derniers résultats vont dans le sens d'un impact prédominant de la pression veineuse épisclérale sur l'élévation de la PIO nocturne mais de nombreuses inconnues persistent.

II.3.2 Alternance veille-sommeil

En plus de l'alternance lumière-obscurité, pour laquelle on peut estimer que la mélatonine pourrait jouer un rôle, et de l'alternance procubitus-décubitus pour laquelle on peut estimer que l'augmentation de la pression veineuse épisclérale pourrait jouer un rôle, le troisième élément qui survient la nuit est l'alternance veille-sommeil. Nombre d'études n'ont pas

pris (ou n'ont pas pu prendre) en compte ce paramètre en imposant au patient de se réveiller pour mesurer la PIO, limitées par les moyens d'investigations à disposition. Nous rappelons brièvement que le sommeil est un véritable phénomène actif pendant lequel les différentes fonctions du corps humain sont loin d'être mises au repos. Lors d'une nuit complète, 3 à 5 phase de 90 minutes se succèdent et se divise en 5 étapes successives(293). Il est divisé en 2 états de vigilance distincts : le sommeil lent, subdivisé en trois phases (endormissement, sommeil lent léger et sommeil lent profond (2 étapes)) et le sommeil paradoxal, qui sera caractérisé par des mouvements oculaires rapides ainsi qu'une forte activité parasympathique. L'endormissement compte pour environ 5 à 10% du temps de sommeil, le sommeil lent léger compte pour environ 50% et le sommeil lent profond et paradoxal environ 20-25% chacun. Il est intéressant de noter que le sommeil paradoxal, également appelé sommeil REM (pour « Rapid Eye Movement ») survient plus longtemps en fin de nuit. Les auteurs qui se sont intéressés à l'influence des cycles de sommeil sur le rythme circadien de la PIO ont montré une augmentation de la PIO lors des phases de sommeil paradoxal, chez le sujet jeune, avec une décroissance progressive lors du passage au cycle suivant(294,295).

II.3.3 Environnement

Les saisons, nous l'avons vu, auraient un impact sur la PIO avec des valeurs plus hautes lors des mois de janvier-février. Elles sembleraient également avoir un impact sur le rythme nyctéméral de celle-ci avec notamment un pic nocturne plus précoce et une différence de PIO entre la nuit et le jour plus marqués en hiver qu'en été(296).

II.4 Conclusion

Pour conclure, l'origine et les modalités de la régulation circadienne de la PIO demeurent donc encore largement non élucidées. On dégage au total deux grandes hypothèses séduisantes, qui pourraient ne pas être mutuellement exclusives : une régulation systémique, le noyau supra-chiasmatique communiquant avec les corps ciliaires via de nombreux neurotransmetteurs(5,297), et une origine locale, que nous évoquions ci-dessus avec notamment l'expression de gènes au sein du corps ciliaire qui précèdent toute variation de pression intra-oculaire(298) et qui, lorsqu'ils sont artificiellement inactivés, empêchent ces variations chez la souris(299). Il semble tout de même difficile de ne pas faire la part belle à la position déclive nocturne pour expliquer l'augmentation de la pression intra-oculaire nocturne et ainsi le rythme nyctéméral de la PIO, et il est fort possible que cette hypothèse soit la plus juste. Mais elle

n'explique pas tout pour les raisons « non posturales » que nous venons de voir.

Par ailleurs, de nombreux biais, comme les maladies « extra »-ophtalmologiques semblent également avoir une influence sur la PIO et ses fluctuations(300). Le diabète et l'obésité ont notamment été retrouvés comme facteurs de risque d'avoir une PIO élevée (l'inverse étant par conséquent également vrai) ouvrant la voie à des cibles thérapeutiques autres que la stricte diminution de la PIO, pharmacologique ou chirurgicale(300). Cette régulation semble être un phénomène d'une complexité dépassant le cadre d'une simple étude et ce n'est que par une succession de méta-analyses et d'essais thérapeutiques concluants que nous pourrions en avoir une approche complète. Enfin, il faut garder à l'esprit que nombre d'hypothèses concernant la régulation de la PIO et du débit entrant et sortant d'humeur aqueuse sont basées sur des études animales (lapin, souris) dont l'activité est plutôt nocturne, qui ne dorment pas en décubitus dorsal, etc. et dont il faut par conséquent se garder de faire de trop rapides parallèles avec l'Homme, comme l'expliquait bien Sit en 2009(301).

III Chez le sujet atteint de glaucome

III.1 Les différents glaucome

III.1.1 Le GPAO

III.1.1.1 Physiopathologie

Les glaucomes sont « des neuropathies optiques chroniques progressives qui ont comme particularités communes des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes en l'absence d'autres maladies oculaires ou de pathologies congénitales » (définition de la Société Européenne du Glaucome). Le glaucome primitif à angle ouvert est de définition gonioscopique et aura pour particularité de n'être pas associé à une dispersion pigmentaire (glaucome pigmentaire) ou à une pseudo-exfoliation capsulaire (glaucome exfoliatif) et sera distinct des entités que sont les glaucomes congénitaux et juvéniles. Il n'y aura pas non plus de pathologie oculaire ou de facteur déclenchant associés expliquant l'hypertonie (comme on peut en retrouver dans les glaucomes néovasculaires, uvéitiques, cortisoniques, etc). De façon arbitraire, le GPAO est synonyme de glaucome à pression élevée, par opposition au glaucome à pression normale, avec une limite posée à 21mmHg pour une pachymétrie dans les normales statistiques.

Le mécanisme physiopathologique aboutissant à l'apoptose des cellules ganglionnaires de la rétine n'est pas élucidé formellement. Les 2 principales théories actuellement admises sont la théorie biomécanique et la théorie vasculaire, elles seraient plus ou moins intriquées(302). La théorie biomécanique met en avant un remodelage de la tête du nerf optique induit par une pression intra-oculaire trop élevée qui aboutirait à une compression des fibres optiques. La théorie vasculaire avance hypoperfusion du nerf optique, chronique ou intermittente, comme principalement à l'origine de la mort neuronale. Cette hypoperfusion pourrait être en lien avec la perte de l'autorégulation vasculaire au niveau du nerf optique et/ou une diminution de la pression de perfusion du nerf optique sur laquelle nous reviendrons en fin de ce travail.

III.1.1.2 Facteurs de risques

De nombreux facteurs de risques de GPAO ont été identifiés. L'âge avancé, une pachymétrie fine, une PIO élevée sont 3 facteurs de risques de glaucome qui ont été retenus comme rentrant dans le calcul du risque de développer un glaucome pour un sujet hypertone dans l'OHTS, avec la valeur du PSD et un rapport cup/disc élevé(303). D'autres éléments rentrent en compte lorsqu'un ophtalmologiste évalue un patient suspect de glaucome. Les sujets mélanodermes(304), les sujets myopes avec une grande longueur axiale(305) ou bien des antécédents de glaucome dans les apparentés au 1^{er} degré(306) nécessitent une vigilance accrue. Certains éléments nécessitent des moyens technologiques avancés et ne sont pas encore recherchés de façon systématiques car ils sont encore en cours d'investigation, nous citerons par exemple une hystérèse cornéenne basse(307), une pression du liquide céphalo-rachidien diminuée(308) ou bien une altération de la perfusion du nerf optique(309).

III.1.1.3 Clinique

L'atteinte glaucomateuse est évoquée devant une atteinte anatomique et fonctionnelle concordantes. L'atteinte anatomique est évaluée par l'examen du fond d'œil avec analyse de la morphologie du nerf optique et, facilitée par des photographies avec filtre bleu, des altérations de la couche des fibres optiques. Cette atteinte peut être plus aisément détectée par la tomographie à cohérence optique maculaire, avec analyse de la couche des cellules ganglionnaires, et par la tomographie à cohérence optique papillaire, avec analyse de la couche des fibres optiques sur un cercle de 3,40mm autour de la tête du nerf optique. L'atteinte

fonctionnelle est visualisée par la présence d'un scotome caractéristique au champ visuel blanc-blanc. Des atteintes cellulaires spécifiques, et plus précoces, peuvent être parfois être dépistées à l'aide d'autres types de champs visuels tels que la périmétrie bleu-jaune ou le FDT Matrix. La gonioscopie est une étape essentielle dans l'évaluation d'un glaucome, elle seule permet de distinguer un angle fermé d'un angle ouvert, et parmi les angles ouverts elle permet également d'évaluer notamment la pigmentation du trabéculum, élément fondamental, et ainsi d'adopter une prise en charge adaptée. En aucun cas la PIO ne rentre dans le diagnostic de glaucome, elle ne doit pas non plus être un outil de dépistage, au risque d'être faussement rassurante. Elle ne permet que de distinguer GPAO et GPN et de fixer un objectif thérapeutique dont le succès sera affirmé devant l'arrêt de l'évolution campimétrique et structurelle.

III.1.2 Le GPN

III.1.2.1 Physiopathologie

Le glaucome à pression normale est défini comme une neuropathie optique glaucomateuse primitive à angle ouvert dont la PIO se situe en dessous de la limite statistique d'une PIO « normale » c'est à dire 21mmHg. Le GPN est donc un GPAO ayant des caractéristiques spécifiques, et pour des raisons de praticité nous appellerons « GPN » les GPAO « normotensif » et « GPAO » les GPAO « hypertensif », ainsi que c'est couramment fait. Le diagnostic de GPN ne peut être fait qu'après exclusion de toute autre étiologie de neuropathie (notamment compressive ou vasculaire) et, en théorie, qu'après réalisation d'une courbe de PIO excluant toute montée pressionnelle. A noter toutefois que cette limite est à considérer en fonction de la pachymétrie (et de tout autre élément venant altérer les mesures de PIO comme nous l'avons vu précédemment). Le distinguo entre GPN et GPAO n'est pas strictement établi, bien que des particularités cliniques ressortent nettement.

Même si pour le moment le seul objectif thérapeutique est d'abaisser la PIO à l'aide des mêmes thérapeutiques que pour le GPAO(310), de nombreux auteurs ont suggéré une origine vasculaire prédominante à ce glaucome.

III.1.2.2 Facteurs de risques

Le GPN touche plus la population asiatique (50 à 60% des GPAO) que la population occidentale (25% des GPAO).

Le principal facteur de risque admis, et recherché de façon systématique devant toute suspicion

de GPN, est la survenue d'épisode d'hypotension artérielle, notamment nocturne(311,312). Le second facteur de risque spécifique de GPN est un contexte vasospastique qui rassemble épisodes de migraines et syndrome de Raynaud(313).

III.1.2.3 Clinique

Les nerfs optiques des patients atteints de GPN sont classiquement « à encoche », signant potentiellement une atteinte ischémique focale ayant altéré l'anneau neuro-rétinien brutalement sans évolution par la suite. Les hémorragies péri-papillaires, également signe d'évènement ischémique, sont également plus fréquentes sur ce terrain.

L'aspect campimétrique des déficits est parfois considéré comme spécifique avec des atteintes classiquement paracentrales, voire en « pince de crabe ».(314,315)

L'évolution d'un GPN se fait classiquement lentement, mais peut être plus difficile à maîtriser qu'un GPAO(316,317). Les principaux facteurs de risques d'évolution sont pressionnels et nous les reverrons dans un chapitre spécifique.

III.1.3 Le GXF

III.1.3.1 Physiopathologie

Le glaucome exfoliatif (GXF) est « le plus commun des glaucomes à angle ouvert ayant une cause identifiable »(318), il s'agit d'une neuropathie glaucomeuse se développant dans un contexte pathogénique particulier appelé le syndrome exfoliatif (SXF). Dans le SXF, des dépôts fibrillaires, dont l'origine n'est pas déterminée, viennent se déposer sur différentes structures du segment antérieur, dont le trabéculum(319). Une origine génétique est fortement suspectée, mettant en cause un polymorphisme du gène LOXL1(320).

III.1.3.2 Facteurs de risques (318)

Le glaucome exfoliatif touche majoritairement les sujets âgés de plus de 50ans. Certaines populations sont particulièrement touchées : les bretons, les scandinaves et le pourtour méditerranéen. A contrario les sujets mélanodermes américains ne sont jamais atteints. Il y aurait probablement un facteur solaire, augmentant le risque de pseudo-exfoliation capsulaire (PEC) d'un facteur 2 lors d'exposition dans l'enfance. Enfin l'alimentation est également un facteur de risque par augmentation de l'homocystéinémie lors d'une

surconsommation de café ou à l'inverse un facteur protecteur si consommation de folates.

III.1.3.3 Clinique (321)

Le SXF est le plus souvent bilatéral et très asymétrique. Cliniquement 15 à 30% des SXF unilatéraux se bilatéralisent à 10-15ans. Une personne ayant un SXF à environ 10 fois plus de risque de développer un GXF que la population générale. A 10 ans 40% des SXF développent un GXF.

Cliniquement la présentation est très asymétrique et peut sembler unilatérale (60% des cas). On retrouvera des dépôts au niveau du cristallin (en cocarde), de l'endothélium, de l'angle irido-cornéen (réalisant ainsi une ligne pigmentée au niveau de l'anneau de Schwalbe, appelée ligne de Sampaolesi, dont la densité est directement liée à la PIO mais pas forcément à la sévérité du glaucome). Une cataracte, nucléaire, surviendra plus fréquemment, souvent associée à un phakodonesis par fragilité zonulaire en rapport avec la PEC. Une iridopathie, associant une atrophie de l'iris péri-pupillaire, du givre pupillaire et une mauvaise dilatation (plus lente et moins complète), sera caractéristique de la maladie. On retrouvera par ailleurs un taux plus important d'occlusion de la veine centrale de la rétine.

Lorsqu'il survient, ce type de glaucome est habituellement plus sévère et d'évolution plus rapide que les GPAO, il répond mal aux traitements médicaux et nécessite plus fréquemment une intervention chirurgicale.

III.2 Courbes de PIO chez le patient atteints de glaucome

Les études qui se sont intéressées au rythme de la PIO chez les sujets atteints de glaucome sont nombreuses mais toutes ne sont pas comparables entre elles en raison d'une grande variabilité dans les méthodes de mesures et les outils de mesure notamment. Dans cette première partie nous nous sommes focalisés sur les courbes de pression intra-oculaire obtenue en l'absence de tout traitement chez des sujets atteints de GPAO, d'hypertonie oculaire (HTO), de GPN et de GXF.

III.2.1 Chez le patient atteint de GPAO

III.2.1.1 Aspects méthodologiques

Afin d'étudier et de mettre en évidence une ou des spécificité(s) dans le rythme

nycthémeral des sujets glaucomateux et afin de réduire les biais liés aux protocoles expérimentaux, nous avons sélectionné les références bibliographiques qui n'avaient étudié les courbes sur l'ensemble du nycthémère pour des sujets GPAO non traités et qui avaient également inclus un groupe témoins(295,322–327). Nous avons également inclus, mais analysé à part, les études sans groupe témoins(328–334).

Ces études présentes de fortes différences méthodologiques entre elles. Nous avons résumé l'ensemble des particularité méthodologiques des études avec groupes témoins dans le tableau 1.

Ainsi, pour l'ensemble des études, nous notons différents outils de mesure : pneumotonomètre(295,323,324,326,329), tonomètre à air(327,332,334), tonomètre à air portable(328), tonomètre à aplanation(322,330,331) plus ou moins associé au tonopen(325), lentille triggerfish(333). Nous n'avons pas retrouvé d'étude portant sur l'autotonométrie et comparant sujets sains et sujets atteints de GPAO non traités. Nous n'avons retrouvé qu'une étude utilisant d'autres moyens de mesure comme l'ORA ou le tonomètre de Pascal, publiée par Kotecha en 2009(335). Il n'est toutefois étudié que la PIO diurne sans comparer la population GPAO non traitée et la population saine.

Une partie des auteurs se sont intéressés au caractère positionnel du rythme de PIO en réalisant des mesures couchées le jour et la nuit(323–325,328,329) ou assis le jour et la nuit(328,330) afin de les comparer à des mesures assis le jour et couché la nuit. Les autres n'ont réalisé que des mesures en position assise (322,327,331,332,334) ou seulement en position couchée(295) ou bien encore en position physiologique à savoir assis le jour et couché la nuit(326,333). La fréquence de mesure était en continu(333), horaire(295,322), toutes les 2 heures (323,324,326–329,332,334), 3 heures (325) ou toutes les 4h(330,331).

Le nombre moyen de sujets GPAO étudiés (pour les études avec sujets témoins) était de 26 et allait de 11(295)à 41(326). Cette hétérogénéité méthodologique nous pousse à garder à l'esprit que les données que nous pouvons en extraire sont plus des approches du sujet que des conclusions définitives. Ce champ d'investigation souffre encore de l'absence de grande(s) étude(s) multicentrique(s) ayant les mêmes critères de jugements principaux et les mêmes outils et méthodes de mesures. A noter également qu'aucune étude n'a communiqué de chiffre sur la pachymétrie des sujets étudiés.

Auteur, Année, Titre	Sujets étudiés - non traités/washout	Rythme de mesure	Tonomètre	Position	Conditions expérimentales / analyses particulières
<i>Noël 2001</i> Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: relation to sleep patterns	11 <u>GPAO</u> (8 jours de wash-out) versus 16 <u>sujets sains</u>	1/h	Pneumotonomètre	Allongé	Associé à un enregistrement polysomnographique Analyse du rythme par analyse du Cosinor par une méthode adaptée à des échantillons espacés.
<i>Kitazawa 1975</i> Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma.	14 <u>GPAO</u> (96h de wash out) versus 14 <u>HTQ</u> versus 12 <u>sujets sains</u>	1/h	Tonomètre de Goldmann	Assis depuis 15min	Associé à un enregistrement de la PA.
<i>Liu 2003</i> Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes.	24 <u>GPAO</u> (naïfs de tout traitement) versus 24 <u>sujets sains</u>	1/2h	Pneumotonomètre	Le jour : Allongé (depuis 5min) puis assis (depuis 5min) La nuit : Allongé	Laboratoire du sommeil. Associé à un enregistrement de la PA.
<i>Mosaed 2005</i> Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients	35 <u>GPAO</u> âgés (28 naïf de tout traitement et 4 semaines de wash-out pour 7 sujets) versus 70 <u>sujets sains</u> (35 jeunes et 35 âgés)	1/2h	Pneumotonomètre	Le jour : Allongé (depuis 5min) puis assis (depuis 5min) La nuit : Allongé	Laboratoire du sommeil.
<i>Fogagnolo 2009</i> The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours?	30 <u>GPAO</u> (4 semaines de wash-out) versus 29 <u>sujets sains</u> (10 jeunes et 19 âgés)	1/3h	Tonomètre de Goldmann en position assise et Tonopen XL en position couchée	Le jour : Allongé (depuis 15min) puis assis (depuis 10min) La nuit : couché	Aucune
<i>Liu 2014</i> Asymmetry of habitual 24-hour intraocular pressure rhythm in glaucoma patients.	41 <u>GPAO</u> (35 naïfs de tout traitement, 4 semaines de wash-out pour 6 sujets) versus 91 <u>sujets sains</u> (38 jeunes et 53 âgés)	1/2h	pneumotonomètre	Le jour : assis (après 5min allongé puis 5min assis) La nuit : Allongé	Laboratoire du sommeil. Analyse du rythme par analyse du Cosinor en utilisant la méthode des moindres carrés.
<i>Lin 2018</i> Concordance of 24-h intraocular pressure curve in patients with untreated unilateral primary open-angle glaucoma.	32 <u>GPAO</u> unilatéral (naïf de tout traitement) versus 32 <u>sujets sains</u>	1/2h	Tonomètre à air	Assis	Aucune

Tableau 1 Récapitulatif des caractéristiques principales des protocoles expérimentaux concernant les études comparant les courbes nyctémérales de sujets atteints de GPAO non traités et de sujets sains.

III.2.1.2 Fluctuations

III.2.1.2.1 Fluctuations de court terme

La caractéristique la plus communément retrouvée pour une courbe de PIO d'un patient atteint de GPAO est une majoration des fluctuations de PIO chez les sujets glaucomateux comparativement aux sujets sains. Kitazawa et al. retrouve ainsi une différence entre les valeurs les plus élevées et les plus basses de 15,8mmHg chez les sujets atteints de glaucomes contre 6,5mmHg chez les sujets sains(322). Les autres auteurs retrouvent des fluctuations d'un ordre de grandeur moindre, se situant en moyenne à 5,72mmHg (les valeurs extrêmes allant de 2,29 à 8,38mmHg) pour les sujets glaucomateux contre 5,42mmHg (les valeurs extrêmes allant de 2 à 7,5mmHg) pour les sujets sains. Cette faible différence s'explique par l'hétérogénéité des ordres de grandeurs des PIO mesurées et montre combien la présence d'un groupe témoin est cruciale dans ce genre d'étude. Sous un autre point de vue, normalisé, pour les études trouvant une majoration des fluctuations chez le groupe GPAO par rapport au groupe de sujets sains, celle-ci est de l'ordre de 40% (allant de à 20 à 60%).

Les études n'ayant pas de groupe contrôle retrouvent des valeurs de fluctuation dans la fourchette haute avec une moyenne à 6,93mmHg. A noter que les fluctuations semblent avoir un caractère rythmique et sont plus importantes le jour.

Seul Liu(326) et Mosaed(324) retrouvent des résultats contradictoires avec des fluctuations de même ordre de grandeur dans les 2 groupes de sujets. Les 2 études prenant en compte le positionnement retrouvent des résultats discordants entre elles lorsque les mesures sont faites allongées jour et nuit avec une majoration des fluctuations chez les sujets GPAO pour l'une (323) et chez les sujets sains pour l'autre(324).

III.2.1.2.2 Fluctuations de moyen terme

Ces fluctuations de « court-terme », c'est à dire issues de l'analyse d'une courbe de 24h sont à différencier des fluctuations de moyen terme (d'un jour ou d'une semaine à l'autre) et des fluctuations de long terme (en mois voir en années)(1). Nous avons évoqué ce sujet ci-dessus, lors de la description des courbes de PIO des sujets sains en concluant à une variabilité de moyen terme plus ou moins importante en fonction des sujets.

Une étude chinoise a montré en 2016 que les fluctuations de moyen terme, en l'occurrence analysée sur 2 jours consécutifs avec des mesures toutes les 3 heures, étaient significativement plus importantes chez les sujets atteints de GPAO ou de GPN que chez les sujets sains(336). Ainsi la valeur moyenne de la PIO sur 24h et la valeur du pic de PIO étaient sensiblement identiques entre les sujets atteints de GPAO et les sujets sains. La valeur de PIO mesurée à la batyphase était très peu reproductible comparativement aux sujets sains. L'amplitude des fluctuations mesurées sur 24h étaient très peu reproductibles d'un jour à l'autre dans les 2 groupes mais de façon bien plus marquée dans le groupe GPAO. Les valeurs matinales étaient bien plus reproductibles que les valeurs mesurées en fin de journée. Des résultats similaires avaient été également retrouvés dans trois études sans groupe témoin (334,337–339). Dans l'étude de Xu et al(334), les courbes étaient également analysées sur 2 jours consécutifs avec des mesures toutes les 2 heures et dans celle d'Hatanaka et al.(337,338) il était réalisé une courbe diurne de 8h du matin à 16h avec 4 mesures réalisées seulement, comparée aux mêmes mesures le lendemain. Comme dans l'étude de Gao et al.(325) les fluctuations sur 24 heures étaient le paramètre le plus fluctuant quand la moyenne des mesures de la PIO sur 24h était très reproductible. Rotchford et al. ont analysé la répétabilité des mesures réalisées à 8h, 11h et 16h pendant 3 semaines consécutives et ont soulevé la question de la pertinence clinique d'utiliser les coefficients intra-classes dans ce

genre d'étude (qui ont été utilisés dans l'ensemble des études précédentes afin de déterminer une bonne ou une mauvaise répétabilité, un coefficient de corrélation intra-classe supérieur à 0,75 étant considéré généralement comme excellent)(339). En effet si on se réfère à leurs résultats, leur coefficient de corrélation intraclasse sur les mesures réalisées à ces différentes heures est qualifié de « bien voire excellent », c'est à dire aux alentours de 0,7. Les auteurs montrent dans un second temps que ces résultats correspondent en fait à des variations autour de 6mmHg pour des mesures réalisées à la même heure.

III.2.1.2.3 Fluctuations de long terme

Les fluctuations de long terme sont également à prendre en compte chez les patients atteints de GPAO. Une étude rétrospective d'Aptel et al. a montré une absence de corrélation entre des différentes mesures réalisées à la même heure à 6 mois d'intervalle pendant 2 ans. Sur la même période, les fluctuations de court terme sur 2 ans étaient également peu prévisibles en ayant connaissance de l'amplitude des fluctuations d'une courbe diurne initiale. (340). Ces fluctuations de long-terme, dont l'importance pronostique pour l'évolution du glaucome sera abordée par la suite, ont été décrites dans l'étude de Tojo et al comme la moyenne de PIO sur 2 ans ainsi que la déviation standard à la moyenne, la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale sur l'ensemble des consultations de suivi, et la valeur du pic de PIO mesuré sur cette période(341). Tojo et al. suggèrent que l'ensemble de ces paramètres pourraient être prédits par les fluctuations de court terme, telles qu'elles sont mesurées sur 24h à l'aide de la lentille triggerfish(341).

III.2.1.3 Acrophase et Batyphase

Il semble exister un retard de phase du pic de PIO des sujets glaucomateux par rapport aux sujets sains avec un pic présent plutôt fin de nuit pour Liu et al.(323,326) avec un retard de 2 heures, de 3h pour Fogagnolo et al.(325), et de 8h avec un pic mesuré lors de l'après-midi pour Noël et al.(295)). A l'inverse on retrouve une avance de 6h pour Lin et al. (327) et de 2h Kitawaza et al(322). Mosaed et al retrouve des pics de PIO localisés pour la moitié à 5h30 du matin pour les sujets atteints de GPAO âgés, comme pour les sujets âgés sains. Les sujets jeunes sains ayant des pics survenant de façon homogène sur la nuit dans le groupe étudié(324). L'hétérogénéité des horaires de pic est frappante et souligne une diversité à la fois chez les sujets sains et les sujets glaucomateux sans que l'on puisse identifier son substrat scientifique au regard des données physiologiques préalablement développées. Ce retard de

phase explique néanmoins, lorsqu'il est important, les inversions de phases. Il s'agit là d'une caractéristique assez connue mais finalement peu retrouvée en ce qui concerne les courbes de PIO des sujets atteints de glaucome, ces derniers ayant le plus souvent des courbes de PIO de rythme similaire à la population générale.

Comme la moyenne de PIO, le pic de PIO du groupe des patients atteints de GPAO à une valeur systématiquement plus élevée que le groupe de sujet sain.

La batyphase des sujets glaucomateux se situe, comme pour les sujets sains, en fin de journée pour la majorité des auteurs.

III.2.1.4 Allure de la courbe de PIO

Afin de rester le plus didactique possible en ce qui concerne la notion complexe qu'est l'allure de la courbe de PIO nous séparerons les résultats en fonction de la position dans laquelle ont été faites les mesures car il s'agit d'un facteur confondant majeur :

- Concernant les mesures faites en position assise de nuit comme de jour.
Kitazawa et al. montre une forte diminution de la PIO pendant la nuit et une augmentation de celle-ci pendant la matinée suivie d'une lente décroissance lors de l'après-midi(322). On retrouve un schéma similaire chez les sujets sains.
Hara et al. ne retrouve pas de rythmicité lors de la mesure en position assise chez un groupe de sujet GPAO(328).
Quaranta et al. (290) et Cheng et al. (332) montrent un résultat inverse à Kitazawa avec des valeurs en décroissance pendant toute la journée et en augmentation lors de la seconde partie de nuit. Ces 2 études ne comportaient pas de groupe contrôle.
- Concernant les mesures faites en positions couchée de nuit comme de jour.
Noël et al. (295), Liu et al. (323) et Mosaed et al. (324) montrent un rythme en quasi-inversion de phase chez les sujets atteints de GPAO. La PIO est retrouvée plus élevée le jour que la nuit avec une décroissance progressive diurne puis une augmentation nocturne pour les sujets sains et atteints de GPAO. Sit et al. et Hara et al. retrouvent des données équivalentes à Grippo et al. (sans groupe de sujet sain)(328,329).
- Concernant les mesures faites en position assise le jour et couchée la nuit, dites « écologiques ».
Liu et al.(323) et Mosaed et al.(324) retrouvent un rythme similaire entre sujets

sains et sujets glaucomateux avec une PIO plus élevée la nuit, subissant alors une croissance progressive nocturne puis une décroissance le jour. Sans groupe contrôle, Sit et al.(329) et Lin et al.(327) retrouvent un rythme similaire à Liu et al. et Mosaed et al. Hara et al.(328), en combinant ses mesures assises et couchées retrouvent également des valeurs plus élevées la nuit et plus basse le jour avec la même rythmicité que les auteurs pourvu d'un groupe contrôle

Quaranta et al.(330) montre un rythme similaire en position couchée de nuit et assise de jour avec une ascension nocturne mais des valeurs restant inférieures au valeurs diurne.

Fogagnolo et al.(325) retrouve un rythme similaire pour ses sujets sains jeunes mais un résultat différent chez les sujets atteints de glaucome. Dans le groupe des sujets atteints de GPAO est retrouvée une inversion de phase avec une décroissance progressive pendant la nuit, un important pic matinal et une poursuite de la décroissance le jour.

Aptel et al.(333) avec utilisation de la lentille triggerfish, trouve des résultats chez les sujets glaucomateux qui ne diffèrent pas des sujets sains des études comportant des groupes contrôle, à savoir une augmentation de la PIO depuis la fin de la journée puis au cours de la nuit avant d'atteindre un pic en milieu-fin de nuit. S'en suit une décroissance jusqu'en milieu-fin d'après-midi.

L'étude évaluant l'auto-tonométrie chez des sujets atteints de glaucome et des sujets « suspects » (pas de concordance structurelle et fonctionnelle franche) de glaucome met en évidence ces différents schémas avec environ 50% des sujets ayant un pic matinal et une baisse dans la journée et l'autre moitié ayant une montée pressionnelle maximale dans l'après-midi. Aucune mesure nocturne n'ayant été effectué(342).

III.2.1.4 Conclusion

Au total cette analyse montre combien les résultats de ces études, à la méthodologie pourtant robuste, souffrent d'hétérogénéité avec des résultats pouvant être parfois contradictoires. Si l'on devait s'essayer à résumer, il semblerait que la PIO des sujets atteints de glaucome fasse simplement l'objet de plus fortes variations au cours de la journée, notamment avec de plus hauts pics matinaux sans que l'on puisse formellement imputer de rythme spécifique à la pathologie. Hormis un décalage de phase plus ou moins important, le rythme des sujets glaucomateux ne semble pas fondamentalement différent de celui des sujets

sains si l'on considère uniquement les mesures écologiques, à savoir allongé la nuit et assis le jour. La variation de position pendant la nuit montre un caractère non uniquement positionnel de la montée pressionnelle nocturne, qui touche aussi bien les sujets sains qu'atteint de glaucome, ce qui sur le plan physiopathologique est encore non élucidé mais qui ne semble avoir que peu d'intérêt en pratique clinique avec les connaissances actuelles. Les études posturales ont toutefois leurs limites, notamment liées aux variations de PIO entre le levé et le couché pour les mesures effectuées dans un délai relativement court entre les 2 positions et dont le timing de montée ou descente pressionnel n'est pas tout à fait connu).

Il n'est pas exclu qu'un rythme individuel à chaque individu (ou à différent groupes d'individus) existe et que le *primum movens* de la pathologie puisse être l'amplitude des variations de PIO, voire leur cinétique, au même titre que le degré d'élévation moyenne de la PIO. Les fluctuations de PIO, qu'elles soient de court, moyen ou long terme semblent être un caractère tranchant fortement entre sujets glaucomateux et sujet sains. Elles font l'objet d'investigations spécifiques depuis l'arrivée de la lentille triggerfish, outil qui apporte des informations autrefois inaccessibles avec les autres moyens de mesures. Etant donnée leur évidente variabilité lors de la réalisation et la comparaison de courbes de PIO, il a été suggéré par Aptel et al. que pour augmenter l'intérêt clinique des courbes de PIO, pour surveiller l'efficacité d'un traitement par exemple, il serait probablement judicieux de réaliser plusieurs courbes de manière rapprochées avant et après initiation d'un traitement. Moyenner les valeurs entre elles permettrait ainsi de diminuer l'impact des valeurs potentiellement aberrantes.

Entre tous les paramètres analysables avec la réalisation d'une courbe de PIO, les fluctuations de la PIO sont d'un intérêt majeur sur lequel nous allons revenir par la suite. Il faut toutefois souligner que des auteurs ont émis l'hypothèse, voire vérifié dans leur études, que les fluctuations de PIO ne seraient pas caractéristiques du glaucome mais seraient associées à une PIO élevée(280,343). On retrouverait ainsi plus de fluctuations non pas de façon indépendante mais uniquement lorsque la PIO est élevée sans toutefois que cela participe forcément à la pathogénie du GPAO.

L'ensemble des résultats des principales études avec groupe témoin sont présentées dans le tableau 2.

Auteur, Année, Titre	PIO moyenne	Fluctuations de court terme	Acrophase	Batyphase
<i>Noël 2001</i> Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: relation to sleep patterns	Jour : 27,5mmHg <u>GPAO</u> vs 20,3 <u>sujets sains</u> (p = 0,0015) Nuit : 26,4mmHg <u>GPAO</u> vs 21,2mmHg <u>sujets sains</u> (p=0,0001)	GPAO 2,36mmHg Sujets sains 1,5mmHg (calculées à partir des amplitudes de la courbe sinusoidale modélisée)	GPAO : Retard de l'acrophase de 8h, rythme inverse. Sujets sains : 2 pic, pendant le sommeil : début de la nuit et début du matin	<u>GPAO</u> : le soir Sujets sains : le soir
<i>Kitazawa 1975</i> Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma.	NA	GPAO : 15,8±1,70mmHg HTQ : 8,05±0,50mmHg Sujets sains : 6,5±0,28mmHg	GPAO : 37,6mmHg±4,78mmHg à midi HTQ : 23,6±0,99mmHg à 13 et 14h Sujets sains : 17,0±0,8mmHg à 14h	<u>GPAO</u> : 21,8±2,43 à 1h HTO : 15,6±0,88 à 4h Sujets sains : 10,5±0,89 à 2h
<i>Liu 2003</i> Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes.	(Assis le jour couché la nuit) Jour : 19,6mmHg <u>GPAO</u> vs 16,3mmHg <u>sujets sains</u> (p<0,01) GPAO : 19,6mmHg <u>Jour</u> et 22,3mmHg <u>Nuit</u> (p<0,01) Sujets sains : 16,3mmHg <u>Jour</u> vs 21,2mmHg <u>Nuit</u> (p<0,01)	Jour (assis): 5,9±0,5mmHg <u>GPAO</u> vs 4,0±0,3mmHg <u>sujets sains</u> (p<0,01) Nuit (couché) <u>GPAO</u> et <u>sujets sains</u> 2,9±0,3mmHg	(Assis le jour couché la nuit.) Mesure brutes : 5h30 dans les 2 groupes. Courbes estimées : GPAO : 5h26±0,7h vs Sujets sains : 3h49±0,2 (p<0,05)	(Assis le jour couché la nuit.) GPAO : 21h30 Sujets sains : 21h30
<i>Mosaed 2005</i> Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients	(Assis le jour couché la nuit) Jour <u>GPAO</u> :20,9±3,8mmHg <u>Sujets sains</u> <u>jeune</u> :16,3±1,3mmHg <u>Sujets sains</u> <u>vieux</u> 16,5±2,1mmHg Nuit <u>GPAO</u> :23,1±3,2mmHg <u>Sujets sains</u> <u>jeune</u> :21,4±1,3mmHg <u>Sujets sains</u> <u>vieux</u> :21,3±2,1mmHg	(assis le jour et couché la nuit) 5mmHg <u>GPAO</u> et 7mmHg <u>Sujets sains</u> (estimations à partir de données graphiques)	Plus de pics le jour chez <u>GPAO</u> (33%) que chez <u>sujets sains</u> (<10%). Etablissement d'une formule mathématique pour prédire le pic nocturne en fonction des valeurs de PIO couchée diurnes.	(Assis le jour couché la nuit) GPAO : 21h30 Sujets sains : 21h30 (estimations à partir de données graphiques)
<i>Fogagnolo 2009</i> The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours?	(Assis le jour et couché la nuit) 21,3mmHg <u>GPAO</u> vs 14,8mmHg <u>sujets sains</u> <u>jeunes</u> et 16,8mmHg <u>sujets sains</u> <u>âgés</u> (p<0,001)	(Assis le jour et couché la nuit) 9,3mmHg <u>GPAO</u> vs 7,3mmHg <u>sujets sains</u> <u>jeunes</u> et 7,5mmHg <u>sujets sains</u> <u>âgés</u> (p=0,05)	<u>GPAO</u> : 6h <u>Sujets sains</u> <u>jeunes</u> : 3h <u>Sujets sains</u> <u>âgés</u> : non identifiable (estimations à partir de données graphiques)	<u>GPAO</u> : 3h <u>Sujets sains</u> <u>jeunes</u> : 15h <u>Sujets sains</u> <u>âgés</u> : non identifiable (estimations à partir de données graphiques)
<i>Liu 2014</i> Asymmetry of habitual 24-hour intraocular pressure rhythm in glaucoma patients.	21,13±3,17mmHg <u>GPAO</u> vs 18,52±1,93mmHg <u>sujets sains</u> <u>jeunes</u> vs 18,30±2,13mmHg <u>sujets sains</u> <u>âgés</u> (p<0,001)	2,29mmHg <u>GPAO</u> vs 3,12±1,47mmHg <u>sujets sains</u> <u>âgés</u> (p<0,05) 2,95±1,57mmHg <u>sujets sains</u> <u>jeunes</u> .	<u>GPAO</u> retard de 2,28h comparativement au <u>sujets sains</u> <u>jeunes</u> (p<0,01) et de 2,28h par rapport aux <u>sujets sains</u> <u>âgés</u> (p<0,05). (GPAO 6,11±3,91h, <u>sujets sains</u> <u>jeunes</u> 3,46±2,12h, <u>sujets sains</u> <u>âgés</u> 3,83±2,79h)	NA
<i>Lin 2018</i> Concordance of 24-h intraocular pressure curve in patients with untreated unilateral primary open-angle glaucoma.	<u>GPAO</u> : 18,40±4,91mmHg (pas de différence entre œil atteint et œil non atteint) <u>Sujets sains</u> : 15,21±2,26mmHg	<u>GPAO</u> : 8,38mmHg±3,19mmHg (pas de différence entre œil atteint et œil non atteint) <u>Sujets sains</u> : 5,68±1,57mmHg	<u>GPAO</u> : 22,92±6,43mmHg à 4h (pas de différence entre œil atteint et œil non atteint) <u>Sujets sains</u> : 18,02±2,37 à 10h	<u>GPAO</u> : 14,54±4,32mmHg à 20h (pas de différence entre œil atteint et œil non atteint) <u>Sujets sains</u> : 12,35±2,22mmHg à 20h

Tableau 2 Récapitulatif des résultats principaux concernant les études comparant les courbes nycthémerales de sujets atteints de GPAO non traités et de sujets sains.

III.2.2 Chez le sujet avec une hypertonie oculaire

Pour ce qui est de la population des sujets hypertones, seuls Grippo et al. et Kitawaza et al. (322,344) ont orienté leurs études sur le sujet. A l'image de la population des sujets atteints de GPAO on retrouve chez les sujets hypertones des différences en termes de fluctuations, d'horaire de pic et de patterns rythmiques comparativement à la population saine.

Grippo et al. met ainsi en évidence des fluctuations diurnes en position assise de 5,6mmHg chez les sujets hypertones, significativement supérieures aux sujets sains, avec 4,0mmHg sans mettre en évidence de différence nocturne. Cette tendance se retrouve chez Kitazawa et al. avec des fluctuations sur l'ensemble du nycthémère mesurée à 8,05mmHg contre 6,5mmHg (pas d'analyse statistique). Il y a également un retard de phase d'1h45 pour le

groupe HTO comparativement aux sujets sains dans l'étude de Grippo et al avec un pic survenant à 5h34 contre 3h49.

Kitazawa et al retrouve toutefois un horaire inchangé dans les 2 groupes.

A noter que dans l'étude de Grippo et al les 5 sujets hypertones ayant, au bout de 5 ans de suivi, développé un glaucome, avaient initialement un pattern rythmique semblant différent de ceux qui ne l'avait pas développé avec notamment des modifications de la PIO lors du coucher et du lever similaires aux sujets ayant un glaucome. On retrouve également une tendance vers une acrophase plus tardive et des fluctuations de court terme moins importantes dans le groupe ayant développé un glaucome (expliquées par une décroissance diurne moindre). Ce résultat doit toutefois faire l'objet d'étude ultérieure étant donné le faible nombre de sujet concerné.

III.2.3 Chez le patient atteint de GPN

III.2.3.1 Méthodologie

Comme pour l'analyse concernant les GPAO, nous avons voulu regrouper les études comparant des sujets sains à des sujets atteints de GPN non traités mais nous avons observé une dichotomie méthodologique : les études s'intéressant aux courbes diurnes et nocturnes n'ont pas de groupe contrôle(345–353), alors que celles disposant d'un groupe contrôle ne s'intéressent pas aux mesures nocturnes(280,354). Nous avons donc inclus ces 2 types d'études.

L'immense majorité des papiers portant sur les GPN sont rédigés par des auteurs asiatiques, étant donnée la forte prévalence de ce type de glaucome dans leur pays.

La méthodologie est assez homogène avec la plupart des études utilisant la tonométrie à aplanation : soit la tonométrie de Goldmann à un rythme d'une mesure toutes les 2 (280,347–349,354) ou 3 heures(345,346), soit le Tonopen toutes les heures(350) ou toutes les 2 heures(351,352). Quaranta et al a combiné des mesures assises au Goldmann et des mesures couchées au tonopen(353).

III.2.3.2 Fluctuations

Deux études ont comparé des courbes de PIO de sujets atteints de GPN à un groupe contrôle de sujet sains(280,354). Malgré une méthodologie similaire (mesure assise à la tonométrie de Goldmann toutes les 2 heures) les fluctuations de court terme ne sont pas dues

même ordre de grandeur dans les 2 études. Cela peut s'expliquer par l'étendue des heures de mesures : de 8h à 20h pour Sacca et al. (280) et de 7h à 1h du matin pour Kim et al. (354) Les fluctuations de court terme restent similaires lorsque l'on compare les sujets atteints de GPN aux sujets sains : 1,87 vs 1,54mmHg pour l'étude de Sacca et al(280) et 3,9 versus 3,0mmHg pour l'étude de Kim et al (354). Une différence significative sur un plan statistique existe toutefois dans l'étude de Kim et al. Nous rappelons que pour ces 2 études, aucune mesure nocturnes n'avaient été effectuées, ce qui peut diminuer l'amplitude des mesures effectuées, la PIO augmentant la nuit et en position couchée notamment.

La valeur moyenne des fluctuations pour les études sans groupe contrôle est supérieure à ces chiffres : 4,52mmHg avec des valeurs extrêmes allant de 2,13 à 7mmHg(345–353). Moon et al. sépare toutefois les patients ayant une PIO moyenne inférieure à 15mmHg (fluctuations à 5mmHg) de ceux ayant une PIO >15mmHg (fluctuations à 7mmHg)(351) et les patients ayant un nerf optique avec une encoche ischémique (fluctuations à 4,07mmHg) des nerfs optiques dit « myopiques » (fluctuations à 2,13mmHg)(352).

III.2.3.3 Allure de la courbe, acrophase et batyphase

Le rythme des patients atteints de GPN est très similaire au rythme des sujets sains. En effet aucune étude ne retrouve d'inversion de phase. On retrouve dans l'immense majorité des cas des pics nocturnes(350) ou matinaux(280,330,346,347,350,354). Il existe de ce fait une croissance nocturne et une décroissance diurne constante. Okada et al.(345) retrouve un rythme différent en fonction de l'âge des sujets avec, comme montré chez les sujets sains, un décalage de phase du pic survenant plus en fin de matinée et un creux survenant en fin de soirée / début de nuit pour les sujets de plus de 60 ans(345).

Moon ne retrouve pas de rythme ni de pic particuliers pour les sujets ayant une PIO inférieure à 15mmHg(351) mais trouve dans une étude ultérieure des pics plus précoces pour les sujets ayant des nerfs optiques avec des « encoches ischémiques » que pour les sujets avec des nerfs optiques dit « myopiques »(352). Ces résultats vont dans le sens de séparer les GPN en plusieurs sous-groupes de pathologies qui seraient caractérisables à la fois sur le plan clinique et par différents aspects de leur courbe de PIO.

III.2.3.4 Conclusion

Pour résumer, le rythme nycthéral des patients ayant un GPN n'a pas, à notre connaissance, été étudié avec groupe contrôle, il est par conséquent difficile de déterminer ce

qui est spécifique au GPN et ce qui ne l'est pas. Toutefois les analyses diurnes comparant GPN et sujets sains semblent indiquer un rythme en tout point similaire à celui de la population générale avec une tendance vers des fluctuations de court terme légèrement supérieure dans le groupe atteint de GPN.

III.2.4 Chez le patient atteint de GXF

II.2.4.1 Méthodologie

Le glaucome exfoliatif est caractérisé par d'importantes fluctuations de court-terme. Bien qu'il semble que ce soit la forme de glaucome la plus impactée par ces fluctuations, il n'y a que très peu d'études sur le sujet. La plupart des études portant sur des sujets non traités portent sur le syndrome exfoliatif(355–358), parmi elles, trois ont un groupe contrôle(355,357,358). Nous n'avons retrouvé qu'une étude sur le GXF, pionnière sur le sujet de la pseudo-exfoliation capsulaire, et comparant GXF à GPAO, sans groupe de sujet contrôle(359). Les mesures ont été effectuées à la tonométrie à l'aplantation en position assise. Deux études portent sur des mesures diurnes seulement, avec une mesure toutes les 3 heures(355,356,358). Deux études portent sur des mesures diurnes et nocturnes, avec une mesure toutes les 4 heures(357,359). Le nombre de sujets étudiés va de sept(355) à cinquante-huit(359). Nous analyserons d'abord les études ayant effectuées des courbes sur 24h puis celles ayant effectuée des courbes diurnes seulement.

II.2.4.2 Fluctuations

La seule étude portant sur des mesures diurnes et nocturnes, de patient sans traitement hypotonisant et comportant un groupe de sujet témoin est celle d'Altintas et al.(357). Elle porte sur 29 sujets ayant un syndrome d'exfoliation capsulaire comparé à 25 sujets sains. Les fluctuations de court terme étaient mesurées à 6,63mmHg dans le groupe de sujets atteint de SXF versus 3,44 pour le groupe contrôle, ce qui était statistiquement significatif. Aucun sujet sain ne présentait de fluctuations supérieures à 5mmHg quand 10% des sujets atteint de SXF avait au moins 10mmHg de fluctuations. A noter que la PIO moyenne est également plus importante dans le groupe SXF.

L'étude de Konstas et al.(359), compare 40 sujets atteints de GXF versus 40 sujets atteints de GPAO. Les fluctuations de court terme, mesurée sur 24 heures, du groupe de sujets atteints de glaucome exfoliatif atteignent 13,5mmHg étant donc significativement plus

importante que dans le groupe GPAO, où elles sont mesurées à 8,5mmHg, ce qui est similaire aux fluctuations de court terme retrouvées précédemment pour ce groupe (cf III.2.1).

Gumus et al. a comparé les paramètres de courbes diurnes de 45 sujets atteints de syndrome exfoliatif avec 40 sujets contrôles(358). Sur le plan des fluctuations de court terme (différence entre la PIO maximale et minimale mesurées sur la journée), leur amplitude était significativement plus grande dans le groupe avec un SXF, 4,82mmHg, que dans le groupe contrôle, 3,12mmHg. Gumus et al a également montré que 57,8% des sujets SXF avait des fluctuations de court terme de plus de 5mmHg contre 10% pour les sujets sains. Allant dans le sens de fluctuations de court terme de cinétique rapide, il a également montré que pour 2 mesures effectuées consécutivement, des fluctuations de 3mmHg existaient chez 53,3% des sujets avec un SXF, alors que cette caractéristique n'était partagée par aucun sujet sain, soulignant le caractère labile de la PIO dans ce sous-groupe de glaucome.

Rao et al., dans son étude portant sur l'impact de la phako-émulsification sur les fluctuations pressionnelles dans le SXF, trouve des résultats pré-opératoires similaires à ceux d'Altintas et al avec 7,0mmHg de fluctuation de court terme(356).

Keel et al, sur un petit nombre de sujets SXF (7 sujets) dont la PIO était mesurée de 8 à 17h retrouve des fluctuations de court terme moindres, mesurées à 4,0mmHg mais bien plus importantes que celles retrouvées dans son groupe de sujets sains (15 sujets), mesurées à 0,8mmHg(355). Ces fluctuations sont similaires à celles retrouvées par Gumus at al. celui-ci ayant fait une courbe de PIO de 8h à 18h. Cette différence d'amplitude avec l'étude de Rao et al., de Konstas et al. et d'Altintas et al. peut s'expliquer par le court délai entre la première et la dernière mesure. Rao et al terminait à 20h et retrouvait un creux lors de la dernière mesure pouvant participer à augmenter l'amplitude des fluctuations. Konstas et Altintas comme nous l'avons vu, réalisaient une courbe sur 24h.

II.2.4.3 Allure de la courbe, acrophase et batyphase

Dans l'étude d'Altintas et al.(357), le rythme nyctéméral décrit est similaire à celui des sujets sains et des autres formes de glaucomes (GPAO et GPN) avec une décroissance diurne et une ascension nocturne. Le pic pressionnel surviendrait dans la matinée et le creux est en fin de soirée.

Konstas et al retrouve un rythme similaire avec une acrophase matinale et une batyphase en début de nuit(359).

Dans l'étude de Gumus et al.(358), le rythme diurne était différent chez les sujets avec un SXF avec 2 pics de PIO, un matinal comme dans la population générale et un second à 15h, non décrit dans les études précédentes.

Rao et al. et Keel et al. retrouvent tous des valeurs de PIO maximales le matin avec une décroissance diurne.

II.2.4.5 Conclusion

Le syndrome exfoliatif, même sans manifestation glaucomateuse, semble avoir des fluctuations de court-terme bien plus importantes que les sujets sains. Ces fluctuations semblent être d'autant plus facilement mis en évidence que les courbes de PIO sont réalisées sur une durée dépassant les heures classiques de consultations. Les valeurs mesurées semblent aussi être en faveur de fluctuations plus importantes pour le groupe ayant développé un glaucome exfoliatif, bien qu'aucune étude n'aie à notre connaissance comparés les 2. Le rythme nyctéméral est similaire au sujet sain, ainsi qu'aux sujets atteints de GPAO et de GPN. Ce champ d'investigation est encore pauvre, et il manque notamment une étude réalisant un suivi de patients atteints de SXF afin de déterminer le rôle des fluctuations de court-terme sur le développement du GXF. Le biais principal retrouvé ici est le rythme de mesure de la PIO, qui permet difficilement d'établir une courbe nyctémérale ou diurne, et qui peut de facto sous-estimer les fluctuations de court-terme, des sujets sains comme des sujets atteints d'un GXF ou d'un SXF.

IV Intérêt des courbes de PIO

IV.1 Intérêt diagnostique

IV.1.1 Dans le GPAO

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié les facteurs de risques de conversion vers un GPAO, nous allons d'abord aborder les grandes études multicentriques avant d'aborder les études avec de plus petites cohortes.

L'étude Diagnostic Innovations in Glaucoma Study a étudié le devenir de 126 patients avec une hypertension oculaire en l'absence de tout traitement hypotenseur(360). Suivis de façon conventionnelle, les patients ayant développé un GPAO avait une PIO moyenne, sur l'ensemble

des consultations de suivi, plus élevée(360). Les fluctuations de long-terme, définies comme l'écart-type à la moyenne des PIO mesurées sur l'ensemble du suivi, n'étaient pas associées au développement d'un glaucome.

La Malmö Ocular Hypertension Study(343) a surveillé 90 patients (extrait de la cohorte totale et inclus pour l'analyse sur les fluctuations) tous les 3 mois pendant 10 ans. Les sujets étudiés avaient tous une hypertension oculaire et les mesures de PIO étaient faites à l'aplanation à 8h, 11h30 et 15h30. Dans ce protocole, la moitié de ces patients avaient été mis sous timolol et l'autre moitié sous placebo. Les fluctuations analysées sont la moyenne des variations diurnes de chaque courbe de PIO réalisées sur l'ensemble du suivi (assimilable à la moyenne des fluctuations de court terme d'un patient), la variation diurne maximale sur une visite parmi toutes celles réalisées (assimilable à la fluctuation de court terme la plus ample) et la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale mesurées parmi toutes les visites (non assimilable à des variations de long terme ni de court terme). Cette étude ne retrouve pas d'influence indépendante fluctuations de PIO étudiée sur la survenue d'un glaucome. En effet leurs analyses statistiques montrent que les fluctuations de court terme de la PIO sont d'autant plus importantes que la PIO est élevée, les rendant statistiquement dépendante de ces dernières avec une déviation standard augmentant de 0,17mmHg tous les 1mmHg de PIO moyenne. Dans leur étude, la valeur moyenne de PIO est un facteur de risque indépendant de développement d'un glaucome.

L'European Glaucoma Prevention Study a eu de nombreuses critiques négatives(361), notamment en raison du nombre de perdu de vue. Elle a étudié l'impact du dorzolamide contre placebo sur la survenue d'un GPAO chez des 1081 sujets hypertones au bout de 5 ans de suivi. Il n'y a pas eu d'analyse concernant les fluctuations de PIO d'une visite à l'autre(362).

L'Ocular Hypertension Treatment Study(303) est probablement l'étude la plus importante sur le sujet de la prise en charge de l'hypertonie oculaire. Elle a été effectuée sur 1636 patients américains surveillés deux fois par an. Elle a montré qu'une réduction de 20% de la PIO chez des sujets hypertones présentant des facteurs de risques spécifiques retardait ou prévenait la survenue d'un GPAO. La question de l'impact de la variabilité de la PIO sur le développement d'un glaucome n'est pas discutée dans le papier original. Une étude mettant en œuvre un modèle statistique complexe, permettant de distinguer PIO moyenne et fluctuations de PIO, semble prôner un rôle de certains schémas de fluctuations de long terme dans le développement du glaucome(363).

La récente étude Los Angeles Latino Eye Study (LALES) a réalisé un protocole comportant 2 visites à 4 ans d'intervalle chez des sujets tout-venant hispaniques afin de déterminer la morbidité ophtalmologique dans cette population(364). Sur un plan pressionnel, 3 mesures espacées de quelques minutes étaient effectuées à l'aplanation à chacune des 2 visites. Elles pouvaient être effectuées entre 8h et 16h. Les analyses concernant la PIO se faisaient sur la moyenne des 6 mesures de PIO, la valeur maximale de PIO mesurée, la déviation standard à la moyenne sur les 6 mesures et la différence entre la plus haute et la plus basse PIO mesurée. Les analyses portant sur les mesures de PIO montrent que le risque de développer un glaucome est lié de façon indépendante à la PIO maximale, à l'écart entre la PIO maximale et la PIO minimale entre les 6 mesures et à l'écart standard à la moyenne des 6 mesures de PIO. Ces résultats n'étaient toutefois valables que pour les groupes de sujets ayant une PIO inférieure à 15mmHg. Seule la PIO maximale était un facteur de risque pour les sujets avec une PIO supérieure à 15mmHg . Malgré ces résultats qui semblent au prime abord intéressant, cette étude souffre à nos yeux de nombreuses imprécisions. Les 3 mesures de PIO étant effectuées de façon rapprochée, la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale ne saurait être assimilée à des fluctuations de court terme. De plus les heures de mesures n'étant pas standardisées, les variations entre les PIO mesurées à 4 ans d'intervalles ne peuvent pas ni être assimilées à des fluctuations de long-terme ni à des fluctuations de court-terme, un type de fluctuation pouvant venir biaiser l'autre. Ce type de mesure, variable, subjectif et dont les définitions de fluctuation ne correspondent pas aux définitions communément utilisées ne nous semble pas d'intérêt diagnostique, malgré le caractère significatif de leur résultats (365).

Concernant les études avec de plus petites cohortes de patients, elles ont l'avantage de nous apporter des éléments sur les fluctuations de court et moyen terme, ainsi sur les paramètres précis concernant le rythme nyctéméral de la PIO. Mais comme nous l'avons vu précédemment (cf III.2.1), elles souffrent souvent de différences méthodologiques qui les rendent difficilement comparables entre elles. Et le faible nombre de sujets rend les résultats par essence sujets à caution.

Hormis les études portant sur les caractéristiques des courbes nyctémérales des sujets glaucomateux par rapport aux sujets sains, une étude prospective porte sur l'impact potentiel de différents paramètres des courbes pressionnelles sur le développement d'un glaucome (366). Cette étude porte sur le suivi de 149 patients avec une hypertension intra-oculaire pour

lesquels une courbe pressionnelle diurne de 8h à 20h avait été réalisée au moment de leur inclusion. Les auteurs avaient distingué les sujets ayant des fluctuations de court terme supérieure à 5mmHg (définies classiquement comme la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale mesurées sur la journée) de ceux inférieure à 5mmHg. A 5 ans, 64% des sujets avec d'importantes fluctuations de court terme avaient développé des déficits campimétriques tandis que 82% des sujets ayant moins de 5mmHg de fluctuations de court terme avait un champ visuel normal.

IV.1.2 Dans le GPN

L'étude LALES retrouvent un impact péjoratif des fluctuations de PIO sur la survenue d'un glaucome dans une sous-population avec une PIO moyenne basse (<15mmHg). Mais pour les raisons énoncées ci-dessus nous pensons que les définitions de fluctuations utilisées dans cette étude rend ses résultats inapplicables en pratique (365).

Nous n'avons pas retrouvé d'autre étude montrant une influence des fluctuations de PIO sur des sujets sains avec une PIO statistiquement normale.

Notre précédente analyse concernant l'allure de la courbe nycthémerale des sujets atteints de GPN retrouvait seulement une tendance pour des fluctuations de court terme augmentée comparativement aux sujets sains sans que cela soit réellement discriminant par rapport à la population de sujets sains. (cf III.2.2)

IV.1.3 Dans le GXF

Malgré le fait que la caractéristique des SXF soit l'extrême variabilité des PIO au cours de la journée, les deux études ayant étudié le risque de conversion vers un glaucome des sujets avec un SXF n'ont pas effectué d'analyse fluctuations de PIO, de court, de moyen ou de long terme(367,368). Aucune n'a effectué de courbe diurne ou nycthémerale de PIO au début ou lors du suivi.

La différence, notamment concernant les fluctuations de court terme, entre les sujets sains et les sujets ayant un SXF était tellement marquée dans l'analyse que nous avons faite précédemment (cf III.2.3), qu'il est aisément imaginable qu'elles soient prépondérantes dans la physiopathologie de la conversion du SXF vers un GXF.

IV.2 Intérêt pronostique

IV.2.1 Dans le GPAO

Nous résumons dans le tableau 3 l'ensemble des études ayant démontré un impact pronostique des fluctuations de court ou de long terme, ainsi que les autres résultats d'intérêt concernant différents éléments pouvant être issus d'une courbe de PIO.

Nom, Année, Titre	Sujets étudiés	Protocole	Def. Progression	Déf. fluctuations	Résultats	Autres résultats
<i>Nouri-Madhavi 2004</i> Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study	401 GPAO issus de l'étude AGIS	Analyse rétrospective de 20 variables	Perte de ≥4 points du score AGIS sur 3CV consécutifs. Analyse spécifique par régression linéaire	Long terme (LT) : Déviation standard à la moyenne des PIO mesurée lors du suivi après la 1ère chirurgie jusqu'à la fin du suivi	Fluctuations LT groupe progressateur 4,0±2,0mmHg vs 3,4±1,3mmHg non-progressateurs (p=0,0001)	PIO moyenne progressateur 15,4±3,0mmHg vs 14,5±3,2 non progressateurs (p=0,008)
<i>Caprioli 2008</i> Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study.	301 GPAO issus de l'étude AGIS	Analyse rétrospective de l'influence de la PIO moyenne et des fluctuations de PIO par stratifications des patients en fonction de ces 2 éléments	Perte de ≥4 points du score AGIS sur 3CV consécutifs. Analyse spécifique par régression linéaire	Long terme : Déviation standard à la moyenne des PIO mesurée lors du suivi après la 1ère chirurgie jusqu'à progression du CV	Chez les 100 personnes avec les PIO les plus basses (moyenne 10,8mmHg), les 33 avec les fluctuations de LT les plus importantes sont les plus à risques de progresser (p=0,03)	Lien faible, mais significatif entre fluctuation de LT et PIO moyenne (p=0,006)
<i>Musch 2011</i> Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study	549 GPAO et 29 glaucomes pigmentaires issus de l'étude CIGTS	Analyse rétrospective de l'influence de la PIO moyenne, de la PIO maximale, des fluctuations de PIO et de l'intervalle des PIO mesurées	Analyse par modèles statistiques de la variation significative du MD	Déviation standard à la moyenne des PIO mesurée lors du suivi jusqu'à la progression du CV (non strictement définies comme fluctuation dans la publication)	Déviation standard à la moyenne des PIO associée à une diminution du MD (p=0,0056)	PIO maximale élevée (p<0,0001) et grand intervalle de PIO mesurée (p=0,0003) associé à diminution du MD
<i>Stewart 2000</i> Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma	218 GPAO stables depuis 5 ans	Suivi tous les 3 à 6 mois sur 72,8±18,3mois (non progressateurs)	Détermination clinique structurelle et/ou fonctionnelle notée et revue en masqué par 2 cliniciens	Déviation standard à la moyenne des PIO mesurée lors du suivi jusqu'à la progression du CV (non strictement définies comme fluctuation dans la publication)	Progressateur 5,1mmHg vs 3,9mmHg non-progressateurs (p=0,012)	PIO moyenne progressateur 19,5±3,8mmHg non progressateur 17,2±3,1mmHg (p<0,001)
<i>Asrani 2000</i> Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma.	64 GPAO ayant, en consultation, une PIO <25mmHg et un intervalle de PIO <8mmHg	5 Courbes de PIO sur 5 jours d'affilée (5 mesures par jour). Suivi minimum 1 an, maximum 10 ans.	Non précisée. "dérivée du Glaucoma Laser Trial".	1) Différence entre PIO maximale et minimale sur un jour 2) Différence entre PIO maximale et minimale sur les 25 mesures	1) Hazard Ratio 5,76 pour fluctuations progressateur =5,4 vs 3,1mmHg (p<0,0005) 2) HR 5,69 pour fluctuations 11,8 vs 7,7mmHg (p<0,0005)	Pas de différence de PIO moyenne entre les 2 groupes (17,6±3,2 vs 16,4±3,6)
<i>Fogagnolo 2013</i> Short- and long-term phasing of intraocular pressure in stable and progressive glaucoma.	52 GPAO sous prostaglandine depuis >1 an.	1ère courbe de 24h réalisée à l'aplanation /4h allongé et assis. Puis suivi /6 mois avec mesures à 8, 12 et 16h, assis. Suivi 2 ans.	Nouv. déficit ou extension / approf. sur 3 (p<0,05/5dB) ou 2 points contigus (p<0,01/10dB). Ou MD/PSD aggravé	1) court terme : Déviation standard à la moyenne des mesures réalisées sur 24h (assis le jour, allongé la nuit) 2) Long terme : DS de toutes les mesures réalisées.	Evolutivité de la PIO moyenne (+1,0±1,5mmHg p=0,05), du pic de PIO (+2,0±2,4mmHg p=0,0002) et des fluctuations (+0,5±1,1mmHg p=0,008) dans le groupe progressateur	Pas d'impact des fluctuations 1) 2,3±1,2 (stable) vs 1,6±0,8 (p>0,08) 2) 1,8±0,8mmHg vs 2,1±0,8 (p>0,08)

Tableau 3 Récapitulatif des résultats principaux des études ayant démontré un impact pronostique des fluctuations court ou de long terme dans le GPAO, ainsi que les autres résultats d'intérêt concernant différents éléments pouvant être issus d'une courbe de PIO.

L'étude Advanced Glaucoma Intervention Study a ainsi montré que les fluctuations de long terme étaient un des facteurs de risque de progression des sujets atteints de glaucome(369). La progression du champ visuel était définie comme une perte de 4 points du score AGIS sur 3 examens consécutifs. Le score AGIS, sur 20 points (0 : pas d'anomalie, 20 : stade terminal) est une méthode standardisée, d'analyse du champ visuel basée sur le nombre et la profondeur de déficits adjacents regroupés en clusters(370). L'équipe de Nouri-Mahdavi(369) a étudié les facteurs de risque de progression en utilisant une méthode par

régression linéaire décrite ailleurs(371).Le groupe « progressateur » avait des fluctuations moyennes de 4,0mmHg (de 1,5 à 14,5mmHg) quand le groupe « non progressateur » se situait à 3,4mmHg (de 1,0mmHg à 9,9mmHg)(369). Ce résultat est à reconsidérer dans une pratique clinique quotidienne et semble être de peu d'intérêt, du moins sous la forme qui nous est présentée tant la différence entre les 2 groupes est minime d'un point de vue clinique. Ce résultat contraste avec d'autres études comme l'EMGT ou l'OHTS et il est possible que cela s'explique par des mesures de PIO qui se sont poursuivies après progression et escalade thérapeutique, diminuant de ce fait la PIO et augmentant la déviation standard.

Une analyse ultérieure a affiné les données issues de l'AGIS. Elle n'a inclus que les sujets ayant bénéficié d'une chirurgie filtrante et a arrêté les analyses une fois le champ visuel s'étant aggravé. Une stratification avait été effectuée entre les sujets et il en résultait que les fluctuations de long terme restaient un facteur de risque uniquement pour le groupe avec une PIO moyenne basse (10,8mmHg) contrairement au groupe de sujet avec une PIO moyenne haute (20,6mmHg) (372).

L'European Manifest Glaucoma Trial a étudié l'impact d'une prise en charge thérapeutique précoce sur 255 patients atteints de GPAO débutants et naïfs de tout traitement. Le bras traité bénéficiait d'une trabéculoplastie ainsi que d'un traitement topique par betaxolol. Son principal résultat est d'avoir montré qu'une baisse de 1mmHg de la PIO de base diminuait le risque de 10% de développer un glaucome à 5 ans. L'EMGT trouve un résultat contradictoire avec l'AGIS et montre que les fluctuations de long-terme (même définition que pour l'AGIS ou l'OHTS) ne sont pas un facteur de risque de progression chez des sujets atteints de GPAO, quand le niveau moyen de PIO reste le facteur de risque majeur (373). A noter que dans cette étude, la PIO moyenne était de 18,5mmHg.

La Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study a évalué l'impact d'un traitement médical ou chirurgical chez 607 patients récemment diagnostiqués de GPAO. L'évolution du champ visuel était de 25% et 21% respectivement pour chacun des bras de traitement(374). Toutefois les analyses statistiques n'ont pas retrouvé d'influence significative du traitement sur l'évolution du champ visuel. Les facteurs de risque de progression étaient : l'âge avancé au moment de l'inclusion, la présence d'un diabète de type 2, un déficit avancé du champ visuel et un écart d'au moins 8,5mmHg entre la PIO maximale et minimale mesurés à l'inclusion (6 mesures effectuées lors de 2 visites mais dont les modalités, notamment d'espacement des mesures, ne sont pas communiquées (375)). Il faut toutefois considérer les résultats à la lumière de la population d'étude : 91% des sujets avaient un GPAO, le reste de la population

était pour moitié des sujets avec un glaucome exfoliatif et pour l'autre moitié un glaucome pigmentaire. Les analyses n'étant pas faites sur chacun des groupes de patients, cela peut éventuellement modifier les conclusions portant sur le GPAO. Une seconde étude portant sur la même cohorte de patients et s'intéressant spécifiquement aux fluctuations de PIO a été réalisée en 2011, l'ensemble des patients avec un glaucome exfoliatif était exclu de l'analyse(376). Cette seconde étude a montré que l'écart entre la PIO maximale et la PIO minimale, la déviation standard et une PIO maximale élevée était trois facteurs de risque d'aggravation du champ visuel dans le groupe traité médicalement seulement, tandis ce que la PIO moyenne au cours de l'étude n'a pas été retenu comme facteur de risque (tous les patients étant en dessous de 16mmHg). Les résultats quant à l'écart entre la PIO maximale et la PIO minimale au moment de l'inclusion pourraient être assimilés à des fluctuations de court terme si les horaires de mesures étaient standardisées, nous ne savons toutefois pas le protocole qui a été mis en œuvre dans l'étude, il est donc difficile de conclure sur ce point.

Une étude multicentrique rétrospective conduite par Stewart et al sur le devenir de 218 patients atteints de GPAO a montré, entre autres facteurs de risque, que la déviation standard de la moyenne des PIO mesurées sur une quinzaine de visites réparties sur 5 ans était plus importante pour le groupe dont le champ visuel se détériorait (5,1mmHg) que le groupe stable (3,9mmHg)(377). Il n'y avait pas d'autre analyse sur l'évolutivité de la PIO au cours du temps.

Une autre étude rétrospective, menée par Fukuchi et al, sur une population mixte, composée de 121 patient ayant un GPAO et 166 ayant un GPN n'a pas retrouvé d'influence des fluctuations de long-terme sur la vitesse d'aggravation du champ visuel des sujets ayant des PIO trop élevées(378). Les fluctuations de long terme étaient également définies comme la déviation standard des mesures de PIO effectuées sur les différentes consultations de suivi. L'analyse spécifique des sujets atteints de GPN a toutefois retrouvé une corrélation entre cette déviation standard et une vitesse élevée d'aggravation du champ visuel. Ces résultats sont similaires à ceux que l'on peut retrouver dans la CIGTS et l'AGIS, dénotant une influence d'autant plus marquée des variations de PIO que la PIO moyenne est basse.

Concernant les études avec de plus petites cohortes de patients Werner a montré sur 20 patients opérés de trabéculéctomie que, malgré une PIO moyenne similaire, les sujets qui avaient de plus grandes fluctuations de mesures de la PIO (i.e des PIO qui dépassaient parfois 21mmHg) d'une consultation à l'autre avaient plus de progression du CV(379). Les mesures de PIO était toutefois effectuées de façon sporadiques et non lors de la réalisation d'une courbe

diurne ou nycthémerale.

Nous n'avons retrouvé que 4 études utilisant spécifiquement des courbes de PIO dans le but d'étudier les paramètres influençant la vitesse de progression du champ visuel.

Asrani et al a probablement réalisé l'étude la plus citée dans la majorité des travaux concernant ce domaine(281). A l'aide d'un appareil utilisant le principe du rebond, mais non commercialisé de nos jours, des courbes de PIO étaient obtenues par auto-tonométrie pendant 5 jours. Les patients inclus avaient été suivis depuis 5 ans et leur PIO était dite « maitrisée »(aucune valeur au-dessus de 25mmHg). Il a été montré que les 2 facteurs statistiquement significatif corrélés avec l'évolution du champ visuel à au moins un an (jusqu'à 10 ans de suivi) après la réalisation de la courbe de PIO à domicile étaient des fluctuations de court terme élevée (Hazard Ratio calculé à 5,76 si l'on compare le premier quartile au dernier quartile, soit 5,4mmHg versus 3,1mmHg) et ce que l'on peut apparenter à des fluctuations de court terme « étendue » élevée (différence entre la PIO maximale et la PIO minimale sur l'ensemble des 5 jours avec un Hazard Ratio calculé à 5,69 si l'on compare le premier quartile au dernier quartile, soit 11,8mmHg versus 7,7mmHg). La PIO moyenne n'était pas un facteur de risque de progression. Une critique fréquente de cette étude est l'absence de critères clairement énoncés pour définir la progression d'un champ visuel, les auteurs se disant « familiers » de la méthodologie utilisée dans le Glaucoma Laser Trial en terme d'analyse du champ visuel. De plus, le fait d'avoir exclu les patients ayant une PIO >25mmHg, diminue drastiquement la validité externe. Les auteurs justifient ce critère par l'absence potentiel du biais d'une PIO élevée sur l'évolution du champ visuel.

Fogagnolo et al a réalisé des courbes diurnes faites en milieu hospitalier tous les 6 mois pendant 2 ans chez 52 patients GPAO sous prostaglandines depuis au moins un an (380). Il n'y avait pas de différence de PIO moyenne et de fluctuations de court terme entre les glaucomes stables et évolutifs. Les facteurs de risques significatifs en faveur d'une progression était une évolutivité importante de la PIO moyenne, que l'on peut considérer comme une fluctuation de long terme, et des valeurs élevée des pics de PIO mesurés à l'inclusion.

Jonas a également réalisé une étude avec des mesures de PIO, de 7h à minuit, afin d'établir une courbe diurne unique, à l'inclusion des sujets(381). Les mesures de PIO étaient ensuite réalisées de façon sporadiques lors des consultations de suivi. La population étudiée était composée d'individus avec un GPAO, une HTO ou un GPN. Dans le groupe des patients atteints de GPAO, aucun des paramètres relatifs à la courbe de PIO initiale ou aux fluctuations sur le long cours n'était lié à la progression campimétrique.

De Moraes, après une étude pilote en 2016(180), a récemment réalisé une grande étude

utilisant la lentille triggerfish chez 445 patients ayant un GPAO traité(382). Beaucoup de paramètres ont été enregistrée afin d'établir une « carte d'identité » des glaucomes qui progressent par rapport à ceux qui ne progressent pas. Parmi tous ces paramètres on peut en retenir deux qui s'apparentent à des fluctuations de court terme et qui sont significativement plus présents chez les patients avec un glaucome évolutif : le ratio moyen de pics diurnes, et le nombre de pics longs lors de la période nocturne. Toutefois il n'est pas impossible qu'en plus de la PIO, des facteurs mécaniques viennent se surajouter dans les résultats que nous donnent la lentille. Si cette méthode d'enregistrement continu est séduisante, nous ne sommes pas encore à l'étape où l'extrapolation de paramètres complexes vers des fluctuations de valeurs pressionnelles est possible.

IV.2.2 Dans le GPN

Nous résumons dans le tableau 4 l'ensemble des études ayant démontré un impact pronostique des fluctuations de court ou de long terme, ainsi que les autres résultats d'intérêt concernant différents éléments pouvant être issus d'une courbe de PIO.

Nom, Année, Titre	Sujets étudiés	Protocole	Def. Progression	Déf. fluctuations	Résultats	Autres résultats
<u>Collaer 2005</u> Sequential office pressure measurements in the management of glaucoma	53 GPN dont 33 analysés car traitement bilatéral, atteinte asymétrique du CV et asymétrie du pic de PIO ou des fluctuations de PIO	Acquisition d'une courbe diurne au tonomètre de Goldman avec mesure toutes les heures de 7h à 17h.	Non applicable.	Court terme : Différence entre PIO maximale et minimale	Association significative entre fluctuations de court terme asymétrique et atteinte asymétrique du CV (p=0,05)	Association significative entre asymétrie du pic de PIO et atteinte asymétrique du CV (p=0,0002)
<u>Ma 2011</u> Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients in South Korea	217 GPN	Analyse retrospective de différentes variables issues de consultations. Multicentriques. Suivi >5 ans (85.8±31.2 mois groupe stable)	Perte de ≥4 points du score AGIS sur 3 CV consécutifs.	Variance à la moyenne des PIO mesurées lors du suivi jusqu'à progression du CV	Pas de différence groupe stable vs progresseur (4,0 vs 4,2mmHg p=0,14)	Analyse multivariée par régression multiple : Progression associée à PIO moyenne (p<0,001), valeur du pic de PIO (p<0,001), et variance de la PIO (p=0,003) lors du suivi
<u>Fukuchi 2013</u> The relationship between the mean deviation slope and follow-up intraocular pressure in open-angle glaucoma patients	166 GPN	Suivi > 4 ans (9.19 ± 3.66 ans)	Evolution significative du MD par analyse par régression linéaire par un logiciel (HfaFiles)	Long terme (LT) : Déviation standard à la moyenne des PIO mesurée lors du suivi jusqu'à la progression du CV	Analyse multivariée : association significative des fluctuations de LT avec la dégradation du CV (Coefficient de régression partiel : -0,201 (0,091) p=0,016)	Progression "rapide" >-0,3dB/an pour Fluctuations LT >1,45mmHg (p=0,013) et pour intervalle de PIO sur le suivi >4mmHg (p=0,002)
<u>Naito 2015</u> Relationship between progression of visual field defect and intraocular pressure in primary open-angle glaucoma	141 GPN et 15 GPAO	Analyse retrospective de différentes variables issues de consultations. Multicentriques. Suivi 7,6±2.0 ans.	Evolution significative du MD par analyse par régression linéaire par un logiciel (HfaFiles)	LT : Déviation standard à la moyenne des PIO mesurées lors du suivi jusqu'à la progression du CV	1) Plus de fluctuation LT dans le groupe progresseur 1.7±0.9 vs 1.4±0.5 (p=0.03) 2) Analyse multivariée : Odd Ratio 1.87, 95% CI: 1.13-3.38, P=0.05)	Pas de différence sur la PIO moyenne (13.2 vs 13.5mmHg, P=0.39) ni maximale 16.9 vs 16.7 mmHg, P=0.81) entre progresseurs et stables
<u>Kim 2016</u> The Effect of Diurnal Fluctuation in Intraocular Pressure on the Evaluation of Risk Factors of Progression in Normal Tension Glaucoma.	140 GPN stratifiés secondairement en 2 groupes en fonction du moment de la consultation (matin vs après-midi)	Analyse retrospective de différentes variables issues de consultations. Monocentrique. Suivi > 5 ans	Basée sur une évaluation subjective de l'atteinte fonctionnelle (analyse du GPA du HFA)	LT : Déviation standard à la moyenne des PIO mesurées lors du suivi jusqu'à la progression du CV ("ajusté" secondairement en fonction du moment de la consultation : exclusion des PIO mesurées le matin pour le groupe AM et inversement)	Analyse multivariée : Hazard Ratio significatif pour les fluctuations LT "ajustée" (1.629, 95% CI: 1,063-2,496, P=0.025)	Analyse multivariée : Pas de significativité pour la PIO moyenne ou la valeur du pic de PIO, même après ajustement.
<u>Hoban 2017</u> 24-Hour Contact Lens Sensor Monitoring of Intraocular Pressure-Related Profiles in Normal-Tension Glaucoma and Rates of Disease Progression	22 GPN	Monitoring sur 24h avec une lentille triggerfish. Données concernant la rythmométrie analysées par la méthode du Cosinor. Suivi 6.6 ± 5.0 ans.	Analyse par régression linéaire de la vitesse d'évolution du MD	Court terme : Amplitude de la courbe obtenue (en mV)	Analyse par régression linéaire univariée : Tendence non significative à une association entre fluctuations de court terme et vitesse d'évolution du MD (R2=0.174,p=0.053)	Pas d'association entre évolution du MD et la PIO moyenne mesurée ou le moment de l'acrophase.

Tableau 4 Récapitulatif des résultats principaux des études ayant démontré un impact pronostique des fluctuations court ou de long terme dans le GPAO, ainsi que les autres résultats d'intérêt concernant différents éléments pouvant être issus d'une courbe de PIO.

La Collaborative Normal Tension Glaucoma Study est une étude ayant porté sur 140 sujets atteints de GPN évolutif. L'objectif thérapeutique était de diminuer la PIO de 30% avec tous les moyens disponibles, à l'exclusion des bêta-bloquants et des alpha-agonistes. Le principal résultat de cette étude a été de montrer qu'une baisse de 30% de la PIO réduit le taux de progression du champ visuel de 12 à 35%(310). Toutefois les résultats suggèrent également la participation de facteurs non pressionnels dans l'aggravation du champ visuel comme le sexe féminin, la présence de migraines, les hémorragies peri-papillaires. Il n'y a pas, pour cette étude, d'analyse spécifique des fluctuations.

L'étude AGIS a rapporté que les fluctuations de long terme était un facteur de progression du champ visuel chez les patients avec des PIO moyennes basses uniquement, ce qui module les observations faites précédemment pour les GPAO dans leur globalité(372).

Trois études rétrospectives, 2 japonaises(378,383) et une sud-coréenne(384), portant

sur un nombre important de sujets arrivent à la même conclusion de l'influence péjorative de fluctuations de long terme de grande amplitude sur l'évolutivité du champ visuel chez les patients ayant un GPN. Dans chacune de ces études, les fluctuations de long terme sont définies, comme précédemment, par la déviation standard à la moyenne des PIO mesurées lors des différentes consultations effectuées lors du suivi. En 2016, Kim et al, a mené une étude rétrospective similaire aux 3 précédentes(385). En distinguant deux groupes de sujets en fonction de leurs fluctuations de long terme, supérieur ou inférieur à 1,5mmHg, ils n'ont pas retrouvé de différence d'évolutivité du champ visuel. Toutefois, dans le but de s'affranchir partiellement du biais que peut induire le fait d'assimiler la déviation standard de la moyenne de l'ensemble des mesures de PIO lors du suivi aux fluctuations à long terme, certaines valeurs de PIO ont été éliminées de leur analyse : pour les sujets ayant plus de consultation le matin, seules les valeurs de PIO matinales ont été retenues, et le même raisonnement a été appliqué aux sujets étant plus venu l'après-midi. Une fois cela appliqué, les groupe ayant plus de fluctuations de long terme sur chacune des périodes sélectionnées avait effectivement une probabilité plus importante de voir leur glaucome s'aggraver. Ce raisonnement permet de se focaliser plus précisément sur les fluctuations de long-terme et met en lumière l'impact que peut avoir les variabilités diurnes de la PIO.

Les études ayant réalisé des courbes de PIO montrent des résultats contradictoires entre elles.

Collaer et al a réalisé des courbes diurnes, avec mesures horaires de la PIO, chez 33 patients atteints de GPN dont le champ visuel progressait de façon asymétrique(386). Les fluctuations de court terme et la valeur du pic de PIO étaient les 2 paramètres statistiquement plus retrouvés dans les yeux les plus atteints. Hoban et al ont retrouvé des résultats similaires chez 22 patients atteints de GPN dont l'acquisition d'une courbe nyctémérale avait été effectués par une lentille triggerfish(387). Les patients progressaient plus rapidement lorsqu'ils avaient des courbes d'amplitude plus importante. Toutefois le résultat est non significatif, potentiellement en raison du faible nombre de sujets inclus, et ne reflète pas forcément les fluctuations de court terme de PIO.

Raman et al (en prospectif)(388) et Jonas et al (en rétrospectif)(381) ont réalisé 2 études similaires et ont trouvé des résultats similaires, en contradiction avec ceux de Collaer et al. et Hoban et al. Une courbe de PIO diurne avait été réalisée à l'inclusion des sujets dans l'étude puis un suivi sur plusieurs années avait permis de déceler une évolution d'une partie des patients atteints de GPN. Nous avons décrit précédemment l'étude de Jonas et al dans la partie relative aux GPAO. Son groupe composé de patients atteints de GPN avait un résultat

surprenant, en effet les fluctuations de court terme mesurées à l'inclusion étaient d'autant plus associées à une évolutivité du champ visuel que leurs amplitudes étaient basses. Raman et al ne trouve aucune corrélation entre les différents paramètres mesurés à l'inclusion (PIO moyenne nocturne, PIO moyenne diurne, PIO moyenne vespérale, fluctuations de court terme) et une évolutivité du champ visuel. A noter toutefois qu'une diminution de la pression diastolique de perfusion du nerf optique nocturne augmentait significativement (x1,4 par mmHg de moins) le risque d'évolution du champ visuel. Nous reviendrons sur cette notion, impliquant les courbes de PIO et les courbes de pression artérielle, dans un chapitre spécifique.

IV.2.3 Dans le GXF

A l'instar du peu d'études portant sur les facteurs de risque pressionnel de développement d'un GXF, nous n'avons retrouvé qu'une étude discutant de l'impact des fluctuations de PIO sur la détérioration campimétrique de ces patients.

Nous résumons dans le tableau 5 l'ensemble des études ayant démontré un impact pronostique des fluctuations de court ou de long terme, ainsi que les autres résultats d'intérêt concernant différents éléments pouvant être issus d'une courbe de PIO.

Nom, Année, Titre	Sujets étudiés	Protocole	Def. Progression	Déf. fluctuations	Résultats	Autres résultats
<u>Bergeá 1999</u> Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma	55 GXF	Analyse de variables relatives à une courbe de PIO réalisée à 8h, 12h et 15h tous les 2 mois. Suivi sur 24 mois.	Evaluation de la vitesse de progression du CV par analyse d'une "valeur de performance" définie comme la somme de la sensibilité de 64 ou 30 points du CV	Moyenne de toutes les fluctuations de court terme (PIO max - PIO min pour chaque courbe) sur l'ensemble du suivi	Pour des fluctuations de court terme moyenne >6mmHg, significativité de la pente de tendance (valeur de la pente non fournie)	Pour une PIO moyenne >23,9mmHg, pente de tendance de -2,69 (p=0,0001)
<u>Konstas 2004</u> Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma	167 GXF	Analyse rétrospective de variables issues des données de consultation. Multicentrique. Suivi > 5ans (6.1±2.3 années groupe stable)	Détermination clinique structurelle et/ou fonctionnelle notée et revue par 1 clinicien	Déviatión standard à la moyenne des PIO mesurée lors du suivi jusqu'à la progression du CV (non strictement définies comme fluctuation dans la publication)	Déviatión standard à la moyenne plus élevée dans le groupe progressEUR (4.6±3.2mmHg) que stable (2.9±1.6mmHg) (p<0,01)	PIO moyenne et pic plus élevés dans le groupe progressEUR (20.1±4.3 mmHg et 29.2±10.3mm Hg) que stable (18.1±2.6mmHg et 24.1±5.4 mmHg)(p<0,001 et p<0,001)

Tableau 5 Récapitulatif des résultats principaux des études ayant démontré un impact pronostique des fluctuations court ou de long terme dans le GXF, ainsi que les autres résultats d'intérêt concernant différents éléments pouvant être issus d'une courbe de PIO.

Bergea et al a suivi de façon prospective 55 patients avec un GXF traité par trabéculoplastie à l'argon ou pilocarpine sur 2 ans(389). Une courbe diurne de PIO était faite tous les 2 mois à 8, 12 et 15h. Six paramètres concernant la PIO étaient mesurés : la PIO moyenne mesurée lors de l'inclusion, la variation de de PIO moyenne au cours de l'étude, la moyenne de PIO prises aléatoirement pendant la durée du suivi, la moyenne de toutes les

valeurs de PIO mesurées sur l'ensemble du suivi, la valeur moyenne du pic de PO mesuré sur l'ensemble du suivi et la moyenne des fluctuations de court terme mesurées sur chaque courbe diurne. Les deux paramètres retenus impactant de façon négative le champ visuel sont la moyenne pressionnelle et la moyenne des fluctuations de court terme sur l'ensemble du suivi. Il n'y avait pas d'analyse comparant les 2 stratégies thérapeutiques. De façon intéressante, la moyenne de PIO prises aléatoirement n'était pas un facteur d'intérêt, nous ne connaissons toutefois pas la déviation standard à cette moyenne, il aurait été intéressant de voir si, comme pour beaucoup d'études, elle était également un facteur péjoratif.

Konstas et al. a réalisé une étude rétrospective multicentrique portant sur 167 sujets atteints de GXF. Il n'y avait pas de courbe de PIO réalisée dans cette étude mais les facteurs de risque de progression retrouvés étaient une valeur élevée de la PIO, un pic de PIO élevée ainsi qu'une déviation standard à la moyenne des PIO mesurées sur l'ensemble du suivi élevée (2,9mmHg dans le groupe stable vs 4,6mmHg dans le groupe progressif), pouvant être assimilée à des fluctuations de long terme selon la définition généralement adoptée.

IV.3 Conclusions quant à l'intérêt diagnostique et/ou pronostique

Beaucoup plus de publications sont consacrées à l'intérêt pronostique que diagnostique. Et si les différents résultats ont été spécifiquement discutés auparavant, on note un relatif consensus autour du fait que les fluctuations de long terme ne soient pas un facteur de risque de survenue d'un GPAO et qu'elles soient un facteur de risque de progression d'un GPN. L'apport diagnostique ou thérapeutique des fluctuations de court terme reste controversé et les résultats obtenus dans les différentes publications ne sont pas tous comparables les uns aux autres. Une possible explication à cela est soulevée par Singh et Sit en 2011(390). Ces deux auteurs notent que les fluctuations sont souvent exprimées en valeurs brutes, en mmHg, alors qu'il serait probablement plus intéressant de les exprimer en pourcentage par rapport à la PIO moyenne. Ainsi il est plus intéressant de déterminer qui, entre 2 patients ayant une PIO moyenne identiques mais des variations autour de cette moyenne différentes, aura le plus de probabilité de développer ou de progresser un glaucome plutôt que de tenter de poser une limite de variations de la PIO journalière (ou de plus long terme) comme facteur de risque. Ainsi le patient avec des variations de 5mmHg autour d'une moyenne de 12mmHg serait potentiellement plus à risque qu'un patient avec des variations de 7mmHg autour d'une moyenne à 22mmHg.

Aucunes données issues des études EGPS, OHTS et CNTGS ne sont pour le moment disponibles en ce qui concerne l'impact des fluctuations de PIO sur le développement ou

l'évolution d'un glaucome. L'étude LALES ne nous semble pas construite de façon à pouvoir extraire des données cliniques pertinentes sur le plan des fluctuations de PIO. Des publications ultérieures apporteront peut-être des éléments supplémentaires.

Nous souhaitons re-souligner l'assimilation des déviations standards à la moyenne de l'ensemble des PIO mesurées lors d'un long suivi comme étant synonyme de fluctuations à long terme. La grande majorité des auteurs semble avoir établi un consensus autour de cela, hormis Kim et al(385), et cela nous semble fortement biaisé pour les raisons que nous avons déjà développées auparavant. Seules des mesures effectuées selon le même protocole et à la même heure tout au long du suivi pourrait nous apporter des données sur d'éventuelles fluctuations de long terme. Il est également possible d'effectuer plusieurs courbes diurnes selon une méthodologie rigoureusement identique entre les différentes consultations et de déterminer si la PIO moyenne obtenue est évolutive au cours des années, cela pourrait également être considéré comme des fluctuations de long terme. Les conclusions obtenues doivent être par conséquent être réutilisées à la lumière de cette donnée.

Nous notons que très peu d'études ont effectué des courbes de PIO diurnes(281,343,366,380,381,386,388,389), et qu'aucune n'a effectué de courbe sur 24 heures, pour les défis logistiques que cela représente probablement. Tout reste à faire dans ce domaine. La PIO a pour caractéristique essentielle d'être variable dans le temps, et tout particulièrement selon un cycle. Il nous semble très peu probable qu'une pathologie dont le primum movens semble être la PIO, ou en tout cas dont le pronostic est nettement amélioré par des thérapeutiques hypotonisantes, puisse en être totalement indépendante de toute dérégulation cyclique, sur l'ensemble du spectre de ses éventuelles sous-catégories. Il nous semble important de poursuivre des études rigoureuses dans ce domaine afin d'apporter non pas des éléments aidant à la clinique mais d'abord des éléments physiopathologiques potentiellement essentiels.

Enfin, les courbes de PIO ont 2 intérêts pratiques indiscutables. Sur le plan diagnostique, bien qu'un GPN soit probablement de définition plus complexe qu'une PIO inférieure à 21mmHg, il n'est pas possible de conclure à un GPN tant qu'une courbe de PIO, au moins diurne, n'a pas été effectuée. Sur un plan pronostique il est important d'établir des PIO cibles lorsque l'on initie un traitement hypotonisant. Cette PIO cible, si elle est basée sur une mesure unique, même reconfirmée lors d'une deuxième consultation, est une PIO cible tronquée garantissant une prise en charge partielle. Ainsi que nous l'avons, lorsque des courbes de PIO

sont réalisées, la PIO moyenne et la valeur du pic de PIO semblent être des facteurs diagnostiques et pronostiques déterminants, pour le moment plus facilement identifiables que l'impact des fluctuations de court, moyen ou long terme. Seule une courbe de PIO permet d'avoir accès à ces paramètres essentiels.

IV.4 Intérêt thérapeutique

Afin d'étudier l'impact des collyres hypotonisants sur le rythme nyctéméral des patients atteints de GPAO nous avons séparé notre analyse en étudiant d'une part les monothérapies et d'autre part les bithérapies.

Les études portant sur des populations hétérogènes de glaucomes sans analyse distincte n'ont pas été incluses dans l'analyse. Toutefois une grande part des études regroupant des sujets hypertones avec des sujets atteints de glaucome, nous ne les avons pas exclus. Lorsqu'elles existaient, nous avons précisé les spécificités des résultats liés aux différents sous-groupes de patients. Il est à noter que nous n'avons pas retrouvé d'étude portant sur l'impact de la brimonidine ou des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sur les sujets atteints de GPN ou de GXF.

Nous avons retenu les études effectuant des courbes nyctémérales comportant au minimum 6 mesures réparties sur l'ensemble du nyctémère, soit une mesure toutes les 4 heures (ce qui représente le rythme le plus couramment adopté).

N'étant plus couramment utilisée dans l'arsenal thérapeutique courant, sauf pour certains cas de glaucomes à angle fermés par mécanisme d'iris plateau, la pilocarpine n'a pas fait l'objet de recherches bibliographiques spécifiques.

Par souci d'impartialité et de validité des résultats nous avons choisi de ne pas inclure les articles ayant été directement sponsorisés par l'industrie pharmaceutique, bien que ceux-ci aient été de nombreuses fois cités par l'ensemble de la communauté scientifique. Ainsi, sur les 66 articles que nous avons pu retrouver sur le sujet de l'influence des collyres hypotonisants sur la courbe nyctémérale des sujets atteints de glaucome, nous n'avons pas retenu ceux sponsorisés par Pfizer (ou les anciennes compagnies dont elle est issue) concernant le latanoprost(391–395), par Alcon concernant le travoprost(171,396–403) ou le brinzolamide(404–407), par Allergan concernant le bimatoprost(408–412) ou la brimonidine(413) et par Merck concernant le dorzolamide(414,415), soit un total de 26 articles, 35% de la littérature scientifique sur le sujet. Un travail comparant les résultats de ces différentes études à la littérature « non sponsorisée » serait d'un intérêt scientifique réel.

IV.4.1 Analogues de prostaglandines

Les analogues de prostaglandines sont des molécules développées à la fin des années 1990(416). Elles sont fréquemment utilisées en première intention dans l'arsenal thérapeutique anti-glaucomeux. Trois sont actuellement commercialisées en France, le latanoprost (Xalatan et Monoprost), le travoprost (Travatan) et le bimatoprost (Lumigan). Cette dernière est classée dans la catégorie des prostamides. Elles augmentent l'évacuation de l'humeur aqueuse par voie uvéosclérale par collagenolyse au sein du muscle ciliaire(417).

Sur un plan pharmacologique, l'action hypotonisante des analogues de prostaglandines débute 2 à 4 heures après l'instillation avec un pic d'efficacité entre 8 et 12 heures. Leur effet est classiquement décrit comme durant 24h, justifiant sa posologie unique quotidienne en monothérapie. L'action hypotonisante attendue est de 25 à 35% et est atteinte au bout d'un mois(418).

Chacune des molécules précédemment citées existe sous-formes de combinaison fixe associée au timolol (Xalacom, Duotrav et Ganfort respectivement)

Avec un service médical rendu jugé insuffisant en 2011 par la haute autorité de santé, le tafluprost (Saflutan, laboratoires MSD et Taflotan, laboratoire Santen) n'est pas commercialisé en France. Nous n'avons par conséquent pas axé nos recherches bibliographiques à son sujet.

IV.4.1.1 Influence sur la courbe nyctémérale

Les analogues de prostaglandines ont une action hypotonisante se prolongeant toute la journée. Quelque soit la position (assise ou couchée) dans lesquelles sont effectuées les mesures, la baisse pressionnelle est plus marquée le jour que la nuit(415,419–428), Une seule étude retrouve une activité pressionnelle nocturne du travoprost semblant supérieure à l'activité diurne chez 16 patients atteints de GPAO(429), mais les auteurs n'ont pas analysé cet élément sur un plan statistique il n'est donc pas possible de conclure formellement. Les analogues de prostaglandines mais reste l'une des plus efficace sur pour ces 2 périodes du nyctémère lorsqu'on la compare aux autres molécules hypotonisantes. Ainsi elle sera supérieure au timolol(394,420–423,430) ou à la brimonidine(419,420). Une étude portant l'analyse de l'effet pressionnel diurne du latanoprost instillé le soir comparativement au timolol instillé matin et soir chez sur 109 sujets atteints de glaucome exfoliatif retrouve une activité hypotonisante identique des deux molécules au moment de l'instillation du soir, à 20h, la prostaglandine étant supérieure au bêtabloquant le reste de la journée (résultat significatif uniquement à 8h, les

mesures de 10h, 14h n'étant qu'une tendance)(431). Si l'activité diurne des analogues de prostaglandine est supérieure au dorzolamide, la comparaison des 2 molécules n'est pas univoque en période nocturne. Les différentes études retrouvent des PIO sous latanoprost équivalentes (420,421) mais parfois inférieures (419) au dorzolamide lors de la période nocturne.

Les fluctuations de court-terme des patients glaucomateux sont diminués d'environ 40% (de 21 à 61% en fonction des études) pour l'ensemble des études portant sur des patients atteints de GPAO(394,423,432–436), de GPN(426,437) et de GXF(428,431) avec analyse des courbes de 24h en cross-over (sans puis avec traitement). Kiddee et al présentent leur résultats sous forme de pourcentage de patients atteignant un objectif fixé à moins de 3mmHg de fluctuations(429). Il montre qu'un traitement par travoprost permet d'atteindre cet objectif de 49% (sans traitement) à 100% des patients atteints de GPAO en période diurne et de 42 à 96% en période nocturne et de 39 à 96% et 34 à 96% respectivement chez les sujets atteints de GPN.

Toutefois il existe quelques études ne retrouvant pas d'effet des analogues de prostaglandines sur les fluctuations de court terme. Liu et al. (422) en mesurant les fluctuations sur 24 heures chez des sujets atteints de GPAO, ne retrouve pas cet effet avec des fluctuations du même ordre de grandeur (5mmHg) avec ou sans latanoprost. Chez des sujets atteints de GPN, deux études retrouvent un résultat similaire sous travoprost (Ang et al. n'ayant pas réalisé de mesures nocturnes)(438), sous latanoprost(427) et sous bimatoprost(427).

Concernant l'allure de la courbe nyctémérale, Takmaz et al. note une érosion significative du pic de PIO, survenant à 10h du matin, sous latanoprost, de telle sorte à ce qu'aucune valeur mesurée ne soit significativement plus haute que les autres(434). En moyennant les mesures de l'ensemble des sujets, l'immense majorité des études ne retrouve pas de différence entre l'allure de la courbe sans et sous traitement, on a ainsi une PIO plus élevée le matin (entre 6 et 10h), avec une décroissance au cours de l'après-midi et un creux en fin de journée, la PIO remontant progressivement pendant la nuit.

IV.4.1.2 Influence de la posologie

Deux auteurs se sont intéressés à l'influence de l'heure d'instillation du latanoprost(432) ou du travoprost(439), sur la courbe nyctémérale. Le pic d'efficacité des prostaglandines étant

à 8h après instillation, une instillation matinale vient diminuer la PIO en fin de journée, lorsque celles-ci sont souvent plus basses, alors qu'une instillation vespérale diminue la valeur de PIO en fin de nuit et lors du pic matinal. Ces deux études vont en faveur d'une instillation vespérale avec une diminution du pic matinal, et une diminution des fluctuations de court terme. A noter toutefois que les mesures nocturnes étaient effectuées en position assise, venant potentiellement diminuer la PIO et donc sous-estimer l'intérêt d'une instillation vespérale. Toutefois, en cas d'inversion de courbe, avec une augmentation des PIO au cours de l'après-midi, une adaptation de l'heure d'instillation pourrait optimiser l'effet des prostaglandines.

IV.4.1.3 Influence de la molécule

Konstas a réalisé une étude en 2005 comparant les courbes nyctémérales de patients atteints de GPAO sous bimatoprost et sous latanoprost(433). Celle-ci retrouve un effet hypotonisant significativement plus important sous bimatoprost que sous latanoprost mais dont l'impact clinique (0,6mmHg de différence) est probablement à contrebalancer avec des effets indésirables plus importants, à type d'hyperhémie, pour le bimatoprost. En analysant la courbe nyctémérale point par point, l'effet hypotensif est significatif à 18 heure. Par ailleurs, il est également retrouvé une diminution non significative des fluctuations de court terme sous bimatoprost, étant de 4,0mmHg sous latanoprost à 3,5mmHg sous bimatoprost. Quaranta et al., chez des sujets atteints de GPN, ne retrouve pas de différence entre les 2 traitements lors d'une étude similaire en 2008(427).

Une étude réalisée en 2007 par Konstas montre un effet pressionnel similaire entre le travoprost et le latanoprost chez 40 sujets atteints de GXF(428). On note toutefois un effet supérieur du travoprost pour les mesures de 18h avec 1,3mmHg d'effet hypotonisant supplémentaire. Les fluctuations étaient abaissées de façon comparable avec l'une ou l'autre des molécules.

Orzalesi a comparé les 3 molécules en 2006 (latanoprost, bimatoprost et travoprost) sur une population mixte composée de sujets atteints de GPAO et ayant une hypertonie oculaire sans atteinte du champ visuel (425). Son étude retrouve également un effet hypotensif plus marqué le jour que la nuit avec une baisse diurne et nocturne plus importante pour le bimatoprost (-7,9mmHg le jour et -4,3mmHg la nuit) que le travoprost (-7,1mmHg et -3,9mmHg) que le latanoprost (-6,7mmHg et -3,7mmHg). La baisse pressionnelle est par conséquent plus importante avec le bimatoprost. Mais aucun des résultats n'est significatif, écartant toute

différence statistique entre les différents traitements. En 2008, une étude similaire a été faite par Yildirim et al(440). Les résultats sur 24h trouvent une baisse pressionnelle équivalente entre les 3 molécules. Sur les mesures matinales de 8 et 10h toutefois, un effet pressionnel était bien plus marqué sous travoprost (8,7 et 8,1mmHg de diminution contre 4,8 et 5,3mmHg pour le latanoprost et 5,5 et 4,9mmHg pour le bimatoprost). Toutefois ce résultat est probablement trompeur, en effet les mesures des patients en l'absence de tout traitement montrent jusqu'à plus de 3mmHg de différence à ces heures bien spécifiques entre les groupes recevant le latanoprost ou le bimatoprost et le groupe sous travoprost. Une troisième étude par Hepsen et al. a également comparé les 3 molécules(441) en parallèle chez 3 groupes distincts de sujets ayant un syndrome exfoliatif et une hypertension oculaire mais dont les pressions intra-oculaire sans traitements sont significativement différentes. Les conclusions de cet article sont donc biaisées et aucune comparaison entre les 3 molécules n'est malheureusement possible.

IV.4.1.4 Associé aux bêta-bloquants

L'association d'un analogue de prostaglandine avec le timolol a été étudié comparativement aux analogues de prostaglandine d'une part(434–436) et au timolol d'autre part(442).

Dans les études les comparant aux analogues de prostaglandines, l'ajout du timolol diminue significativement la PIO diurne. Concernant le latanoprost, la baisse pressionnelle induit par l'ajout du timolol est de 1,5 à 2,9mmHg, avec une baisse d'efficacité en fin de journée (18h), au moment où celle du timolol est supposée diminuer(435). Dans une étude similaire associant cette fois-ci le timolol au travoprost, Konstas retrouve une baisse diurne constante de 2,7mmhg(436). Il est intéressant, voire surprenant, de constater que l'ajout du timolol permet une baisse pressionnelle nocturne au-delà de ce que la simple monothérapie aurait pu nous laisser supposer. En effet Konstas montre une diminution nocturne de 2,6 à 3mmHg lors d'une instillation de latanoprost et de timolol le soir(435) et de 1,6 à 2,7mmHg lors de l'association au travoprost(436).

Comparativement au timolol, la différence pressionnelle faisant suite à l'ajout du latanoprost est importante et d'autant plus marquée en début de journée qu'en fin de nuit avec un abaissement allant de 3,3mmHg à 2h du matin jusqu'à 5,3mmHg à 6h du matin lorsque le latanoprost est associé le soir au timolol contre du timolol seul instillé matin et soir(442).

Dans l'ensemble des études citées, les fluctuations de court terme sont abaissées lors du passage de la monothérapie à la bithérapie.

Konstas a comparé l'impact pressionnel d'une association fixe de latanoprost et de timolol en fonction de l'horaire d'instillation, matinale ou vespérale(442). Le résultat pressionnel sur l'ensemble du nyctémère est similaire entre les 2 schémas. Toutefois les courbes de PIO obtenues ne sont pas les mêmes avec une PIO plus basse le matin (valeurs significatives à 6h du matin) et en début de journée en cas d'instillation le soir et une PIO plus basse le soir et la nuit (avec des valeurs significatives à 2h du matin) en cas d'instillation le matin. Ces résultats vont dans le sens de ce qui avait été précédemment montré pour les prostaglandines seules instillées à différentes heures. L'amplitude des fluctuations de court terme semblent être plus diminuée en cas d'instillation vespérale (3,6mmHg versus 4,4mmHg, résultat non significatif). Takmaz retrouve des résultats similaires en 2008, mais sans atteindre la significativité en faveur d'une instillation de latanoprost associée au timolol le matin(434). Ces 2 cas de figures ne nous poussent pas à prôner un schéma posologique en particulier mais sont en faveur de la réalisation d'une courbe de PIO avant de décider de l'instillation diurne ou nocturne d'une bithérapie contenant des analogues de prostaglandine et des bêta-bloquants.

IV.4.1.5 Associé aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Nous avons retrouvé 3 études de méthodologie très similaire étudiant l'effet d'une association non fixe d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique instillé de façon biquotidienne, et d'analogue de prostaglandine, le latanoprost, sur la courbe nyctémérale de PIO. L'une s'est intéressée au dorzolamide chez des sujets ayant un GPAO (443) et deux au brinzolamide chez des sujets ayant un GPN(444) et des sujets ayant un GPAO (445). Dans les deux études portant sur les sujets ayant un GPAO, cette combinaison est comparée à une association non fixe de timolol 2 fois par jour et de latanoprost. Aucune de ces deux études n'a effectué de courbe de PIO sous monothérapie. L'étude portant sur les sujets ayant un GPN compare l'association brinzolamide et latanoprost au latanoprost seul.

L'étude étudiant l'impact du dorzolamide associé au latanoprost retrouve des résultats que l'on aurait pu anticiper au vu des effets des monothérapies(443). Les auteurs ont montré une baisse nocturne majorée comparativement à la combinaison timolol et latanoprost (significative à 21h : -1mmHg, minuit : -1,4mmHg, et 3h du matin : -1,7mmHg, c'est à dire lors du pic d'action du dorzolamide instillé à 20h). Pour les autres mesures, diurnes, il n'existe pas de différence significative, ni même de tendance à un effet plus hypotonisant d'une molécule comparativement à une autre, bien que l'on aurait pu s'attendre à un effet majoré de l'association timolol et latanoprost à ce moment-là de la journée.

Les études concernant le brinzolamide trouvent des résultats similaires avec une baisse de la PIO plus importante, en moyenne -1,4mmHg, en période nocturne comparativement à l'association timolol et latanoprost(445). Hormis à 15h et 18h, heures où l'instillation matinale de brinzolamide fait moins effet, l'association brinzolamide et latanoprost exerce un effet hypotonisant significativement plus important que l'association timolol et latanoprost, en moyenne 0,8mmHg. En le comparant au latanoprost seul, l'association latanoprost et binzolamide matin et soir permet une diminution de la PIO sur l'ensemble du nyctémère, mais seules les mesures après l'instillation matinale de brinzolamide sont significatives (10h, 13h, 16h)(444). L'ajout du brinzolamide permet une augmentation globale de l'effet hypotonisant du latanoprost majoré le jour (passant d'une baisse de 14% de la PIO à 19,8%) par rapport à la nuit (passant de 10 à 13,4%).

En conclusion, il semble plus efficace d'associer le latanoprost aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qu'au timolol pour diminuer la PIO sur l'ensemble du nyctémère.

IV.4.1.6 Associé aux alpha-agonistes

Nous n'avons pas retrouvé d'étude associant la brimonidine à des analogues de prostaglandines.

IV.4.2 Béta-bloquants

Utilisées depuis la fin des années 70, les bêtabloquants sont les plus anciennes molécules hypotonisantes utilisées couramment au long cours sur le marché et représentent encore une molécule de première intention, notamment en cas de traitement unilatéral. Il existe plusieurs molécules : le timolol (Geltim notamment), le bétaxolol (Betoptic), le cartéolol (Carteol) et le lévobunolol (Betagan).

Le mécanisme d'action est une diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse par blocage des récepteurs bêta 1 et 2 adrénergiques des procès ciliaires.

L'effet hypotonisant débute dans les 20 minutes qui suivent l'instillation, atteint un pic entre 2 et 4 heures et dure entre 12 et 24h en fonction des galéniques, justifiant son instillation mono- ou bi-journalière. On atteint environ 20 à 30% de baisse pressionnelle au bout d'un mois d'utilisation(418).

A noter que la molécule la plus étudiée, le timolol, a une action de 12h. Elle est retrouvée

en association fixe avec l'ensemble des autres classes médicamenteuses. Nous n'avons que 2 études s'intéressant à l'influence d'une autre molécule de la même classe médicamenteuse sur le cycle nyctéméral, le cartéolol(444,446).

IV.4.2.1 Influence sur la courbe nyctémérale

Les études portant sur l'influence du timolol sur le cycle nyctéméral donnent des résultats hétérogènes en ce qui concerne son impact sur la baisse pressionnelle nocturne. Certaines études ne retrouvent absolument pas de diminution nocturne de la PIO lorsque la galénique du timolol est sous forme de gel le matin (422). Une étude portant sur le cartéolol instillé deux fois par jour retrouve l'absence d'effet hypotenseur nocturne chez une population de patients atteint de GPN(446). La grande majorité des études retrouvent quant à elle un effet hypotenseur nocturne existant mais moindre(420,447), voire non significatif(421,423), comparativement à l'effet hypotenseur diurne. Nous n'avons pas retrouvé d'effet positionnel expliquant cette hétérogénéité des résultats. Une seule étude, réalisée chez des sujets avec un GPN, retrouve un effet hypotenseur nettement majoré sur une mesure réalisée à 4h du matin (les mesures adjacentes, de minuit et de 8h du matin, retrouvant un effet hypotenseur similaire aux autres mesures effectuées sur l'ensemble du nyctémère(430).

Lorsqu'il est comparé aux analogues de prostaglandines, le timolol a un effet hypotenseur légèrement moins important que ces dernières en journée mais diminué d'environ 50% la nuit(394,423,430,431). L'effet hypotenseur nocturne est également moindre que le dorzolamide mais lui est supérieur en diurne(420,421). Enfin, l'effet hypotenseur nocturne est similaire, voire supérieur à l'effet hypotenseur de la brimonidine(420,448).

A noter que seul Konstas, en 1999, retrouve un effet hypotenseur nocturne du timolol similaire à celui du latanoprost(432) sans que nous puissions l'expliquer.

Le timolol baisse les fluctuations de court terme de 40% environ (de 20 à 60% de diminution en fonction des études)(423,432,447), soit des valeurs qui restent similaires aux diminutions que l'on peut observer lorsqu'il est comparé aux analogues de prostaglandines(394,423,432). Seule une étude portant sur le glaucome exfoliatif note un effet nettement supérieur du latanoprost comparativement au timolol sur les fluctuations de court terme avec une réduction 50% pour la première molécule et de 32% pour la deuxième(431). Cette différence d'effet pressionnel est surprenante, d'autant qu'une étude précédente portant également sur des sujets ayant un glaucome exfoliatif retrouve une diminution des fluctuations

de court terme de 42% par le timolol(359). Nous n'avons pas retrouvé d'autre étude comparant ces 2 molécules. Nakamoto et al retrouve, dans une population de patients atteints de GPN, une diminution des fluctuations de court terme consécutive à l'instillation de cartéol d'ordre similaire (33%)(446).

La forte différence entre l'effet pressionnel diurne et nocturne des bêta-bloquants est en faveur de l'origine sympathique du caractère rythmique nyctéméral de la sécrétion d'HA que nous avons développé dans le premier chapitre de ce travail.

Sur un plan pratique, cela vient questionner la pertinence de l'instillation, vespérale, des combinaisons fixes composées de prostaglandines et de timolol dont l'impact est décrit ci-dessus (cf IV.3.1.4).

IV.4.2.2 Associé aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les études portant sur l'association entre timolol et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique que nous avons retrouvées portent toutes sur le dorzolamide instillé 2 fois par jour. Trois l'ont comparé au latanoprost en instillation vespérale(419,449,450), une autre au latanoprost et timolol en combinaison fixe(451) et la cinquième est une étude en crossover comparant la réponse au dorzolamide chez des sujets avec un GPAO ou un GXF déjà traités par timolol(452).

Le timolol associé au dorzolamide a un effet pressionnel plus important que le latanoprost sur la période diurne et nocturne pour l'ensemble des études. Toutefois les courbes se rejoignent en fin de nuit, et il n'y a pas de différences pour les mesures effectuées à 2h, 4h et 6h pour 2 études(449,450), Orzalesi trouvant même un effet plus hypotonisant du latanoprost à 6h du matin (l'instillation de dorzolamide se faisant à 8h) (419). Paradoxalement, l'ajout du timolol au latanoprost en combinaison fixe permet de rendre les PIO significativement plus basses en période nocturne, à 3 et 7h du matin(451).

Dans son étude comparant la réponse au dorzolamide chez des sujets avec un GPAO ou GXF déjà traités par timolol, Konstas retrouve des résultats dont le caractère surprenant est souligné par les auteurs. On retrouve ainsi une PIO réduite d'environ 20% pour les 2 groupes à 6h du matin, heure où le dorzolamide n'est plus censé agir, sans majoration de l'effet hypotonisant après l'instillation de 8h. De façon similaire, on note un effet hypotonisant très modéré après l'instillation du soir, au moment du pic d'activité du dorzolamide. Ces résultats pourraient s'expliquer par d'importants écarts à la moyenne concernant les baisses de PIO mesurées sur

l'ensemble des sujets.

Les fluctuations de court terme sont du même ordre de grandeur quelque soient les traitements pour l'ensemble des sujets GPAO. L'étude de Konstas et al. note une diminution de 30% des fluctuations de court terme lors de l'ajout du dorzolamide au timolol pour les sujets atteints de GXF et de 40% pour les sujets atteints de GPAO (la différence entre les 2 groupes de patient étant significative).

L'association timolol et dorzolamide a également été comparée à une association du timolol avec la brimonidine et y est plus efficace, de façon discrète, et sensiblement équivalente quelque soit le moment de la journée, d'environ 1mmHg(453).

IV.4.2.3 Associé aux alpha-agonistes

Deux études portent sur l'association du timolol à la brimonidine, la première a été évoquée ci-dessus et montre une efficacité pressionnelle équivalente à l'association timolol et dorzolamide(453).

La deuxième compare une courbe sans traitement obtenue chez des patients atteints de glaucome à une courbe obtenue sous une association fixe et non fixe de timolol et de brimonidine(454). La combinaison fixe est aussi efficace que la combinaison non fixe, à tout moment de la journée. Comparée aux sujets sans traitement, la baisse pressionnelle est stable sur l'ensemble du nycthémère, avec une diminution de l'effet lorsque l'effet pharmacologique attendu du timolol et de la brimonidine diminue, à 18h.

Dans ces deux études on note un effet hypotonisant nocturne du timolol associé à la brimonidine bien plus important que ce que à quoi on pourrait s'attendre avec ces molécules utilisées en monothérapies. Cet effet, s'il est confirmé, mériterait d'être exploré sur un plan physiopathologique.

IV.4.3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont des molécules plus volontiers utilisées en seconde intention dans l'arsenal thérapeutique médical du glaucome. Elles sont au nombre de deux, le dorzolamide (Trusopt) et le brinzolamide (Azopt) qui sont d'efficacité et de tolérance comparables. L'acetazolamide (Diamox) sera aussi utilisée pour son action hypotonisante mais en dernière intention pour les glaucomes réfractaires, les situations nécessitant une baisse

rapide et profonde de la PIO et en attente d'une chirurgie.

Elles diminuent la sécrétion de l'humeur aqueuse par diminution de la synthèse de celle-ci par l'anhydrase carbonique présente au sein des corps ciliaires.

L'action hypotonisante du dorzolamide et du brinzolamide débute une heure après instillation et dure 8h. La posologie actuellement recommandée est de 1 goutte matin et soir pour le brinzolamide (pouvant être augmentée à 1 goutte 3 fois par jour) et 1 goutte 3 fois par jour pour le dorzolamide. La baisse pressionnelle obtenue est similaire avec les 2 molécules et se situe autour de 20 à 25%.

Elles sont toutes 2 associées au timolol dans 2 combinaisons fixes (Azarga avec le dorzolamide et Cosidime avec le brinzolamide, ayant remplacé le Cosopt en 2018,). Le brinzolamide s'associe également à la brimonidine dans la seule combinaison fixe sans bêtabloquant disponible, le Simbrinza.

Nous n'avons retrouvé que deux articles concernant l'influence des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sur la courbe nyctémérale des patients ayant un GPAO. Les 2 concernent le dorzolamide.

Le dorzolamide, à la posologie de 3 fois par jour, semble avoir une activité hypotonisante similaire le jour comme la nuit(421) voire plus efficace la nuit en fonction des études(420). Son activité nocturne est semblable à celle des analogues de prostaglandine, et elle est par conséquent la deuxième molécule apportant le plus d'effet hypotensif à ce moment du nyctémère(420,421). Son activité diurne est inférieure à celle du timolol et des analogues de prostaglandines (420,421) et est similaire à celle de la brimonidine(420).

IV.4.4 Alpha-agonistes

Les molécules alpha-agonistes sont au nombre de 2 : l'apraclonidine (Iopidine) et la brimonidine (Alphagan) mais en raison d'une tachyphylaxie survenant au bout d'un mois d'utilisation, seule la brimonidine est utilisée en tant que thérapeutique de long cours.

L'action de la brimonidine est double, principalement par diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse et aussi par augmentation de l'évacuation par voie uvéo-sclérale. Une action neuroprotectrice serait également associée mais non formellement prouvée(455).

L'action hypotonisante de la brimonidine atteint un pic en 2 heures environ et dure approximativement 8 heures. La posologie recommandée est d'une goutte matin et soir. Elle induit une baisse pressionnelle d'environ 22 à 28%(418).

La brimonidine se retrouve dans 2 combinaisons fixes, une associée au timolol

(Combigan) et l'autre associée au brinzolamide (Simbrinza).

IV.4.4.1 Influence sur la courbe nyctémérale

La brimonidine, instillée 2 fois par jour, possède une activité hypotensive diurne similaire au dorzolamide, elle est par conséquent moins efficace que le latanoprost et que le timolol sur cette période(420). L'activité nocturne est quant à elle moins caractérisée et semble avoir un effet positionnel. Avec une instillation à 20h depuis un mois, Orzalesi ne montre aucune activité nocturne de la brimonidine avec des valeurs non différentes de celle mesurées sans traitement, que la PIO soit mesurée couchée ou assise(419). Dans des conditions expérimentales similaires, Quaranta, en effectuant des mesures couchées, retrouve une activité hypotensive nocturne significative, mais du même ordre de grandeur que le timolol, et moindre comparativement au dorzolamide et au latanoprost(420). Enfin, Fan trouve un effet pressional nocturne significatif de la brimonidine uniquement pour les mesures proches de l'instillation du soir (moins de 5 heures) étant faites en position couchée (versus assise)(456).

Au total la brimonidine n'a que peu d'impact sur le nyctémère lorsqu'on la compare aux autres molécules, ce qui en fait un choix de seconde intention, même en intégrant la chronothérapie dans notre pratique. On peut toutefois s'interroger sur son mécanisme d'action uvéoscléral en l'absence d'effet pressional nocturne plus important que le timolol.

Nous notons que dans l'étude d'Orzalesi la PIO baisse sensiblement lorsqu'elle est mesurée juste après instillation, mais qu'elle a ensuite tendance à vite remonter, sans les atteindre, vers des valeurs s'approchant de celles mesurées sans traitement(419), suggérant une action hypotensive intense mais brève laissant place à une action prolongée mais moindre.

IV.4.4.2 Influence de la posologie

Nous n'avons retrouvé qu'une étude comparant la brimonidine instillée 2 fois contre 3 sur la journée et comparant ses effets au timolol instillé 2 fois(448). Les résultats sont nettement en faveur d'une instillation tri-quotidienne avec des valeurs de PIO s'approchant à celle du timolol, sauf à 16h, c'est à dire au moment de l'instillation de la deuxième goutte de brimonidine dans le protocole. Aucune mesure nocturne n'a été effectuée dans cette étude.

IV.4.5 Conclusion

En conclusion sur les traitements médicamenteux, les effets des différentes

thérapeutiques sur le cycle nyctéméral sont assez bien caractérisés avec des études dont la méthodologie est très similaire et dont les résultats restent cohérents entre eux.

Le biais commun à toutes ces études est l'absence de prise en compte de la PIO initiale pour quantifier l'effet des différents collyres hypotonisant sur les différents paramètres de la courbe nyctémérale. Par exemple nous avons précédemment évoqué le fait que les fluctuations de court terme n'étaient potentiellement pas un facteur indépendant de survenue d'un glaucome, mais qu'elles étaient simplement liées à la valeur de PIO. Similairement il serait intéressant de savoir si les thérapeutiques permettant une diminution des fluctuations de court-terme sont une caractéristique spécifique du traitement ou la simple conséquence d'une diminution de la PIO maximale.

Concernant les bithérapies, nous n'avons pas retrouvé d'étude comparant l'impact pressionnel sur l'ensemble du nyctémère de 2 traitements donnés de façon concomitante, à l'impact pressionnel de chacune des molécules données en monothérapie. La plupart des études comparant la bithérapie à la courbe nyctémérale obtenue sous une des 2 molécules la composant. En plus de chiffrer l'impact pressionnel, une telle étude nous donnerait plus d'éléments quant à la régulation pharmacologique de la PIO sur l'ensemble du nyctémère.

Il est reconnu par de nombreux auteurs qu'une diminution de la PIO est le seul moyen thérapeutique à notre disposition pour pouvoir diminuer la survenue ou ralentir l'évolution d'un glaucome. Toutefois on s'aperçoit que nous assimilons le terme « PIO » à « moyenne des valeurs diurnes retrouvées » dans le meilleur des cas, et à « mesure unique au cours de la journée » dans de trop nombreux cas, même dans certaines publications scientifiques. Les fluctuations de court, moyen et long terme, la PIO nocturne, la valeur du pic de PIO, l'amplitude de montée pressionnelle au passage de la position assise à la position couchée, etc. sont autant de paramètres qui pourraient expliquer le stress subi par le nerf optique et la survenue d'un glaucome et qui sont non pris en compte par des mesures ponctuelles et peu nombreuses. A l'image de la caractérisation exacte des courbes de PIO des sujets atteints de glaucome, trouver les paramètres exacts sur lesquels agir est la prochaine étape que doit relever la communauté scientifique afin d'être plus efficace dans la lutte contre le glaucome. Cela passe par des études au long cours de l'effet sur l'évolution du champ visuel qu'ont les thérapeutiques qui modifient tel ou tel aspect de la courbe nyctémérale d'un sujet atteint de glaucome.

IV.4.6 Trabéculoplastie

Pour cette analyse nous avons choisi de ne nous focaliser que sur la trabéculoplastie sélective au LASER (SLT). La trabéculoplastie est une stratégie thérapeutique non invasive, elle peut avantageusement être faite à la place d'un collyre pour lequel il existerait des contre-indications, pour reculer le moment de la chirurgie, ...et éventuellement même être utilisé en thérapeutique de première intention. La SLT utilise une source Nd-YAG doublée en fréquence (532nm) dont les impacts viennent stimuler les cellules pigmentées du trabéculum pourvues de mélanine. Son mécanisme exact n'est pas connu mais il se pourrait que la trabéculoplastie au laser SLT agisse en induisant un étirement des fibres trabéculaires via la libération locale de cytokines et facilite ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse. La baisse de PIO attendue se situe aux alentours de 20 à 30% mais il existe un échappement thérapeutique variable en fonction de patients qui oblige à un retraitement dont l'efficacité n'est pas déterminée.

Trois articles ont analysé les courbes de PIO de patients GPAO naïf de tout traitement et avant et après traitement par trabéculoplastie au SLT(333,429,457).

Sur une courbe uniquement diurne, Nagar et al. a montré, outre un succès pressionnel comparable au latanoprost à 6 mois, une diminution de 41% des fluctuations de court terme sur des courbes réalisées au même moment après une trabéculoplastie au SLT sur 360°(457).

Kiddee et al a également réalisé une trabéculoplastie au SLT sur 360° sur une population mixte composée de patients atteints de GPAO (16 sujets) et de GPN (14 sujets)(429). Malgré une baisse pressionnelle sur l'ensemble du nyctémère de 20% chez les sujets atteints de GPAO et 18% chez les sujets atteints de GPN, cette baisse n'est significative que pendant la période nocturne pour les 2 groupes de sujets, indiquant là un effet du SLT prédominant pendant la nuit.

Les fluctuations de court terme semblent également être différemment affectées en fonction que l'on se situe en période diurne ou nocturne avec 87% des sujets atteints de GPAO n'ayant plus de fluctuations diurnes supérieures à 3mmHg après traitement, contre 50% auparavant, ce pourcentage passant à 94% pendant la période nocturne, contre 45% avant traitement(429). La population atteinte de GPN a un résultat similaire avec 82% en période diurne et 93% en période nocturne contre 42% et 38% respectivement avant traitement(429).

En 2010, Kothy et al ont publié un article similaire montrant une réduction des fluctuations de court terme post trabéculoplastie au SLT, mais nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer l'article dans son intégralité(458).

Aptel et al obtient des résultats en contradiction avec les 2 auteurs précédents(333). Son étude porte sur 14 sujets atteints de GPAO dont un monitoring continu sur 24h par lentille

triggerfish a été obtenu avant le traitement puis à 1 et 6 mois après. Malgré une baisse pressionnelle moyenne de 8,1% à 6 mois, aucun des paramètres enregistrés par la lentille triggerfish ne permet n'évoquer une modification des fluctuations de court terme induite par le traitement. Ce résultat peut être expliqué par l'étendue de traitement, ici 180°, peut être insuffisante pour obtenir un résultat sur les fluctuations de court terme. En effet Prasad et al en 2009 montre qu'à un an, la déviation standard à la moyenne des PIO mesurée lors du suivi post-SLT était >2mmHg dans 80% des cas pour les patients ayant bénéficié d'un traitement sur 360° contre 52% des cas pour ceux ayant bénéficié d'un traitement sur 180°(459). Ce résultat suggérant une diminution des fluctuations de moyen ou long terme pouvant aller dans le sens des résultats obtenus par Aptel et al. lorsqu'on les compare à ceux de Nagar et al et Kiddee et al.

Nous avons pu retrouver 4 articles portant également sur l'impact pressionnel sur le nycthémère d'une trabéculoplastie au laser SLT chez des groupes de sujets déjà sous traitement topique. Deux portent sur des populations de sujets atteints de GPN ayant bénéficiés de trabéculoplasties sur 360°(175,176). Deux autres, plus anciennes, portent sur des sujets atteints de GPAO ayant bénéficié de trabéculoplastie sur 180° mais selon une procédure allant jusqu'au blanchiment du trabéculum(460,461).

Sur une courbe diurne allant de 7 à 19h, réalisée avant puis après 12 semaines post traitement, Guzey et al. montre un effet pressionnel de 36,42% associé à des diminutions de 50,04% des fluctuations de court terme(461). A noter des fluctuations pré-traitements très importantes, de 14,1mmHg de moyenne.

Lee et al(460) a réalisé une étude avec analyse de la courbe des 24h et a obtenu des résultats qui vont dans le sens des résultats de Kiddee et al. Ils ne montrent en effet pas d'effet significatif de la trabéculoplastie pendant la période diurne, que les mesures soient effectuées en position couchées ou assises. Pendant la période nocturne toutefois il existe un net effet pressionnel avec 40% de diminution de l'amplitude des fluctuations malgré une baisse pressionnelle modérée de 8% à 12 semaines. Les auteurs notent toutefois qu'à l'échelle individuelle, certains individus voyaient leur fluctuation augmenter.

Tojo et al a réalisé une étude en utilisant un monitoring continu de la pression intra-oculaire à l'aide de la lentille triggerfish(176). Les résultats sur 24h obtenus par cette équipe sont similaires à ceux d'Aptel et al(333). Toutefois une analyse spécifique de la période nocturne va dans le sens de la publication précédente de Lee et al, et retrouve une diminution des fluctuations de court terme chez 8 patients sur les 10 traités.

Une seconde publication de Lee et al, dont le protocole est similaire à celle de Tojo et al.

et d'Aptel et al. avec une analyse des fluctuations de 24h par la lentille triggerfish montre des résultats opposés en fonction des sujets. Les sujets « répondeurs » c'est à dire ayant une baisse pressionnelle à l'objectif de 20%, voient également une baisse de leurs fluctuations de court terme (définies par l'amplitude de la courbe obtenue) de 24,6%. Les sujets non répondeurs voient à l'inverse une augmentation des fluctuations de court terme de 19,2%. Ces résultats viennent pondérer le côté « inoffensif » de la trabéculoplastie au laser SLT et les auteurs ne font pas état de facteur de risque particulier pour les non répondeurs.

En conclusion la trabéculoplastie au laser SLT semble avoir un véritable impact sur les fluctuations de court terme de la PIO. Par un mécanisme qui n'est pas encore connu mais qui pourrait éventuellement nous renseigner sur la physiologie autour du mécanisme thérapeutique de cette méthode, il est possible que les résultats pressionnels soient plus importants la nuit que le jour. Toutefois on souligne une hétérogénéité de réponse en fonction des sujets et en fonction de la surface traitée.

IV.4.7 Chirurgies

IV.4.7.1 Trabéculectomie

La chirurgie est l'une des ultimes lignes thérapeutiques à disposition des ophtalmologistes dans la lutte contre l'évolution d'un glaucome. Parmi les différentes possibilités opératoires, 2 techniques sont les plus couramment utilisées et permettent une évacuation de l'humeur aqueuse vers les espaces sous-conjonctivaux : la trabéculectomie et la sclérectomie non perforante. La trabéculectomie consiste en une sclero-kératectomie que vient recouvrir un volet scléral de protection tandis ce que la sclérectomie non perforante consiste en une trabéculectomie externe, il n'y a pas d'effraction dans la chambre antérieure. Parmi ces 2 techniques la trabéculectomie est la plus ancienne avec un recul de plus de 50 ans, bien que sa technique initiale décrite par Cairns ait été améliorée permettant un meilleur pronostic avec des techniques telles que les sutures ajustables ou l'utilisation d'antimétabolites. La majorité des publications sur le sujet des courbes nyctémérales de PIO concerne logiquement cette technique chirurgicale, nous n'avons pas retrouvé d'articles étudiant l'effet de la sclérectomie non perforante ou d'autres alternatives chirurgicales telles que les chirurgies filtrantes ab interno, les valves ou drain ou bien encore les cyclodestructions. Nous aborderons dans une seconde partie les effets de quelques chirurgies dont le but premier n'est pas pressionnel.

L'ensemble des publications comparant les courbes de PIO avant puis après trabéculéctomie retrouvent un effet sur les fluctuations de court terme. Toutes portent sur des populations hétérogènes de glaucome sans analyse spécifique.

Nous résumons dans le tableau 6 l'ensemble des études ayant démontré l'impact d'une procédure chirurgicale à visée hypotonisante sur différents paramètres issus de la réalisation d'une courbe de PIO.

Nom, année, titre	Population / intervention	Protocole	Principaux Résultats
Wilensky 1994 The effects of glaucoma filtering surgery on the variability of diurnal intraocular pressure	5 GPAO, 1 Glaucome pigmentaire, 2 Glaucomes juvéniles, 1 GPN bénéficiant d'une trabéculéctomie	3 Courbe de PIO à l'autonomètre de Zeimer (5 mesures par jour) avant et 3 mois après chirurgie (1 seule courbe pour les sujets non opérés)	PIO moyenne : 21,3±1,3 pré-op vs 12,3±1,1mmHg post-op Déviation standard maximale à la moyenne des 3 PIO mesurée à chaque point de mesures : 5,0±0,6 pré-op vs 2,4±0,3mmHg post-op PIO maximale - PIO minimale sur l'ensemble des moyennes des 3 PIO mesurée à chaque point de mesures : 7,3±0,9 préop vs 4,9±0,3mmHg post op
Medeiros 2002 Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients	30 GPAO sous traitement médical versus 30 GPAO non traités ayant eu ≥1 trabéculéctomie	Courbe de PIO à 8, 11, 14 et 17h au tonomètre de Goldmann (>3 mois après chirurgie)	PIO moyenne : 11,2±1,9 groupe med. vs 10,5±2,3mmHg groupe trab (p=0,2) PIO max - PIO min et Pic de PIO : 3,2±1,5 et 12,9±2,2 groupe méd. vs 2,2±1,7 et 11,6±2,4mmHg groupe trab (p=0,027 et p=0,04)
Konstas 2006 24-hour intraocular pressure control with maximum medical therapy compared with surgery in patients with advanced open-angle glaucoma	30 GPAO phake sous traitement médical versus 30 GPAO (11 pseudophakes) non traités ayant eu 1 trabéculéctomie. Appariement sur la PIO mesurée à 10h.	Courbe de PIO sur 24h au tonomètre de Goldmann avec 1 mesure / 4h (>6 mois après la chirurgie)	PIO moyenne : 13,5±2,0 groupe med vs 12.1±2.2mmHg groupe trab (p=0,0001) (tous points de la journée étant significativement plus bas dans le groupe trab, hormis celui de 10h) PIO max - PIO min et Pic de PIO : 4,8±2,3 et 16,3±3,2 groupe med. vs 2,3±0,8 et 13,4±2,3mmHg groupe trab (p<0,0001 pour les 2 mesures)
Mansouri 2008 Quality of diurnal intraocular pressure control in primary open-angle patients treated with latanoprost compared with surgically treated glaucoma patients: a prospective trial	20 GPAO sous latanoprost versus 40 GPAO non traité ayant eu une trabéculéctomie (20) versus ou une SNP avec implant de collagène (20)	Courbe de PIO à 8, 11, 14, 17 et 21h au tonomètre de Goldmann (>1 an après chirurgie)	PIO moyenne : 10,1±3,8 groupe trab vs 13,8±3,3 groupe SNP vs 15,0±2,0mmHg (Analyse multivariée ANOVA p<0,001 entre les groupes) Fluctuation de court terme : variations significatives groupe trab vs groupe SNP et médical (p<0,001) mais pas de significativité entre groupe SNP et médical (p=0,1)
Klink 2012 Diurnal and nocturnal intraocular pressure fluctuations after trabéculéctomy.	28 GPAO, 5 GXF, 1 Glaucome par fermeture de l'angle et 1 glaucome pigmentaire	Courbe de 24h avec entre 1 et 2 mesures nocturne (couché ou assis, Perkins) et 3 et 4 mesures diurne (assis, Goldmann). Avant et >313 jours après chirurgie	Réduction PIO max : 40 % en diurne (26,5±5,9 vs 10,6±6,9mmHg, p<0,001) et 32% en nocturne (23,4±5,2 vs 7,4±7,7mmHg, p<0,001) Réduction fluctuations PIO : 54 % en diurne (12,1±4,2 vs 5,6±2,2mmHg, p<0,001) et 32% en nocturne (7,1±4,5 vs 3,9±4,1mmHg, p<0,05 car seulement 7 patients avec 2 mesures)
Wasielica-Poslednik 2017 Fluctuation of intraocular pressure in glaucoma patients before and after trabéculéctomy with mitomycin C	63 GPAO, 19 GXF, 6 Glaucomes pigmentaires, 2 Glaucomes congénitaux, 2 GPN.	Courbe de PIO de 48h avant et >6 mois après chirurgie. Mesures à l'aplanation à 8, 14, 18, 21 en position assise et 00h couchée.	Réduction PIO moyenne : 32,4 % (17,21±3,60 vs 11,37±3,69mmHg, p<0,001) Réduction fluctuations PIO : 34,1 % (10,13±3,89 vs 5,78±2,48mmHg, p<0,001)
Tojo 2017 Comparison of intraocular pressure fluctuations before and after ab interno trabéculéctomy in pseudoexfoliation glaucoma patients	24 GXF (12 phakes bénéficiant d'une PKE + Trabéculéctomie ab interno et 12 pseudophakes d'une trabéculéctomie seule)	Courbe de 24h avec lentille triggerfish et mesure de la PIO à l'aplanation avant et 3 mois après chirurgie.	Fluctuations Préop versus post op : baisse significative en période nocturne pour les 2 groupes (305±162 vs 196±68mVeq Trab seule, p=0.0425)(250±81 vs 185±55mVeq PKE+Trab, p=0.0049). Baisse sur 24h seulement pour PKE+Trab (476±130 vs PIO moyenne PKE + Trab versus Trab seule : Baisse de 48.2%±13.0% vs 34.8%±16.2% (p=0.0358)

Tableau 6 Récapitulatif de l'ensemble des études ayant montré les effets d'une procédure chirurgicale à visée hypotonisante sur les paramètres issus d'une courbe de PIO

Wilensky et al. a réalisé des courbes de PIO par auto-tonométrie pendant 3 jours d'affilée avant puis après la chirurgie(462). Les fluctuations de moyen terme étaient significativement diminuées, passant de 5,0mmHg à 2,4mmHg. Les fluctuations qualifiées de court terme dans l'article peuvent être potentiellement maquillées par les fluctuations de moyen

terme car prennent en compte l'ensemble des mesures sur les 3 jours. Celles-ci chutent de 60% après trabéculéctomie.

Klink et al. a retrouvé des valeurs similaires, en moyenne 2 ans après la chirurgie. On note ainsi une diminution de 54% de l'amplitude des fluctuations de court terme lors de la période diurne et de 46% lors de la période nocturne (sur seulement 2 mesures effectuées couchée au tonomètre de Perkins à minuit et 6h)(463). Dans cette étude la baisse pressionnelle était similaire le jour et la nuit avec des valeurs de PIO sensiblement égales sur l'ensemble du nycthémère.

Dans une étude récente, Wasielica-Poslednik et al. a réalisé des courbes de PIO sur 48h (5 mesures de 8h à minuit effectuées 2 jours d'affilée, soit 10 mesures au total) avant, et entre 6 mois et 2 ans après la chirurgie(464). Les moyennes de PIO étaient similaires sur l'ensemble du nycthémère avec des fluctuations de court terme diminuée de 29,7% le jour et 36,9% à minuit. De façon similaire à l'article de Klink et al., le protocole de mesure de la PIO mélange les concepts de fluctuations de court et de moyen terme, il n'est donc pas possible de déterminer si l'une ou l'autre baisse de façon prédominante d'autant qu'aucune analyse sur 24h n'a été réalisée. Les auteurs retrouvent des fluctuations significativement majorées dans les yeux pseudophakes par rapport aux yeux phakes, sans pouvoir en expliquer le mécanisme.

Tojo et al. dans une étude portant exclusivement sur les sujets atteints de glaucome exfoliatif et bénéficiant d'un monitoring continu de la PIO des 24h par lentille triggerfish retrouvent des résultats différents entre une procédure associant trabéculéctomie et phako-exérèse chez des sujets phakes et une trabéculéctomie simple chez des sujets pseudophakes. En effet seule la trabéculéctomie-phakoexérèse permet de diminuer les fluctuations sur 24h, les 2 modalités chirurgicales diminuant les fluctuations nocturnes(465).

Konstas et al. a réalisé en 2006 une étude comparant les résultats pressionnels entre une stratégie chirurgicale et une stratégie médicale maximale afin d'obtenir des PIO moyennes comparables(466). Une courbe de PIO sur 24h était effectuée à la tonométrie de Goldmann et les patients traités médicalement ou chirurgicalement étaient appariés sur la PIO mesurée à 10h. Les résultats montrent que, malgré une PIO moyenne des 24h similaire (12,1mmHg pour le groupe chirurgie et 13,5mmHg pour le groupe médical), le groupe ayant bénéficié d'une trabéculéctomie a une PIO maximale inférieure au groupe traité par collyres (13,3mmHg versus 16,4mmHg) et a également des fluctuations de court terme moindres (2,3mmHg versus 4,6mmHg). Il est également intéressant de souligner que 37% des patients sous traitement médical avait des pics de PIO supérieurs à 18mmHg, tandis ce taux était de 0% dans le groupe chirurgie.

Meideros et al. ont trouvé un résultat similaire en réalisant une étude semblable, ainsi

qu'une montée pressionnelle après water drinking test plus importante chez les sujets traités médicalement(467).

Mansouri, en comparant la chirurgie au latanoprost retrouve des résultats en tout point favorables à la chirurgie, dans cette étude toutefois les PIO moyennes n'étaient pas similaires entre les groupes(468).

IV.4.7.2 Autres chirurgies

L'effet d'une phakoexérèse sur les fluctuations de PIO a été étudié chez les sujets avec un syndrome pseudo-exfoliatif(356) et chez des sujets avec un GPN(469). Les deux études montrent une diminution significative des fluctuations de court terme (diurne pour l'étude de Rao et al.(356) et sur 24h, mesuré par lentille triggerfish, pour Tojo et al.(469)). Les délais post-opératoires des mesures étaient relativement courts, 4 et 3 mois pour chacune des études, invitant à être prudent sur les conclusions à tirer pour le long terme. Sur une population de sujets sans pathologie oculaire, Kim et al ne retrouve aucune modification des fluctuations de court terme diurne malgré une baisse pressionnelle significative après phakoémulsification (470).

La vitrectomie semble avoir une influence sur l'amplitude des fluctuations de PIO diurne, celles-ci augmente en post-opératoire sans effet significatif sur la valeur moyenne de PIO(471). Le tamponnement par huile de silicone élève à la fois la PIO diurne et nocturne d'environ 3mmHg avec un pic significatif de la PIO nocturne en fin de nuit(472).

V Les courbes de pression de perfusion oculaire

V.1 Introduction

Avant de conclure sur l'intérêt et la faisabilité des courbes de PIO dans la prise en charge du glaucome, il nous est apparu essentiel d'introduire une notion qui est en rapport direct avec le caractère cyclique de la PIO d'une part, et qui est de plus en plus considérée sur le plan de la physiopathogénie du glaucome, tout particulièrement à pression normale, d'autre part. Il s'agit de la pression de perfusion oculaire. La vascularisation des tissus dépend du différentiel entre la pression artérielle moyenne et la pression veineuse. Dans l'œil, la pression veineuse peut être assimilée à la pression intra-oculaire. La vascularisation du nerf optique va par conséquent être dépendante du niveau de PIO et du niveau de pression artérielle systolique et diastolique. La pression moyenne de perfusion oculaire (PMPO) est donc classiquement

définie comme la différence entre les deux tiers de pression artérielle moyenne (PAM) et la pression intra-oculaire soit $PMPO = 2/3 PAM - PIO$. La PAM étant calculée par la formule $PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD)$ où $PAD =$ Pression Artérielle Systolique et $PAS =$ Pression Artérielle Systolique. Cette formule est toutefois une approximation probablement erronée car simplifiée de la PMPO. En effet la pression artérielle mesurée dans ce cas est mesurée au bras et ne correspond pas exactement à celle que l'on pourrait mesurer au niveau du nerf optique, de plus la pression intra-oculaire ne correspond pas exactement à la pression veineuse(473,474). Mais, tout comme la formule énoncée ci-dessus, les échographes doppler actuels ne peuvent pas donner de mesures exactes de la pression de perfusion du nerf optique, limitant ainsi les possibilités de connaître avec exactitude la PMPO(473,474). L'intérêt majeur de cette formule est de pouvoir être utilisée facilement dans n'importe quelle structure de soin non équipée d'échographie doppler, et notamment au lit du patient pour les mesures de nuit.

Il est à noter que nous ne nous sommes intéressés uniquement à la pression de perfusion oculaire, et notamment à ses variations. De nombreuses études mettent en évidence une prévalence et/ou une progression accrue pour des pressions artérielles moyennes, systoliques ou diastoliques variables, hautes ou basses, mais bien que ces paramètres soient en rapport avec la pression de perfusion oculaire, leur étude dépasse le cadre de ce travail.

V.2 Intérêt diagnostique

En relation directe avec la PMPO, les notions de Pression Diastolique de Perfusion Oculaire (PDPO) et de Pression Systolique de Perfusion Oculaire (PSPO) ont été associées avec un risque accru de glaucome dans certaines publications. La PDPO est définie comme la pression artérielle diastolique à laquelle est soustrait la PIO ($PDPO = PAD - PIO$). La PSPO est définie comme la pression artérielle systolique à laquelle est soustrait la PIO ($PSPO = PAS - PIO$).

Une PDPO et une PMPO basses ont été associées une prévalence accrue de glaucome dans de nombreuses études épidémiologiques (la Baltimore eye survey, la Barbados eye study, la Proyecto VER, la Egna-Neumarkt study, la Singapore malay eye study), une PSPO élevée faisant l'objet de résultats plus controversés(475,476).

V.2.1 GPAO

Dans une étude comparant des sujets atteints de GPAO non traités à un groupe contrôle, Sehi et al. retrouve une différence dans les variations diurnes de PIO (10,3 versus

6,4mmHg) et de PMPO (42 versus 47,6mmHg) sans toutefois analyser l'interdépendance entre les 2 facteurs(477).

V.2.2 GPN

Les études ayant fait des courbes de pressions intra-oculaire et analysé le risque de développer un glaucome ont montré que les variations de perfusion oculaire étaient à risque de développement d'un GPN. Choi et al. a montré à 2 reprises que les variations circadiennes de la PMPO était le principal élément corrélé avec une atteinte campimétrique sévère dans une population de 113 patients atteints de GPN(348,349). Soulevant le biais majeur lié à un sommeil altéré dans les études de Choi et al., Kim et al. ont réalisé une étude similaire sans réaliser de mesure entre 1h et 7h du matin. Dans le groupe atteint de GPN, l'amplitude du creux matinal de pression artérielle matinales était significativement plus important que dans le groupe contrôle, sans que les variations de PMPO soient toutefois différentes entre les 2 groupes(354). Quaranta et al. trouve un résultat similaire avec des déficits campimétriques équivalent en fonction de la PMPO(353). Nous n'avons pas retrouvé d'étude comparant des sujets atteints de GPN à un groupe contrôle de sujets sains.

V.3 Intérêt pronostique

Dans la Low-Pressure Glaucoma Treatment Study, De Moraes et al retrouve que sur la durée du suivi, une PMPO basse est statistiquement associée avec un risque de progression des patients ayant un GPN(478). Cette étude retrouve également l'utilisation de médicaments traitant l'hypertension artérielle comme facteur de risque indépendant.

V.3.1 GPAO

Nous n'avons pas retrouvé d'étude portant sur le devenir campimétrique et/ou structurel de patients atteints de GPAO en fonction des fluctuations de leur pression de perfusion oculaire.

V.3.2 GPN

Les auteurs ayant fait des courbes de pressions intra-oculaire et analysé le risque de progression d'un glaucome à pression normale sont nombreuses.

Sung a réalisé une courbe des 24h de PIO et de pression artérielle à l'inclusion de patients atteints de GPN, puis a réalisé un suivi régulier sur 6 ans en moyenne(479). Il est retrouvé que sur les courbes réalisées à l'inclusion, les fluctuations de PMPO sont retrouvées comme le facteur de risque de progression de ces patients. Concernant l'analyse spécifique de la fluctuation de la PMPO des 24h il est retrouvé que celle-ci est similaire entre le groupe « progresseur » et « non progresseur » lorsque l'on s'intéresse à la période diurne. Les fluctuations nocturnes de la PMPO sont à l'opposé très différentes entre les 2 groupes, majeures dans le groupe ayant progressé. Deux ans après, une publication sur le même groupe de patient montre que cette fluctuation de la PMPO des 24h est spécifiquement associée à une atteinte des 10° centraux, par opposition au reste du champ visuel(480). Ce lien entre fluctuation des 24h de la PMPO et progression paracentrale a été confirmé dans une publication de 2013 par Choi et al, au travers d'une étude très similaire(481).

Récemment, Raman et al ont trouvé un lien entre une diminution nocturne de la pression diastolique de perfusion oculaire et une augmentation du risque de progression d'un GPN(388). Ainsi les patients avec une PDPO < 35mmHg avait un risque majoré de 2,3x de progresser comparativement aux patients avec une PDPO >43,7mmHg.

A l'inverse de ces publications d'autres ne retrouvent pas d'effet de la pression de perfusion oculaire dans l'évolution d'un glaucome(350).

V.4 Impact des thérapeutiques sur la pression de perfusion oculaire

D'après la formule énoncée ci-dessus, toute action thérapeutique baissant la PIO devrait avoir un effet bénéfique sur la perfusion du nerf optique sous condition qu'elle ne baisse pas de façon concomitante la pression artérielle moyenne. Dans les effets secondaires connus des collyres hypotonisants, seuls les analogues de prostaglandines ne causent pas d'hypotonie. Toutefois l'impact systémique de ces collyres est souvent sous-estimé. Nous nous sommes focalisés sur les modifications de la pression de perfusion oculaire potentiellement causée par les 4 classes de collyres.

V.4.1 Les analogues de prostaglandine

Le latanoprost augmente fréquemment la pression moyenne de perfusion oculaire(420,424,427,482). A noter que Costagliola et al. retrouve un effet majoré en nocturne avec 14 sujets sur 15 atteints de GPN passant au-dessus de 30mmHg de PMPO durant cette période sous latanoprost, contre 3 sur 15 sans traitement. D'autres études ne retrouvent pas

d'effet sur la PMPO(346).

V.4.2 Les bêta-bloquants

Les bêtabloquant ont un effet sur la pression de perfusion oculaire qui varie selon les études. En effet ce sont probablement les collyres les plus reconnus comme pouvant causer des hypotensions artérielles, notamment nocturne(483), par passage systémique. Toutefois leur effet hypotonisant locale permet dans de nombreuses études de garantir une PMPO similaire à celle mesurée sans traitement(420,430). Quelques études retrouvent un effet sur la PMPO en lien avec la diminution de l'activité pressionnelle oculaire nocturne(423). A noter que cet effet systémique est à moduler en fonction de la galénique du collyre et de son mode d'instillation : avec ou sans occlusion des méats lacrymaux.

V.4.3 Les inhibiteur de l'anhydrase carbonique

Dans l'ensemble des études que nous avons analysé, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ne causaient pas d'hypotension artérielle. Par conséquent il ne pouvait pas y avoir de diminution de la PMPO(444).

V.4.4 Les alpha-agonistes

La brimonidine donne un effet hypotonisant oculaire modéré par rapport au timolol et pourrait provoquer également des hypotensions systémiques. Ainsi Quaranta et al. trouve un effet significatif et négatif de la brimonidine sur la pression diastolique de perfusion oculaire(420). D'autres publications ne retrouvent pas d'effet sur la PMPO(482)

Chapitre 4 : Conclusion

I Intérêts des courbes de PIO

I.1 Intérêt diagnostique et pronostique

Les glaucomes à angle ouvert, à pression normale et exfoliatifs ont des courbes de PIO dont les caractéristiques semblent différentes des sujets sains. Toutefois les études varient sur le plan de leurs résultats. Ces variations sont multifactorielles et la différence de méthodologie entre les différentes publications est le facteur le plus aisément identifiable. Il n'est pas impossible que ces variations soient également liées à différents sous-groupes de glaucomes au sein notamment des glaucomes à angle ouvert et à pression normale, le glaucome exfoliatif semblant être une entité relativement spécifique.

I.1.1 Fluctuations

Paramètres directement en rapport avec la variabilité de la PIO au cours du temps, les fluctuations de court terme ont beaucoup retenu notre attention. Elles semblent majorées chez l'ensemble des patients atteints de glaucome mais il est difficile de qualifier leur participation à la physiopathogénie du glaucome, tant sur un plan diagnostique que pronostique. Il n'est pas impossible qu'elles soient, dans une certaine mesure, directement dépendantes de la valeur de la PIO. Des fluctuations élevées pourraient ainsi être systématiquement associées à une PIO élevée.

Les fluctuations de moyen terme sont un paramètre qui est clairement sous-étudié. La nécessité de réaliser plusieurs courbes de PIO rapprochées dans les mêmes conditions et aux mêmes heures expliquent peut-être cela. Le flou autour de la définition de fluctuations de court

terme également. En effet il est difficile de savoir où s'arrêtent les fluctuations de court terme et où commencent les fluctuations de long terme. Ou bien de savoir s'il est nécessaire de distinguer les deux. Il s'agit là d'un paramètre difficile à étudier et, comme pour les fluctuations de court terme, qui nécessite des pratiques cliniques strictes et systématiques en termes de réalisation de courbe de PIO afin d'évaluer son intérêt diagnostique ou pronostique.

Nous pensons que les fluctuations de long terme ont été étudiées sous un angle qui n'est pas le bon dans l'immense majorité des études. Considérer la déviation à la moyenne de l'ensemble des PIO d'une population mesurées à des moments non standardisés comme une fluctuation de long terme constitue selon nous une erreur. Si les résultats concernant cette notion de déviation à la moyenne vont dans le sens d'un facteur de risque pronostique des GPN, ils ne signifient pas pour autant que la PIO mesurée à un instant donné se modifie avec le temps chez les patients atteints de GPN. Cette notion est fortement biaisée par les fluctuations de court terme. Etant donné le caractère rétrospectif des fluctuations de long terme, leur intérêt pronostique ou diagnostique nous semble limité en pratique clinique. Toutefois il reste intéressant de les considérer afin de savoir chez quels patients il convient de réaliser des courbes de PIO de manière itérative.

I.1.2 PIO moyenne

La PIO moyenne est le paramètre le plus reproductible d'une courbe à l'autre. Sur un plan diagnostique, nous pensons qu'il y a un avantage certain à l'appliquer dans notre pratique clinique lors du bilan des patients ayant une hypertonie oculaire. Il est également possible de l'utiliser afin de valider de façon rigoureuse l'efficacité hypotonisante d'un traitement, notamment en ce qui concerne les prostaglandines, pour lesquelles l'échange d'une classe thérapeutique pour une autre est réalisable en cas de réponse pressionnelle satisfaisante à la première molécule employée.

I.1.3 Acrophase

Le pic de PIO peut être représenté comme le stress ultime subi par le nerf optique lors d'une journée. Il est facile de passer à côté, même en réalisant une courbe de PIO avec des mesures rapprochées. Les méthodes d'enregistrement continu trouveraient ici tout leur intérêt si ce paramètre s'avère crucial sur un plan diagnostique et/ou pronostique.

I.1.4 Conclusion

Nous pensons que les incertitudes quant à un intérêt diagnostique ou pronostique des différents paramètres issus d'une courbe de PIO sont à voir sous l'angle d'éléments auxquels il faut prêter une attention toute particulière. Il s'agit de potentiels marqueurs de la maladie pour lesquels la médecine par les preuves peine encore à identifier dans quelle(s) mesure(s) ils seront ou ne seront pas d'intérêt. Comme nous l'avons déjà écrit, il est difficile de penser que la seule PIO moyenne puisse être l'unique paramètre à prendre en compte dans une pathologie dont l'hétérogénéité des réponses à une même baisse pressionnelle est tellement marquée. La prise en compte systématique, via la réalisation de courbes de PIO dans des conditions strictes, permettrait, sur une grande cohorte de patient, d'affiner les hypothèses de l'importance clinique de tel ou tel paramètre. Des analyses rétrospectives, puis prospectives, permettant de les valider ou de les invalider.

I.2 Intérêt thérapeutique : Chronothérapie

Nous l'avons vu, les différentes molécules hypotonisantes et les interventions physiques (SLT et chirurgie) ont une activité pressionnelle qui varie dans le temps. Les patients atteints de glaucome semblent avoir des rythmes variables, notamment les glaucomes à pression élevée, avec des retards de phase plus ou moins importants. Même si les paramètres sur lesquels l'ophtalmologiste doit agir ne sont pas exactement connus (PIO moyenne, fluctuations de court ou de moyen terme, pic de PIO, etc.) il semble qu'une courbe avec une PIO moyenne basse et les fluctuations de court terme de moindre amplitude soit un idéal à atteindre.

C'est pour cela que connaître préalablement l'acrophase et la batyphase du patient naïf de tout traitement doit permettre de guider la molécule et la posologie employée et justifie amplement la réalisation préalable d'une courbe de PIO, au moins diurne, bien conduite. Ainsi on pourrait imaginer un patient avec une acrophase en fin de journée et une batyphase au cours de la matinée faisant suite à un pic matinal qui pourrait être traité en première intention par une prostaglandine le matin. Par la suite il pourrait éventuellement être ajouté en seconde intention un inhibiteur de l'anhydrase carbonique une fois le soir si l'on s'aperçoit que les PIO matinales sont trop élevées. Cette notion de chronothérapie n'est pour le moment absolument pas prévalente dans nos prises en charge des glaucomes alors que nous agissons sur une entité par essence cyclique. On peut également s'interroger sur la meilleure posologie à adopter pour une combinaison fixe prostaglandine + bêta-bloquant. Si les études sont en faveur

d'une activité légèrement majorée par une instillation vespérale, celles-ci n'ont pas fait de mesures nocturnes. La PIO étant plus élevée la nuit et les bêtabloquant ayant une activité nettement diminuée lors de cette période on peut imaginer vouloir instiller cette combinaison fixe le matin voire l'après-midi chez un patient dont l'acrophase sans traitement est en début de journée avec une batyphase en fin de journée, laissant présager une ascension majeure de la PIO nocturne.

I.3 Intérêt pour le suivi courant

Une fois établie une courbe de PIO de référence et établie sa reproductibilité, il devient aisé de se fixer des objectifs pressionnels à atteindre en fonction des différents moments de la journée. Ainsi on tolérera des PIO plus élevées au moment de l'acrophase connue du patient et en fonction des thérapeutiques employées, sans pour autant s'interroger sur une élévation de la PIO par rapport à la dernière consultation, qui elle avait eu lieu lors de la batyphase.

Devant une progression structurelle et/ou fonctionnelle, une nouvelle PIO cible pourra être aisément fixée en ayant connaissance de l'ensemble des PIO qui devront être tolérées ou non par la suite.

Lors d'avis demandé à un confrère, il est bien plus facile pour ce dernier de juger rapidement du contrôle pressionnel en lien avec telle ou telle thérapeutique si une courbe de PIO sans traitement avait été établie et dont un exemplaire avait été confié au patient. Les objectifs pressionnels et la conduite thérapeutique adéquats deviennent faciles à établir.

Au-delà d'un intérêt intellectuel évident, rendant le suivi pressionnel précis et rigoureux, établir une courbe pressionnelle de référence permet un gain de temps évident dans la suite de la prise en charge, laissant les errances autour de valeur de PIO dites "limites" non biaisées par une simple variation diurne de la PIO.

Enfin, on peut imaginer un effet bénéfique sur l'observance du patient qui, informé des augmentations et fluctuations de sa PIO au cours de la journée, trouvera là un argument supplémentaire pour le pousser à instiller ses collyres aux heures indiquées par son ophtalmologiste.

II Faisabilité des courbes de PIO

II.1 Sur un plan logistique

La première question que l'on se pose lorsque l'on aborde la problématique logistique

est : combien de diagnostic de glaucome un ophtalmologiste fait-il par an ? Et par conséquent : combien de courbe de PIO devrait-il réaliser dans le cadre d'une pratique systématique ? Est-ce vraiment envisageable ? Et si oui, comment ?

La Rotterdam study(484), la Melbourne Visual Impairment Project(485) et la Ponza eye study(486) estiment que dans une population de sujets caucasiens de plus de 40 ans, l'incidence du glaucome est aux alentours de 0,1% par an pour les 2 premières et de 0,32% pour la troisième. Chez le sujet mélanoderme de plus de 40 ans, cette incidence est de 0,49% dans le Barbados Eye Study(487) et de 0,50% pour une population hispanique représentée dans la LALES(488). On peut donc estimer, en se plaçant dans la fourchette haute, une incidence de 0,35% par an pour la population française.

Il y a 35 millions d'individus de plus de 40 ans en France (données Insee 2018), ce qui fait environ 120.000 cas par an. Sans que cela soit formellement prouvé, la plupart des auteurs estiment qu'environ 50% des glaucomes sont sous-diagnostiqués, ce qui nous amène à 60.000 par an le nombre de patients nouvellement diagnostiqués de glaucome à la sortie de leur consultation chez l'ophtalmologiste.

Il y a environ 5000 ophtalmologistes actuellement en exercice en France (données du SNOF). Cela fait 12 patients nouvellement diagnostiqués par an et par ophtalmologiste. Il nous semble un challenge acceptable que de réaliser un bilan initial poussé pour ces 12 patients au regard des avantages que cela procure concernant la prise en charge d'une maladie chronique potentiellement cécitante et potentiellement soumise à une prise en charge par un autre confrère (avis, déménagement du patient, nomadisme médical, départ à la retraite de l'ophtalmologiste, etc.).

A ce chiffre là on peut éventuellement ajouter un deuxième bilan poussé devant une évolution sous monothérapie, ce qui concerne environ 50% des patients. (40% à 5 ans selon l'OHTS(489) et 75% à 2 ans selon la CIGTS(490)) ce qui amène à environ 18 le nombre de patients (pour un ophtalmologiste et par an) dont on pourra considérer la nécessité d'une prise en charge diagnostique poussée sur le plan du glaucome. Ce chiffre devant être vu à la baisse car il semble évident qu'une bonne partie des patients ne souhaiterons pas consacrer une partie significative de leur temps à la prise en charge d'une maladie dont ils ne perçoivent peu ou pas les effets.

Sur un plan individuel, il nous semble raisonnable que la réalisation d'une courbe de PIO

dont nous reviendrons par la suite sur les modalités, soit envisagée de façon systématique au moins une fois dans la vie du patient atteint de glaucome. Il est envisageable de centraliser la réalisation des courbes de PIO dans des centres dédiés afin de généraliser cette pratique qui reste malgré tout chronophage. Il serait envisageable de profiter des jours de réalisation de la courbe de PIO pour réaliser plusieurs champs visuels, augmentant ainsi leur fiabilité et l'exploitation des futurs examens.

Par ailleurs il est également tout à fait possible de considérer l'auto-tonométrie comme le moyen de réaliser plusieurs courbes de PIO chez un même patient sans que cela lui impose de se déplacer jusque chez son ophtalmologiste et sans que cela impose à son ophtalmologiste d'y dédier systématiquement une partie de son temps de consultation. Cette méthode comporte de nombreux biais, tel que l'apprentissage du patient à l'autotonométrie, ou les biais inhérents à la méthode, mais revêt de solides avantages.

Concernant le point de vue du patient il est évident que la réalisation d'une ou plusieurs courbe(s) de PIO implique un absentéisme professionnel avec les coûts personnels et publics qui en découlent. Toutefois nous pensons qu'après réalisation d'une courbe de PIO, les consultations seront plus ciblées sur l'aspect fonctionnel et structurel, impliquant une meilleure efficacité en termes de prise en charge et une réduction du nombre de consultations, et du temps passé par consultation par la suite. Seules des études rétrospectives concernant la fréquence des consultations avant et après utilisation systématique des courbes de PIO permettraient de trancher sur ce sujet.

II.2 Sur un plan matériel

II.2.1 Limites des tonomètres utilisés

La tonométrie de Goldman reste la référence en ce qui concerne les mesures de la PIO. Toutefois, en dehors de notre méconnaissance actuelle des impacts de l'hystérèse cornéenne et/ou de la pachymétrie, nous lui trouvons deux défauts majeurs : le caractère subjectif de la mesure et la tendance à perdre de sa précision au cours du temps. La calibration, onéreuse et peu pratique, sauf si l'on possède plusieurs tonomètres, est un réel problème. Les solutions se trouvent soit dans la volonté des fabricants d'assurer une maintenance bien plus optimale que ce qui est fait actuellement ou dans l'apprentissage par l'ophtalmologiste de régler son propre tonomètre. Le caractère subjectif de la mesure intègre à

la fois la nécessité d'apprentissage et la variabilité potentielle liées aux erreurs de mesures dont les sources sont, comme nous l'avons vu, aussi nombreuses que variées. Pour toutes ces raisons un même patient vu par 2 praticiens différents pourra avoir des courbes de PIO qui diffèrent significativement. Malgré la qualification de « gold standard » qui entoure la tonométrie à l'aplanation, nous considérons que cette subjectivité est une vraie limite dès lors que le praticien qui réalise la mesure peut être différent d'une consultation à une autre, comme c'est le cas dans un hôpital public.

Toutes les autres tonométries utilisées actuellement font des mesures objectives de la PIO bien que l'examineur puisse interférer, notamment pour réduire certains biais.

La tonométrie à l'air et la tonométrie à rebond partagent toutes les 2 les inconvénients d'être certainement très influencées par les paramètres biomécaniques de la cornée d'une part et de faire une mesure sur un temps minimal, pouvant de ce fait être facilement biaisée par le caractère pulsatile de la PIO. Ces deux biais font que ces tonométries restent trop imprécises lorsque l'objectif est justement d'estimer avec la plus grande précision possible les variabilités nyctémérales de la PIO. La tonométrie à indentation telle que faite par le Tonopen semble également être influencée par ces 2 biais.

Du fait d'une mesure continu, la pneumotonométrie prend en compte le caractère pulsatile de la PIO et a été l'outil de mesure de nombreuses publications faisant intervenir les courbes de PIO. C'est un instrument qui donne également des mesures objectives et permet par conséquent des mesures par différents observateurs. Toutefois elle sera, à la manière des autres méthodes de mesures par indentation, potentiellement altérée par les caractéristiques biomécaniques de la cornée dont nous ne connaissons pas exactement les tenants et aboutissants.

L'ORA et le Corvis ST, au contraire du pneumotonomètre, prennent spécifiquement en compte l'hystérèse cornéenne mais nécessitent des patients particulièrement non pusillanimes et ne prennent pas en compte le caractère pulsatile de la PIO.

II.2.2 Conclusion

Selon nous, seul le tonomètre de Pascal (ou DCT) permet de faire à la fois une mesure objective, et donc réalisable par du personnel médical ou paramédical formé, de prendre en

compte le caractère pulsatile de la PIO et d'être peu ou pas influencé par l'hystérèse cornéenne de par son concept de mesure. Comme nous l'avons dit précédemment, ce mode de tonométrie a tout pour être le nouveau « gold standard » et est tout particulièrement adapté pour la réalisation des courbes de PIO.

Nous regrettons toutefois de ne pas pouvoir faire un retour d'expérience sur la question, son distributeur en France, EBC Europe, ne disposant pas de machine de démonstration et ayant par conséquent répondu par la négative à notre demande de test.

Les deux défauts que nous pouvons retenir sont son coût actuel, environ 10 fois plus cher à l'achat qu'un tonomètre de Goldmann et avec un coût moyen d'1 euro par mesure, et le fait que ce soit le dispositif le plus récent, donc manquant encore de recul en termes de publications et de retour d'utilisation pour pouvoir complètement le comparer d'égal à égal à la tonométrie de Goldmann. Son avantage indéniable restant la possibilité de faire des mesures par des personnes différentes sans que cela ne modifie les valeurs de PIO retenues, ce qui n'est selon nous pas du tout le cas avec la tonométrie de Goldmann ou autre tonométrie nécessitant un jugement clinique.

Nous mentionnons à part l'auto-tonométrie qui nous semble pratique d'un point de vue logistique car elle permet un gain de temps à la fois pour le praticien et le patient et par conséquent permet la réalisation de multiples courbes de PIO à diverses occasions. Toutefois aux biais de cette méthode de tonométrie s'ajoute le biais d'apprentissage du patient et surtout l'absence de contrôle des mesures par une personne du corps médical lors des mesures à domicile.

Enfin l'utilisation de la lentille triggerfish relève encore du cadre de protocoles de recherches uniquement.

II.3 Sur un plan économique

La réalisation d'une courbe de pression intra-oculaire est un acte pris en charge par la sécurité au titre de « Mesure de la pression [tension] intraoculaire avec courbe nyctémérale comportant au moins 6 mesures » (BHQP001). Le tarif de l'acte a augmenté récemment de 20%, passant de 34,65 € en 2018 à 41,66 € en 2019.

Il est donc possible de réaliser une association d'acte lors de réalisation de courbes nyctémérales, augmentant l'efficacité économique et pratique de cette investigation.

III Bilan : Quelle courbe de PIO pour quel patient ?

III.1 Avis d'experts

Pour ce travail, nous avons posé des questions concernant leur pratiques cliniques courantes à des auteurs internationaux à l'origine de publications sur le domaine des courbes de PIO dans des journaux renommés.

Les questions étaient les suivantes :

- Réalisez-vous des courbes de PIO dans votre pratique clinique (hors activité de recherche) ?
- Avez-vous des situations cliniques types (différents types de glaucome / instauration de traitement / évolutivité d'un glaucome) dans lesquelles vous réalisez systématiquement des courbes de PIO ?
- Les moyens (courbe diurne / courbe des 24h) (horaire / fréquences) (au Goldmann / à la lentille triggerfish / etc.) que vous utilisez pour faire vos courbes de PIO sont-ils différents en fonction des situations ?
- S'il vous arrive de faire des courbes nocturnes, comment les faites-vous en pratique ? Qui fait les mesures ?
- Avez vous un outil spécifique pour enregistrer et réutiliser vos données ?

III.1.1 Pr Ritch (The New York Eye and Ear Infirmary of Mount Sinai, États-Unis)

Le professeur Robert Ritch dirige le service d'ophtalmologie spécialisé dans la prise en charge du glaucome du New York Eye and Ear Infirmary of Mount Sinai. Il est à l'origine de nombreuses publications dans le domaine du glaucome et est un des principaux auteurs des livre de la collection « The Glaucomas ».

Le professeur Ritch préconise, et réalisait, des courbes de 24h chez les patients atteints de GPN et ceux pour qui le glaucome évoluait malgré une PIO semblant maîtrisée en consultation. Il souligne l'importance de la mesure en position couchée à 6h du matin, qu'il réalisait à l'aplanation. Consigne était donnée au patient de ne pas se lever ou de s'asseoir avant cette mesure fondamentale.

Actuellement les mesures de PIO pendant 24h ne sont plus faites dans son service car les internes refusent de se lever la nuit d'une part et car la direction de son hôpital a avancé l'argument d'un coût trop élevé de ces investigations d'autre part.

Par conséquent seule la lentille triggerfish est actuellement utilisée par son équipe mais de manière plus empirique que véritablement scientifique.

III.1.2 Pr Aptel (CHU Grenoble Alpes, France)

Le professeur Florent Aptel exerce au sein du service d'ophtalmologie du CHU de Grenoble. Il est spécialisé dans la prise en charge médicale et chirurgicale du glaucome. Ses activités de recherche sont notamment centrées sur les variations nyctémérales de la PIO.

Dans sa pratique clinique il préconise la réalisation de courbes diurnes pour les glaucomes à pression normale, les glaucomes évoluant malgré une PIO apparemment bien contrôlée et en cas d'évolution sous un traitement médical maximal.

Les courbes de 24h avec mesures nocturnes par des internes présents, et l'utilisation de la lentille triggerfish sont actuellement réservées aux protocoles de recherches.

Le logiciel Softalmo est utilisé pour représenter, exporter et traiter les données enregistrées.

III.1.3 Pr Konstas (AHEPA University Hospital, Grèce)

Le professeur Anastasios G. P. Konstas a développé et dirige un service centré sur la prise en charge du glaucome au sein du département d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire AHEPA basé à Thessalonique. Ses travaux de recherche sont particulièrement orientés sur les effets des différents traitements constituant l'arsenal thérapeutique des glaucomes sur les variations nyctémérales de la PIO.

Il préconise la réalisation d'une courbe pressionnelle à partir de 3 mesures (10h, 14h et 18h environ) pour la plupart des glaucomes. Une courbe plus détaillée pour les glaucomes avancés ou lorsque des fluctuations de PIO considérables sont suspectées est envisageable.

A noter que Pr Konstas suggère que la réalisation des courbes peut être effectuée par du personnel paramédical formé spécifiquement.

Pr Konstas a publié en aout 2018 un article de 20 pages portant sur l'intérêt des courbes de PIO dans le glaucome et regroupant différents auteurs internationaux (dont Pr Kahook cf ci-dessous) (491).

En bref, il y est conseillé de réaliser une courbe de PIO pour l'ensemble des patients atteints de GPAO avant la mise en route d'un traitement, faite à 10h, 14h et 18h.

En ce qui concerne les patients atteints de GPN, l'accent est mis sur la réalisation d'une courbe des 24h éventuellement associée à une courbe de la pression artérielle. L'analyse pour ces sujets portant tout particulièrement sur les fluctuations de PIO et la PMPO.

Pour les glaucomes exfoliatifs, pigmentaires ou par fermeture de l'angle une courbe des 24h est de bonne indication, au même titre que pour les glaucomes évolutifs malgré une PIO apparemment contrôlée lors des différentes consultations de suivi. A défaut d'une courbe des 24h, il est également évoqué la possibilité de réaliser une courbe diurne comportant au moins une mesure en position de décubitus, mais la littérature n'apporte pas d'éléments probant pour ou contre cette pratique.

Pour les sujets suspects de glaucome, différents cas de figures existent.

Un sujet hypertone pourrait être suivi avec des valeurs ponctuelles réalisées lors de consultation prévue à différentes heures de la journée. Il est toutefois rappelé le risque de variation de la PIO pour une même heure sur 2 jours d'affilée.

Des glaucomes plus à risque, tels que les angles fermables/fermés, les syndromes de dispersion pigmentaire et les syndromes exfoliatifs devraient bénéficier d'une courbe plus élargie en fonction de la présentation clinique. Il est notamment indiqué la nécessité de réaliser une courbe diurne devant tout SXF présentant des altérations structurelles à l'OCT de fibres.

III.1.4 Pr Kahook (Rocky Mountain Lions Eye Institute, États-Unis)

Le professeur Malik Kahook dirige le service centré sur la prise en charge des glaucomes au sein du département d'ophtalmologie du Rocky Mountain Lions Eye Institute basé à Aurora, dans l'Illinois. Une partie de son activité de recherche concerne l'impact des thérapeutiques hypotonisantes sur les variations nyctémérales de la PIO.

Pr Kahook préconise la réalisation d'une courbe de PIO diurne au tonomètre de Goldmann chez les patients ayant un glaucome évolutif malgré une PIO apparemment bien contrôlée. Cette situation arrivant approximativement 2 fois par mois dans sa pratique clinique personnelle.

Les courbes nocturnes sont réservées aux protocoles de recherches.

Les données sont enregistrées sur Excel et traitées par ce logiciel.

III.1.5 Pr Hoffmann (Mainz University Medical Center, Allemagne)

Le professeur Esther Hoffman dirige le centre du glaucome de l'enfant au sein du centre hospitalier universitaire du Mainz, en Allemagne.

Elle préconise une hospitalisation des patients atteints de GPN pendant 2 nuits 2 jours et demi afin de réaliser des courbes de 48h. Les mesures nocturnes étant effectuées par des internes au tonomètre de Perkins. Environ 1500 courbes de PIO sont effectuées chaque année

dans son service.

III.1.6 European Glaucoma Society

Le rapport de la société européenne du glaucome ne préconise pas spécifiquement de réaliser une courbe de PIO devant tout glaucome. Il est fait mention de courbe diurne lorsque la cible pressionnelle est évoquée dans la description générale du GPAO, mais cette notion n'est pas reprise par la suite, notamment pas dans la partie portant sur les traitements et la PIO-cible.

III.1.7 Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie

Le rapport de la Société Française d'Ophtalmologie de 2014 sur le GPAO est plus précis sur le sujet. Il est en effet indiqué que "chez tout sujet présentant des facteurs de risque glaucomateux, une courbe diurne de PIO doit être pratiquée" et que "tout patient à risque glaucomateux ou chez qui a été découvert un glaucome devrait bénéficier d'une courbe de PIO diurne avant tout traitement".

Sont soulignés l'importance de pouvoir préciser la PIO moyenne diurne, ses variations au cours de la journée et de pouvoir repérer les pics pressionnels. Il est recommandé d'effectuer des mesures toutes les 2 heures pendant les heures ouvrables, soit d'affilée soit à partir de mesures isolées prises lors de consultations à des jours différents. Les populations des sujets atteints de GPN, des myopes forts, des sujets ayant un syndrome de dispersion pigmentaire ou SXF sont particulièrement soulignées.

Il est également recommandé de réaliser "la comparaison d'une courbe diurne de PIO sous traitement par rapport à celle pratiquée préalablement avant tout traitement" en précisant son intérêt en termes de chronothérapie.

Est également précisé que des indications des courbes de PIO sur 24h existent, plus ou moins associées à des mesures de la pression artérielle. Les indications sont une "dégradation de la neuropathie glaucomateuse malgré une courbe diurne avec des valeurs de PIO correctes ou en cas de recherche de pathologies associées (hypotension nocturne délétère, syndrome d'apnée du sommeil)". Il est précisé de respecter une position en décubitus pour les mesures nocturnes.

III.2 Avis de l'auteur – Bilan des publications

Globalement, aucune donnée scientifique ne tranche actuellement en faveur ou en défaveur de la prise en compte de tel ou tel paramètre obtenu à l'aide de la courbe de PIO. Les résultats de la littérature scientifique sont très hétérogènes. Cette hétérogénéité s'explique par des protocoles expérimentaux différents, des populations étudiées différentes, des seuils statistiques choisis différents, etc. mais il est certain qu'une homogénéité autour de l'absence d'utilité des courbes de PIO n'existe pas.

Dans ce contexte d'incertitude notre avis est de pouvoir réaliser des courbes de PIO plus ou moins détaillées en fonction des cas, mais de façon systématique pour l'ensemble des sujets atteints de glaucome. Comme nous l'avons dit précédemment et comme la littérature scientifique semble le souligner, l'ensemble des glaucomes étant freiné voire stoppé par des thérapeutiques agissant sur l'excrétion et la sécrétion de l'humeur aqueuse, leur physiopathologie est intimement liée à la PIO. Et il nous semble simpliste voire dangereux de résumer ce lien à des une moyenne issue de valeurs uniques prises à des consultations espacées de quelques mois. Par conséquent il nous semble crucial d'interpréter l'évolution ou non d'un glaucome en fonction de l'allure de la courbe de PIO et de pouvoir ajuster les thérapeutiques en fonction de ces dernières plutôt que de viser une simple diminution de la PIO.

III.2.1 Au moment du diagnostic

Réaliser une courbe de PIO minimale au moment du diagnostic de tous les glaucomes a des avantages certains. Tant sur le plan du suivi du patient car cela constitue sa courbe de référence, que sur un plan thérapeutique car cela permet de prendre en compte la chronothérapeutique, que sur un plan pronostique. L'aspect pronostique n'a pour le moment pas de réel impact clinique mais nécessite encore que des études rétrospectives issues d'une activité clinique standardisée en précise l'importance. D'autant plus si le moyen de mesure devient automatisé et objectif, et donc permettant des études multicentriques.

Un courbe comprenant au moins 4 points de mesures répartis sur la journée (9h, 12h, 15h, 18h par exemple) permet d'avoir une bonne approche de ce que pourra être la courbe de PIO et permet d'avoir une idée relativement précise du pic et du creux de PIO, de la moyenne de PIO sur la journée et des fluctuations de court terme. Nous rappelons toutefois que la cotation d'une courbe nycthémerale nécessite 6 mesures.

Idéalement il faudrait répéter la réalisation de cette courbe de référence 2 ou 3 fois de manière rapprochée avant l'instauration d'un traitement afin d'avoir une idée précise des fluctuations de moyen terme.

Une mesure simultanée de la pression artérielle permettrait d'avoir systématiquement accès aux valeurs de PMPO, ce qui est d'un intérêt clinique potentiel comme nous l'avons vu, sans être chronophage.

Les glaucomes à pression normale devraient voir leurs mesures de PIO systématiquement et surtout simultanément associées à des mesures de pression artérielle. La réalisation non simultanée de ces 2 types de mesures ne permet pas de calculer la PMPO. Les fluctuations de PIO ayant un rôle déjà prouvé dans l'évolution des GPN, il s'agit d'une population où la réalisation de courbes de PIO est tout particulièrement indiquée.

Les glaucomes exfoliatifs, tout particulièrement sujets aux fluctuations de PIO et dont le pronostic est moins bon que les GPAO, pourraient bénéficier d'horaires de mesure étendus (de 7h à 21h) en première intention associées à une fréquence de mesure rapprochée (toutes les heures) afin d'augmenter la probabilité de mesurer le(s) pic(s) de PIO. On pourra appliquer cette stratégie pour tout glaucome avancé, pour lequel une perte de temps même minime est une perte de chance significative.

Après instauration du traitement hypotonisant, un suivi pourrait être réalisé de manière conventionnelle, avec une seconde courbe de PIO "sous traitement" se construisant consultation après consultation, à condition de revoir le patient à des horaires différents. La PIO cible pourrait être établie soit pour chaque point de la courbe de PIO soit en fonction de la PIO moyenne, ou alors en mettant l'accent sur la diminution des fluctuations de PIO, seuls le retour d'expérience et les études rétrospectives permettant de juger de la meilleure attitude. Toutefois dans un souci de rigueur scientifique nous pensons qu'il est justifié de réaliser au moins une courbe de PIO avec mesures consécutives, à un mois de traitement, afin de pouvoir juger immédiatement de l'efficacité pressionnelle, ce qui permet de ne pas se fourvoyer pendant des mois voire des années sur un traitement qui ne fonctionne que partiellement, conduisant à l'ajout de traitements et donc à une augmentation des effets secondaires et une diminution prouvée de l'observance.

Concernant le bilan de certains patients à risque (HTO, SXF) nous pensons que tous ces sujets devraient avoir le même bilan minimal que tout GPAO, c'est à dire 2 ou 3 courbes de PIO réalisées de manière rapprochée et comportant chacune 4 points de mesure. Cela permet d'avoir accès en une consultation à la PIO moyenne et au pic de PIO qui peuvent être utilisés chacun pour le calcul du score OHTS en ce qui concernent les patients hypertones. En outre

cela permettrait de faire une analyse rétrospective ayant un intérêt diagnostique majeur. Rester sur un mode de surveillance par des mesures ponctuelles expose au risque de sur-traiter en cas de mesure lors de l'acrophase, ou, au contraire, de sous-traiter si mesures lors de la batyphase. Comme préconisé par Pr Konstas, un SXF avec des altérations structurelles visibles à l'OCT pourra bénéficier d'un bilan similaire aux patients atteints de GFX.

La réalisation de courbe de PIO pour tous les apparentés de patients atteints de glaucome mais n'ayant pas de facteurs de risque tensionnels évidents semble difficilement envisageable sur un plan pratique. La construction d'une courbe de PIO au gré des différentes consultation nous semble une option raisonnable.

III.2.2 Lors du suivi

Pour les patients ayant eu une courbe de PIO initiale avant et après instauration du traitement, la réalisation d'une courbe de PIO au gré des différentes consultation est évidemment justifiée.

Devant une évolution malgré une courbe diurne de PIO respectant l'objectif thérapeutique initialement fixé nous pensons qu'il faut étendre les mesures pour les patients n'en ayant eu que lors des horaires classiques, voire réaliser une courbe nocturne avec notamment mesure de la PIO juste avant et juste après le lever. La courbe nocturne pourrait concerner particulièrement les glaucomes avancés.

La courbe nocturne, afin d'éliminer tout pic de PIO accessible à un éventuel changement de posologie ou à la réalisation d'un SLT, pourrait devenir un préalable à la chirurgie dans les cas où l'indication opératoire est délicate.

Pour les patients n'ayant pas eu de courbe de PIO initiale, nous pensons qu'il est justifié, au moins en cas d'évolution sous traitement de reprendre le bilan après une période de wash-out. Le protocole de wash-out que nous avons trouvé le moins risqué est celui utilisé par l'équipe du Pr Aptel(333) : Un arrêt des traitements entrepris, avec switch par un inhibiteur de l'anhydrase carbonique pendant 3 semaines, et arrêt de ce traitement une semaine avant la réalisation de la (des) courbe(s) de PIO.

II.2.3 Synthèse

Nous résumons dans le tableau 2 ci-dessous nos suggestions développées ci-dessus et

établies à partir de la littérature, des pratiques de différents experts du domaine et éventuellement de notre jugement.

Surveillance	Si antécédents	Si HTO	Si SXF
	Courbe de PIO sur plusieurs consultations	1 courbe minimale de PIO sur 1 consultation puis suivi	1 courbe minimale de PIO puis suivi. Si altération structurelles à l'OCT : bilan du GFX.
Au diagnostic	Pour tout glaucome		
	3 courbes minimales sur 3 consultation (de 8h à 18h) avant initiation du traitement		
	+ Si GPN	+ Si GFX ou glaucome avancé / sévère	+ Si traitement préalable
	Associer simultanément des mesures de pression artérielle	Etendre les mesures de 7h à 21h et augmenter la fréquence des mesures.	Courbe minimale sous traitement
Après traitement	Pour tout glaucome		
	1 (voire 3) courbe(s) minimale(s) sur 1 (voire 3) consultation(s) 1 mois après initiation du traitement...		
	+ Si pas d'évolution	+ Si évolution et Glaucome débutant/modéré	+ Si évolution et glaucome avancé / sévère
	... puis compléter la courbe de PIO sur plusieurs consultations	Etendre les mesures de 7h à 21h et augmenter la fréquence des mesures. Si pas de courbe de référence sans traitement : wash-out et courbe de PIO	Courbe nocturne associée

Tableau 2 Récapitulatif des suggestions de conduite à tenir concernant le monitoring de la PIO en fonction des différentes situations cliniques rencontrées.

III.2.4 Quels moyens

Dans le cadre de ce travail nous avons développé avec Mr Romain Deterre, ingénieur logiciel chez Alazar Technologies à Montréal au Canada, un programme informatique, nommé "MGC" permettant de faciliter le recueil et la construction des courbes de PIO en consultation (figure 14). Ce programme permet une analyse instantanée des différents paramètres issues de la courbe de PIO construite (PIO moyenne, fluctuations de court terme, fluctuations de moyen terme, valeur des pics et creux de PIO) et permet également de réaliser un suivi après instauration d'un traitement et établissement d'une PIO cible précise. Ce suivi se faisant en fonction de la courbe de référence préalablement construite. Une version de MGC est également disponible pour smartphone, afin que le patient puisse avoir ses données sur lui, mais nous pensons que l'état des connaissances sur le sujet ne permet pas encore d'utiliser cet outil sans que ses données soient détournées sur un plan intellectuel par nos patients, rendant

la prise en charge anxiogène et potentiellement conflictuelle.



Figure 14 Capture d'écran de la page d'accueil du logiciel MGC

III.2.4.1 Définitions

La PIO moyenne est la moyenne de l'ensemble des PIO horaires mesurées sous une même condition thérapeutique.

Le Pic est la valeur maximale de la PIO mesurée sous une condition thérapeutique.

Le Creux est la valeur minimale de la PIO mesurée sous une condition thérapeutique.

Les fluctuations de moyen terme sont calculées heure par heure comme la moyenne des différentes PIO mesurée à une heure donnée. Nous avons pris le parti de les représenter sous forme graphique, permettant ainsi une visualisation rapide et n'encombrant pas les données écrites.

Les fluctuations de court terme sont définies comme la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale sur l'ensemble de la période comportant des mesures.

Pour ne pas alourdir l'affichage nous avons limité la possibilité de mesure à la période diurne.

III.2.4.2 Constitution d'un nouveau profil

Les patients peuvent être entrés dans une base de données qui, pour des raisons de confidentialité, est uniquement stockée sur l'ordinateur utilisé (i.e pas en ligne).

La constitution d'un nouveau profil contient le nom, le prénom ainsi que la date de naissance du patient (figure 15).

Il est possible de renseigner le type de pathologie parmi "OHT" (hypertonie oculaire), "SXF" (syndrome exfoliatif), "GAO" (Glaucome primitif à Angle Ouvert), "GPN" (glaucome à pression normale), "GXF" (Glaucome Exfoliatif), "GPT" (Glaucome Pigmentaire), "GFA" (Glaucome primitif à Angle Fermé), "GJN" (Glaucome juvénile), "GCG" (glaucome congénital) et "Autres" (figure 15).

La pachymétrie et le degré d'amétropie peuvent-être également renseignés (en ne prenant en compte que la sphère). La pachymétrie ne permet toutefois pas de convertir des PIO en PIO corrigées, aucun consensus n'existant autour de ce biais (figure 15).

Une fois le profil enregistré, il sera exportable et réimportable si besoin.

Bachet Valentin

The figure displays two side-by-side screenshots of a software window titled "Nouveau patient".

Left Screenshot (Blank Form):

- Prénom: []
- Nom: []
- Date de naissance: [février 2019]
- Type de glaucome: Hypertonie oculaire, Syndrome exfoliatif, Glaucome primitif à Angle Ouvert, Glaucome à pression normale, Glaucome Exfoliatif, Glaucome Pigmentaire, Glaucome primitif à Angle Fermé, Glaucome juvénile, Glaucome congenital, Autre
- Notes: []
- Réfraction droite: 0,00
- Réfraction gauche: 0,00
- Pachymétrie droite: 0
- Pachymétrie gauche: 0

Right Screenshot (Filled Form):

- Prénom: Bachet
- Nom: Valentin
- Date de naissance: [juillet 1988]
- Type de glaucome: Glaucome primitif à Angle Ouvert, Hypertonie oculaire, Syndrome exfoliatif, Glaucome à pression normale, Glaucome Exfoliatif, Glaucome Pigmentaire, Glaucome primitif à Angle Fermé, Glaucome juvénile, Glaucome congenital, Autre
- Notes: test
- Réfraction droite: 0,75
- Réfraction gauche: 0,75
- Pachymétrie droite: 600
- Pachymétrie gauche: 600

Figure 15 Capture d'écran d'une création de fiche patient. Vierge à gauche. Exemple de remplissage à droite d'une fiche pour un patient né le 23/07/1988 atteint d'un GPAO avec une réfraction +0,75 ODG et une pachymétrie de 600um ODG.

III.2.4.3 Construction de la courbe de PIO de référence

La première courbe enregistrée pour un patient constituera sa courbe de référence. Afin de pouvoir inclure les patients déjà sous traitement, il est nécessaire de passer par l'étape traitement avant toute chose. Ainsi si c'est un patient naïf de tout traitement, aucun traitement ne sera sélectionné. Mais si c'est un patient sous hypotonisant de façon chronique il sera possible de sélectionner son traitement dans la liste et d'utiliser ce logiciel sans arrêter ce médicament. Dans les 2 cas, pour la construction de la courbe de référence il sera nécessaire de ne pas mettre d'objectif thérapeutique (c'est à dire de laisser la valeur à 0%) (figure 15).

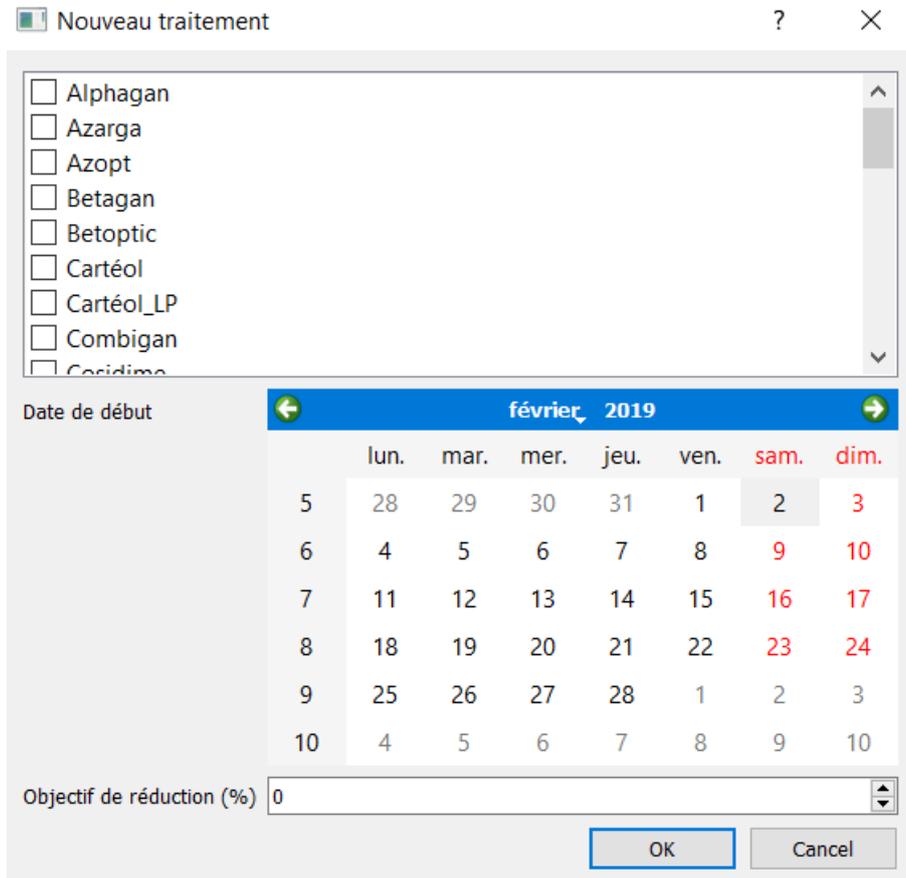


Figure 16 Capture d'écran de la page de traitement, l'absence de sélection d'un traitement en particulier et l'objectif de réduction à 0% indique qu'il s'agira de la courbe de référence d'un patient naïf de tout traitement. La courbe de référence étant ici initiée le 2 février 2019.

Lors de la mesure d'une PIO, celle-ci sera enregistrable en faisant Ctrl+E sur la fiche du patient. La date et l'heure de mesure seront automatiquement fixés selon les réglages de l'ordinateur utilisé mais il est possible de construire une courbe a posteriori en changeant la date et l'heure manuellement (figure 17).

Nouvel Examen ? X

Date

	lun.	mar.	mer.	jeu.	ven.	sam.	dim.
5	28	29	30	31	1	2	3
6	4	5	6	7	8	9	10
7	11	12	13	14	15	16	17
8	18	19	20	21	22	23	24
9	25	26	27	28	1	2	3
10	4	5	6	7	8	9	10

Heure: 10:00

PIO droite: 15,00

PIO gauche: 16,00

OK Cancel

Figure 17 Capture d'écran de la page permettant l'enregistrement des valeurs de PIO mesurées à 10h le 1^{er} février 2019. Ici 15mmHg à l'œil droit et 16mmHg à l'œil gauche.

A partir de 2 points enregistrés, une courbe se tracera. Entre ces points aucune valeur ne sera estimée mais la ligne sera continue (en utilisant une courbe de Bézier) par souci d'une représentation claire, mais toutefois potentiellement inexacte sur un plan physiologique (figure 18).

Il est possible de faire des enregistrements de 8h à 20h. Si deux ou plusieurs points sont enregistrés à la même heure la courbe se tracera sur un point non matérialisé correspondant à la moyenne des mesures réalisées à cette heure. Dans ce cas de figure, une deuxième courbe se trace, correspondant à la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale pour cette heure donnée, et correspondant aux fluctuations de moyen terme (figure 18).

Les différents paramètres définis précédemment (PIO moyenne, Pic de PIO, Creux de PIO et fluctuations de court terme) s'affichent automatiquement par écrit sous la courbe (figure 18).

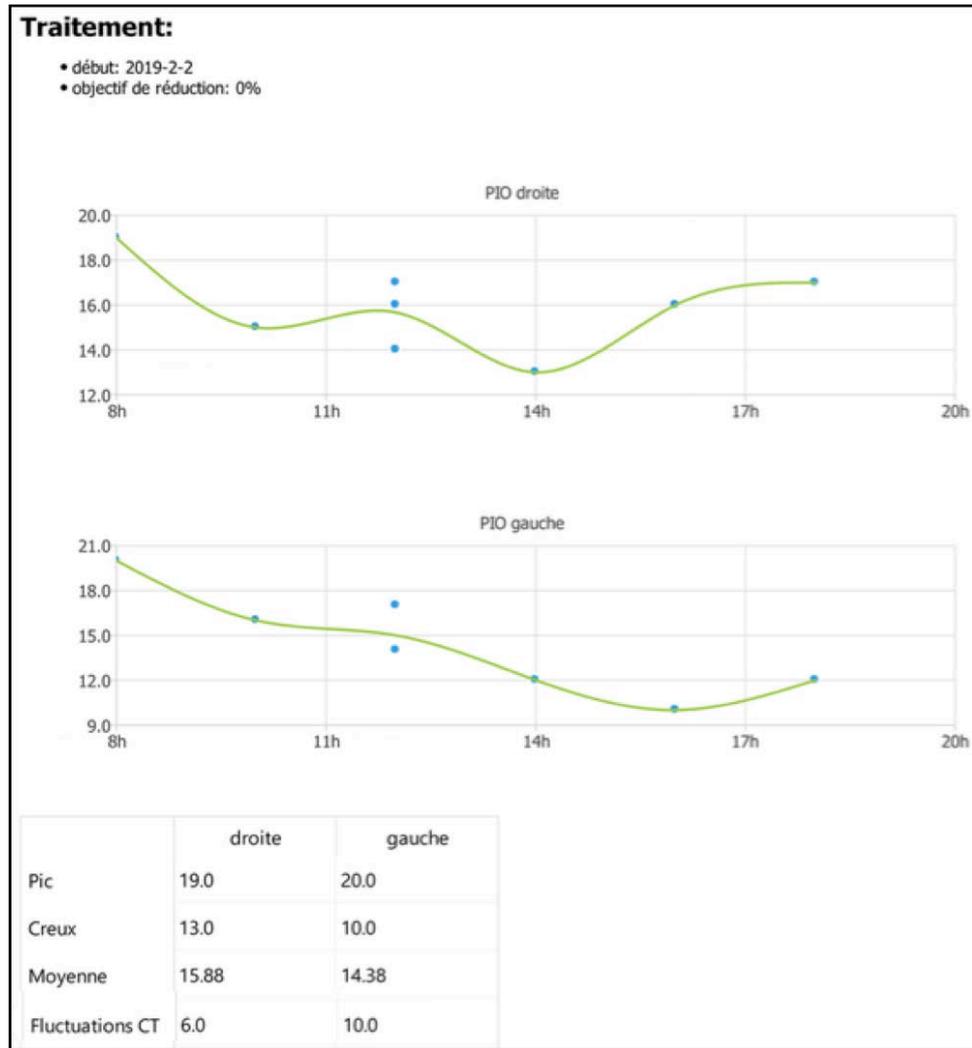


Figure 18 Capture d'écran d'une courbe de référence construite à partir de 6 points horaires (8, 10, 12, 14, 16 et 18h) avec 3 mesures réalisées à 12h. En dessous sont inscrits les différents paramètres issus de ces courbes.

III.2.4.4 Instauration d'un nouveau traitement et PIO-cible

Après instauration (ou changement) d'un traitement, il sera possible de poursuivre le suivi du patient en fonction d'une PIO cible. Cette cible thérapeutique est à définir en pourcentage lors du choix du traitement instauré (figure 19). Ce pourcentage s'applique à l'ensemble des valeurs enregistrées lors de la construction de la courbe de référence (et les moyennes si plusieurs valeurs ont été enregistrées pour un même horaire).

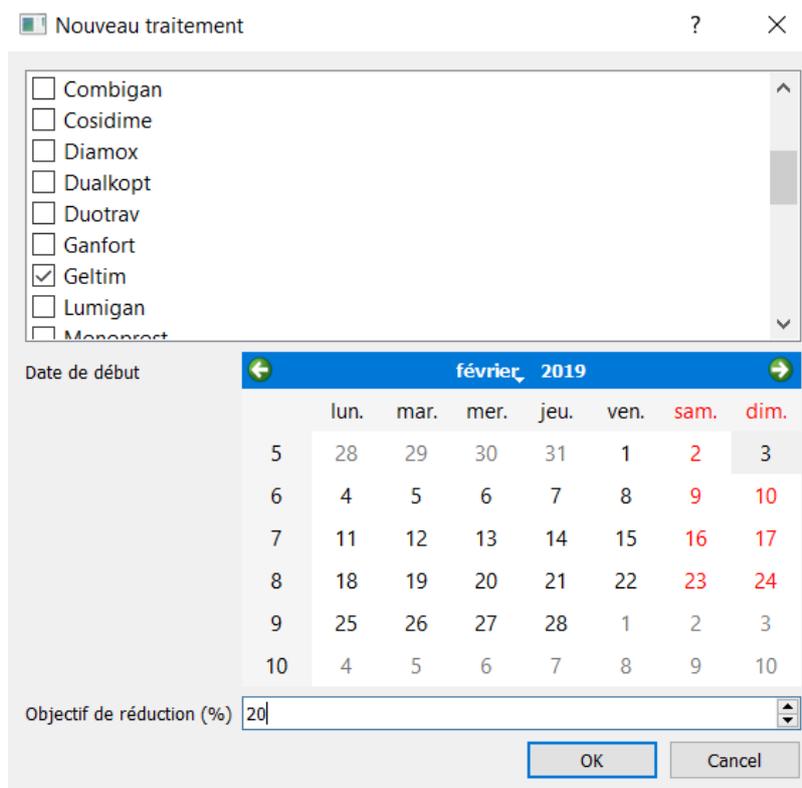


Figure 19 Capture d'écran de la page de traitement. Ici le patient est mis sous Geltim le 3 février 2019 avec un objectif de réduction pressionnelle de 20%.

Le traitement est à choisir parmi la liste des traitements qui regroupe l'ensemble des traitements médicamenteux disponible dans le commerce ainsi que la trabeculoplastie au laser SLT, la trabeculectomie et la SNP. Nous avons pris le parti d'ajouter l'extraction de la cataracte par phako-émulsification (PKE).

III.2.4.5 Construction d'une courbe de PIO sous traitement

Une fois un traitement instauré et une PIO cible fixée, les mesures de PIO sont enregistrées et affichées sur un nouveau graphique. Sur ce graphique, la courbe de référence sur laquelle aura été appliqué une réduction de PIO correspondant à la cible thérapeutique sera affichée. La courbe correspondant aux fluctuations de moyen termes de référence sera également affichée. Les nouvelles valeurs de PIO mesurée seront ainsi au-dessus ou en dessous de cette courbe correspondant à l'objectif thérapeutique, permettant au praticien de voir rapidement si la thérapeutique fonctionne de manière globale et en fonction des horaires de mesures (figure 20).

De nouveaux paramètres seront calculés au fur et à mesure que les PIO sont enregistrées (figure 20).

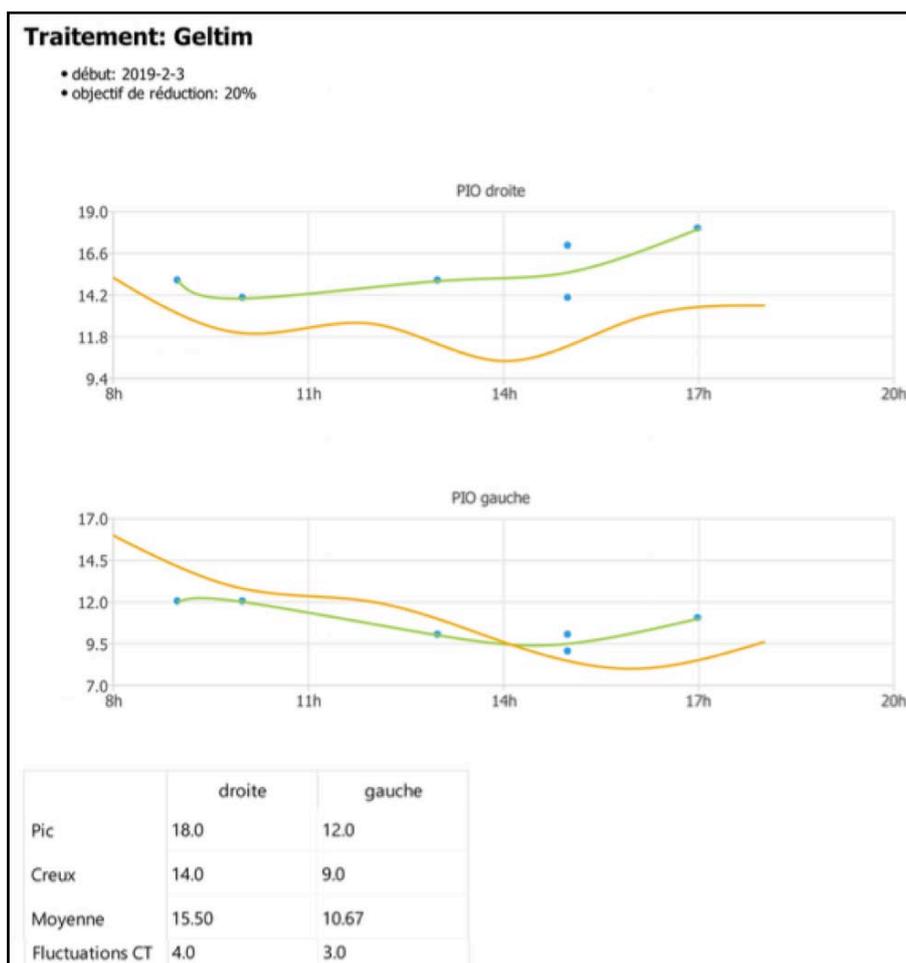


Figure 20 Capture d'écran d'une courbe sous traitement (en vert) construite à partir de 5 points horaires (9, 10, 13, 15, 17h) avec 2 mesures réalisées à 15h. En dessous sont inscrits les différents paramètres issus de ces courbes. La courbe de référence est également représentée (en orange) et l'on peut estimer une absence de contrôle pressionnel pour l'œil droit à tout moment de la journée et pour l'œil gauche, seulement en fin de journée.

III.2.4.6 Bilan

A tout moment il est possible d'imprimer la fiche du patient, cela permet de résumer sur quelques feuilles de nombreux aspects de l'histoire de la maladie du patient (figure 21). Si l'utilisation de ce logiciel était généralisée, il deviendrait aisé de transmettre rapidement un historique clair et précis de la maladie du patient à un confrère ou au patient lui-même. Une impression des données structurelles et morphologiques associées constitue un ensemble complet permettant de reprendre une prise en charge de manière rigoureuse sans perdre de temps. Nous rappelons que la fiche du patient est également exportable sur une clef USB, ainsi un praticien prenant le relais de la prise en charge pourra l'importer et poursuivre l'acquisition des mesures.

L'ensemble des données seront également utilisables en fonction des éléments enregistrés lors de la création de la fiche patient. Par exemple, il sera possible d'extraire les données portant sur l'ensemble des glaucomes exfoliatifs de 40 à 60 ans, ayant une

pachymétrie compris entre 500 et 600 et traités par bêta-bloquant. Ce logiciel devient donc un outil efficace pour la réalisation d'études rétrospectives. Plus l'utilisation du logiciel MGC sera généralisée et plus les cohortes seront importantes et les résultats précis.

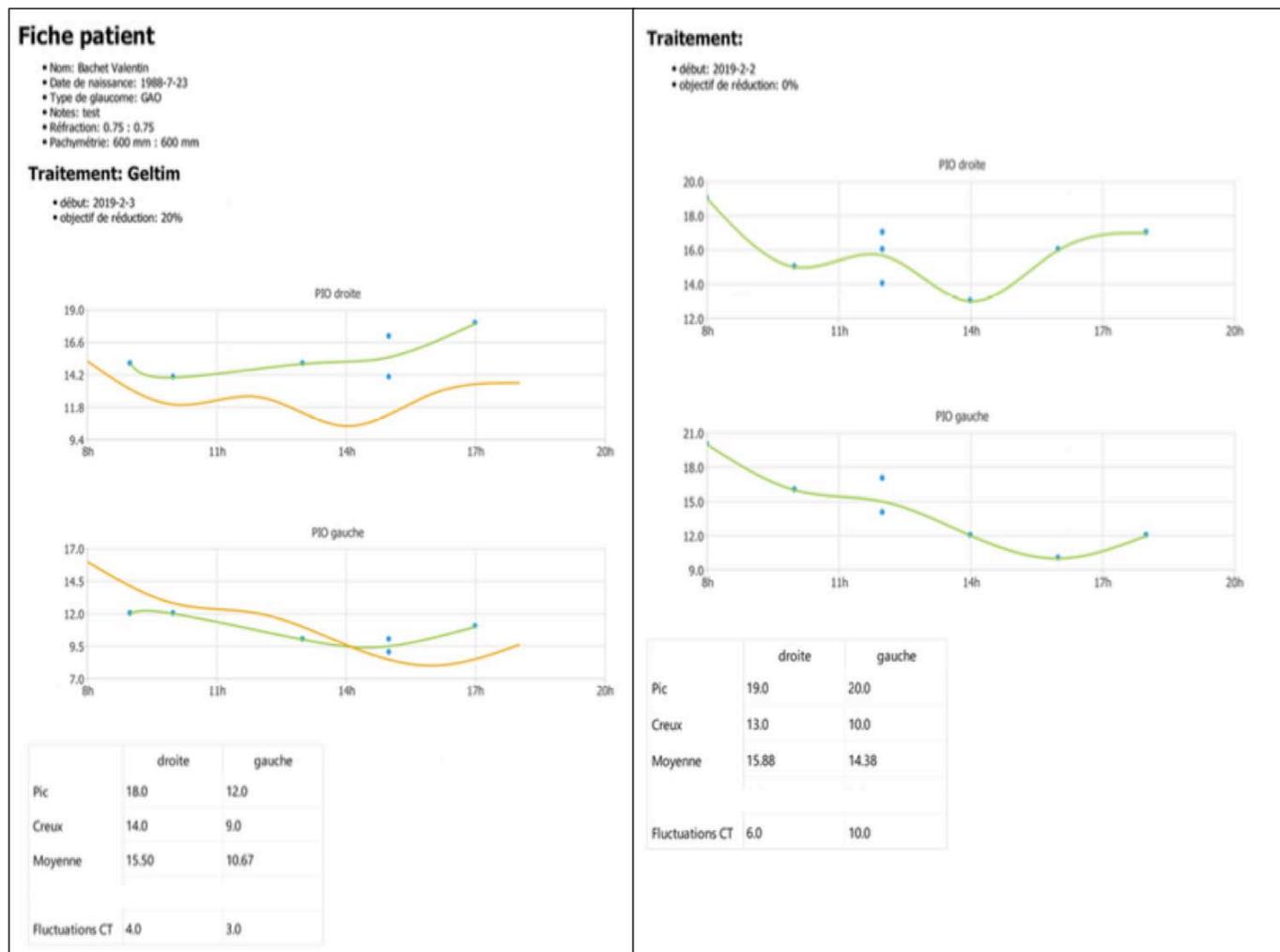


Figure 21 Fiche récapitulative imprimable, sur 2 pages, des différentes caractéristiques relatives à la prise en charge du patient. En haut à gauche les données concernant le patient, sa réfraction, sa pachymétrie, et d'éventuelle note. En dessous, les courbes de PIO enregistrées et affichées dans un sens antichronologique, d'abord sous Geltim avec baisse pressionnelle cible de 20% et ensuite la courbe de référence sans traitement. Les différents paramètres relatifs à ces courbes sont également affichés.

IV Limites des courbes de PIO

Si l'intérêt des courbes de PIO peut paraître évident à l'issue de ce travail, nous souhaitons souligner quelques aspects qui peuvent en limiter l'impact en pratique.

L'inobservance du patient est le principal facteur venant biaiser toute étude, toute prise en charge, toute hypothèse physiopathologique relatives à la survenue et l'évolution d'un glaucome donné. Il s'agit d'un aspect sur lequel le praticien n'a malheureusement pas

beaucoup d'influence et surtout n'a la plupart du temps pas connaissance de l'existence, la grande majorité des patients omettant plus ou moins volontairement d'en communiquer l'importance. Toutefois l'analyse systématique des courbes avant traitement peut apporter des éléments indépendants de l'observance des patients et potentiellement essentiels sur un plan diagnostique ou thérapeutique justifiant leur réalisation. Seul un changement de galénique, notamment par dispositif intra-oculaire à délivrance prolongée, pourrait nous permettre de ne plus prendre cet aspect en compte.

Nous pensons toutefois que la réalisation d'un bilan "lourd" autour du diagnostic du glaucome ainsi que d'associer et d'expliquer la notion de chronothérapie aux patients sont autant de facteurs favorisant pour une meilleure observance.

La disponibilité du patient est le second facteur limitant pour des courbes de PIO correctement réalisées. Nous l'avons déjà développé auparavant mais il est évident que se rendre disponible plusieurs journées rapprochées est un coût certain pour le patient et éventuellement pour la société en fonction de sa profession. Mais nous pensons que la réalisation initiale de courbe de PIO permet de rendre la prise en charge plus efficiente et donc de limiter les consultations par la suite. Tout reste à démontrer. Ainsi il est probable que les personnes à l'âge de la retraite soient les premières bénéficiaires (et la principale population étudiée) des courbes de PIO.

La réalisation de courbe diurne et éventuellement nocturne ne peut se faire pour le moment qu'en milieu hospitalier. La plupart du temps elles se font en position assise, à la lampe à fente. Ce mode et lieu d'acquisition empêche le praticien d'avoir une connaissance précise des véritables fluctuations de la PIO concernant son patient. En effet, un pratiquant de yoga, un déménageur, ou un joueur de trompette (par exemple) auront d'importantes fluctuations de la PIO totalement absentes lors d'une analyse en milieu hospitalier et pourront évoluer malgré une courbe diurne et nocturne complètement normales et des ajustements thérapeutiques optimaux. L'utilisation de dispositifs d'enregistrement continu de la PIO peut permettre de répondre à cela et on peut imaginer une indication de port de lentille triggerfish sur 24h préalablement à une chirurgie de dernier recours dont l'indication s'est faite sur une évolutivité d'un glaucome malgré une courbe nycthémerale totalement contrôlée.

Les travailleurs nocturnes ou voyageurs subissant fréquemment un jet lag, sont une population qui n'est peu ou pas étudiée mais dont le cycle nycthémeral est fortement perturbé. Ils sont à considérer comme une population à part lors de la réalisation d'une courbe de PIO et

leur étude spécifique pourrait être très intéressante sur un plan physiopathologique.

Enfin, sur un plan pratique, il semble difficile d'imaginer qu'il s'agira toujours du même praticien qui réalisera les mesures de PIO sur toute la vie du patient atteint de glaucome, et notamment car il y a fréquemment soit du nomadisme médical de la part des patients soit des recours auprès d'un ophtalmologiste surspécialisé de la part des praticiens. De plus, de nos jours il est évident que la tonométrie de Goldmann restera le principal outil de mesure, exposant ainsi à des mesures différentes en fonction des personnes mais également des tonomètres utilisés. Ainsi la reproductibilité des courbes de PIO, et donc leur intérêt, s'en trouve modérément altérée et cela constitue une limite à leur utilisation.

Bibliographie

1. Kim JH, Caprioli J. Intraocular Pressure Fluctuation: Is It Important? *J Ophthalmic Vis Res.* 2018 Jun;13(2):170–4.
2. Davson H. *Physiology of the Eye.* Macmillan International Higher Education; 1990. 834 p.
3. Beebe DC, Shui Y-B, Siegfried CJ, Holekamp NM, Bai F. Preserve the (intraocular) environment: the importance of maintaining normal oxygen gradients in the eye. *Jpn J Ophthalmol.* 2014 May;58(3):225–31.
4. Maren TH. Ion secretion into the posterior aqueous humor of dogs and monkeys. *Exp Eye Res.* 1977 Jan 1;25:245–7.
5. Coca-Prados M, Escribano J. New perspectives in aqueous humor secretion and in glaucoma: the ciliary body as a multifunctional neuroendocrine gland. *Prog Retin Eye Res.* 2007 May;26(3):239–62.
6. Klenkler B, Sheardown H. Growth factors in the anterior segment: role in tissue maintenance, wound healing and ocular pathology. *Exp Eye Res.* 2004 Nov;79(5):677–88.
7. Tsukaguchi H, Tokui T, Mackenzie B, Berger UV, Chen XZ, Wang Y, et al. A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature.* 1999 May 6;399(6731):70–5.
8. Blanks JC, Pickford MS, Organisciak DT. Ascorbate treatment prevents accumulation of phagosomes in RPE in light damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(10):2814–2821.
9. 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.* 1998 Feb;39(2):344–50.
10. Khodadoust AA, Stark WJ, Bell WR. Coagulation properties of intraocular humors and cerebrospinal fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983 Dec;24(12):1616–9.
11. Vadillo-Ortega F, González-Avila G, Chevez P, Abraham CR, Montañó M, Selman-Lama M. A latent collagenase in human aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989 Feb;30(2):332–5.
12. De Berardinis E, Tieri O, Iuglio N, Polzella A. The composition of the aqueous humour of man in aphakia. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1966;44(1):64–8.
13. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J.* 2010;4:52.
14. Neath P, Roche SM, Bee JA. Intraocular pressure-dependent and -independent phases of growth of the embryonic chick eye and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991 Aug;32(9):2483–91.
15. Minckler DS, Bunt AH. Axoplasmic transport in ocular hypotony and papilledema in the monkey. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1977 Aug;95(8):1430–6.
16. Costa VP, Arcieri ES. Hypotony maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007 Sep;85(6):586–97.
17. Shen J, Yang Q, Yu D, Wu J, Zhu Y, Guo W. Vulnerability study of myelinated and unmyelinated nerve fibers in acute ocular hypertension in rabbit. *Mol Med Rep.* 2017 Nov 1;16(5):6794–802.
18. Hong C, Kandori T, Kitazawa Y, Tanishima T. The corneal endothelial cells in ocular hypertension. *Jpn J Ophthalmol.* 1982;26(2):183–9.
19. Loon S-C, Chew PTK, Oen FTS, Chan Y-H, Wong H-T, Seah SKL, et al. Iris ischaemic changes and visual outcome after acute primary angle closure. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005 Oct;33(5):473–7.
20. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV, Becker B. *Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas.* Elsevier Health Sciences; 2009.
21. Rohen JW, Funk RH. Vasculature of the anterior eye segment. *Prog Retin Eye Res.* 1994;13(2):653–685.
22. Williams PL, Warwick R. The oculomotor nerve. In: *Functional neuroanatomy of man.* Williams PL, Warwick R, Eds. 1975. p. 999–1000. (Edinburgh: Churchill Livingstone).
23. Smelser GK. Electron microscopy of a typical epithelial cell and of the normal human ciliary

- process. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1966 Oct;70(5):738–54.
24. Coca-Prados M. The blood-aqueous barrier in health and disease. *J Glaucoma*. 2014 Nov;23(8 Suppl 1):S36-38.
 25. Uusitalo R, Palkama A, Stjernschantz J. An electron microscopical study of the blood-aqueous barrier in the ciliary body and iris of the rabbit. *Exp Eye Res*. 1973 Oct 10;17(1):49–63.
 26. Yamaguchi Y, Watanabe T, Hirakata A, Hida T. Localization and ontogeny of aquaporin-1 and -4 expression in iris and ciliary epithelial cells in rats. *Cell Tissue Res*. 2006 Jul;325(1):101–9.
 27. Coca-Prados M, Sanchez-Torres J. Molecular approaches to the study of the Na⁺-K⁺-ATPase and chloride channels in the ocular ciliary epithelium. In: *The eye's aqueous humor*. Civan MM, editor. 1998. (San Diego: Academic Press).
 28. Wistrand PJ. Carbonic anhydrase in the anterior uvea of the rabbit. *Acta Physiol Scand*. 1951;24(2–3):145–8.
 29. Dobbs PC, Epstein DL, Anderson PJ. Identification of isoenzyme C as the principal carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979 Aug;18(8):867–70.
 30. Gabelt BT, Kaufman PL. Aqueous humor hydrodynamics. In: *Adler's Physiology of the Eye*, 9th ed. Hart WM, Ed. 2003. (St. Louis, MO: Mosby).
 31. Riley MV, Kishida K. ATPases of ciliary epithelium: cellular and subcellular distribution and probable role in secretion of aqueous humor. *Exp Eye Res*. 1986 Jun;42(6):559–68.
 32. Civan MM, Macknight ADC. The ins and outs of aqueous humour secretion. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):625–31.
 33. Tamai K, Majima A, Yan C. Effects of local hypothermia on uveal blood flow and postoperative inflammation in vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol*. 1995;39(1):43–8.
 34. Suyugul N, Oguz V. Clinical and experimental study of dynamics of the aqueous humor in states of metabolic acidosis and alkalosis. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1985 Mar;85(3):323–4.
 35. Krupin T, Bass J, Oestrich C, Podos SM, Becker B. The effect of hyperthermia on aqueous humor dynamics in rabbits. *Am J Ophthalmol*. 1977 Apr;83(4):561–4.
 36. Becker B. The decline in aqueous secretion and outflow facility with age. *Am J Ophthalmol*. 1958 Nov;46(5 Part 1):731–6.
 37. Brubaker RF. Clinical measurements of aqueous dynamics: implication for addressing glaucoma. In: *The eye's aqueous humor from secretion to glaucoma*. Civan MM, Ed. 1998. (New York: Academic Press).
 38. Sit AJ, Nau CB, McLaren JW, Johnson DH, Hodge D. Circadian Variation of Aqueous Dynamics in Young Healthy Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Apr;49(4):1473–9.
 39. Brubaker RF. Measurement of aqueous flow by fluorophotometry. In: *The Glaucomas*. Ritch R, Shields MB, Krupin T, Ed. 1989. p. 337–44. (St. Louis: Mosby).
 40. Beneyto Martin P, Fernández Vila PC, Pérez Martínez TM, Aliseda Pérez D. A fluorophotometric study on the aqueous humor dynamics in primary open angle glaucoma. *Int Ophthalmol*. 1992 Sep;16(4–5):311–4.
 41. Toris CB, Koepsell SA, Yablonski ME, Camras CB. Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *J Glaucoma*. 2002 Jun;11(3):253–8.
 42. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*. 2015 Jan;5(1):439–73.
 43. Reitsamer HA, Kiel JW. Relationship between ciliary blood flow and aqueous production in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Sep;44(9):3967–71.
 44. Bogner B, Runge C, Strohmaier C, Trost A, Tockner B, Kiel JW, et al. The effect of vasopressin on ciliary blood flow and aqueous flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jan 21;55(1):396–403.
 45. Shim MS, Kim K-Y, Ju W-K. Role of cyclic AMP in the eye with glaucoma. *BMB Rep*. 2017 Feb 28;50(2):60–70.
 46. Lee DA, Brubaker RF. Effect of phenylephrine on aqueous humor flow. *Curr Eye Res*. 1982 1983;2(2):89–92.
 47. Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. *Surv Ophthalmol*. 1996 Nov;41 Suppl 1:S9-18.

48. Jumblatt JE. Innervation and Pharmacology of the Iris and Ciliary Body. In: Nervous Control of the Eye. Burnstock G, Sillito AM, editors. 2000. p. 1–40. (Amsterdam: Harwood Academic).
49. Gabelt B, Kaufman PL. Production and Flow of Aqueous Humor. In: Adler's Physiology of the Eye : Clinical Application 11th. Levin LA, Kaufman PL, editors. 2011. (New York: Elsevier).
50. Topper JE, Brubaker RF. Effects of timolol, epinephrine, and acetazolamide on aqueous flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985 Oct;26(10):1315–9.
51. Maus TL, Young WF, Brubaker RF. Aqueous flow in humans after adrenalectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Jul;35(8):3325–31.
52. Reitsamer HA, Kiel JW. Effects of dopamine on ciliary blood flow, aqueous production, and intraocular pressure in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Aug;43(8):2697–703.
53. Chidlow G, Cupido A, Melena J, Osborne NN. Flesinoxan, a 5-HT_{1A} receptor agonist/alpha 1-adrenoceptor antagonist, lowers intraocular pressure in NZW rabbits. *Curr Eye Res.* 2001 Aug;23(2):144–53.
54. Sharif NA. Serotonin-2 receptor agonists as novel ocular hypotensive agents and their cellular and molecular mechanisms of action. *Curr Drug Targets.* 2010 Aug;11(8):978–93.
55. Furlotti G, Alisi MA, Cazzolla N, Ceccacci F, Garrone B, Gasperi T, et al. Targeting Serotonin 2A and Adrenergic α 1 Receptors for Ocular Antihypertensive Agents: Discovery of 3,4-Dihydropyrazino[1,2-b]indazol-1(2H)-one Derivatives. *ChemMedChem.* 2018 Jun 6;
56. Rauz S, Cheung CMG, Wood PJ, Coca-Prados M, Walker EA, Murray PI, et al. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 lowers intraocular pressure in patients with ocular hypertension. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2003 Jul;96(7):481–90.
57. Rauz S, Walker EA, Murray PI, Stewart PM. Expression and distribution of the serum and glucocorticoid regulated kinase and the epithelial sodium channel subunits in the human cornea. *Exp Eye Res.* 2003 Jul;77(1):101–8.
58. Rauz S, Walker EA, Hughes SV, Coca-Prados M, Hewison M, Murray PI, et al. Serum- and glucocorticoid-regulated kinase isoform-1 and epithelial sodium channel subunits in human ocular ciliary epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Apr;44(4):1643–51.
59. Rauz S, Walker EA, Shackleton CHL, Hewison M, Murray PI, Stewart PM. Expression and Putative Role of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Isozymes within the Human Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Aug 1;42(9):2037–42.
60. Schwab D, Sturm C, Portron A, Fuerst-Recktenwald S, Hainzl D, Jordan P, et al. Oral administration of the 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase type 1 inhibitor RO5093151 to patients with glaucoma: an adaptive, randomised, placebo-controlled clinical study. *BMJ Open Ophthalmol.* 2017;1(1):e000063.
61. Cole DF. Ocular Fluids. In: The Eye - Vegetative physiology and biochemistry. Davson H, Ed. 1984. (Orlando: Academic Press).
62. Becker B. Vanadate and aqueous humor dynamics. Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980 Oct;19(10):1156–65.
63. Chien FY, Wang R-F, Mittag TW, Podos SM. Effect of WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, on aqueous humor dynamics in monkeys. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2003 Jan;121(1):87–90.
64. Green K, Roth M. Ocular effects of topical administration of delta 9-tetrahydrocannabinol in man. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1982 Feb;100(2):265–7.
65. Adelli GR, Bhagav P, Taskar P, Hingorani T, Pettaway S, Gul W, et al. Development of a Δ 9-Tetrahydrocannabinol Amino Acid-Dicarboxylate Prodrug With Improved Ocular Bioavailability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 01;58(4):2167–79.
66. Heys JJ, Barocas VH. A Boussinesq Model of Natural Convection in the Human Eye and the Formation of Krukenberg's Spindle. *Ann Biomed Eng.* 2002 Mar;30(3):392–401.
67. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol.* 1999 Apr;127(4):407–12.
68. Fine BS. Structure of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1966 Oct;70(5):777–90.

69. Grant WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1963 Jun;69:783–801.
70. Mäepea O, Bill A. Pressures in the juxtacanalicular tissue and Schlemm's canal in monkeys. *Exp Eye Res.* 1992 Jun;54(6):879–83.
71. Grant WM. Further studies on facility of flow through the trabecular meshwork. *AMA Arch Ophthalmol.* 1958 Oct;60(4 Part 1):523–33.
72. Johnstone MA, Grant WG. Pressure-dependent changes in structures of the aqueous outflow system of human and monkey eyes. *Am J Ophthalmol.* 1973 Mar;75(3):365–83.
73. Mäepea O, Bill A. The pressures in the episcleral veins, Schlemm's canal and the trabecular meshwork in monkeys: Effects of changes in intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 1989 Oct 1;49(4):645–63.
74. Ethier CR, Kamm RD, Palaszewski BA, Johnson MC, Richardson TM. Calculations of flow resistance in the juxtacanalicular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986 Dec;27(12):1741–50.
75. Boldea RC, Roy S, Mermoud A. Ageing of Schlemm's canal in nonglaucomatous subjects. *Int Ophthalmol.* 2001;24(2):67–77.
76. Grierson I, Lee WR. Pressure effects on flow channels in the lining endothelium of Schlemm's canal. A quantitative study by transmission electron microscopy. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1978 Dec;56(6):935–52.
77. Ascher KW. Veins of the aqueous humor in glaucoma. *Boll Ocul.* 1954 Mar;33(3):129–44.
78. Rohen JW, Lütjen E, Bány E. The relation between the ciliary muscle and the trabecular meshwork and its importance for the effect of miotics on aqueous outflow resistance. A study in two contrasting monkey species, *Macaca irus* and *Cercopithecus aethiops*. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1967;172(1):23–47.
79. Bány EH. The mode of action of miotics on outflow resistance. A study of pilocarpine in the vervet monkey *Cercopithecus ethiops*. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1966;86:539–78.
80. Kaufman PL, Gabelt BT. Cholinergic mechanisms and aqueous humor dynamics. In: *Pharmacology of glaucoma.* Drance SM et al. (eds). p. 1992. (Baltimore, Williams & Wilkins).
81. Bány E, Christensen RE. Cycloplegia and outflow resistance in normal human and monkey eyes and in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1967 Jun;77(6):757–60.
82. Azevedo H, Ciarniello MG, Rosignoli MT, Dionisio P, Cunha-Vaz J. Effects of ibopamine eye drops on intraocular pressure and aqueous humor flow in healthy volunteers and patients with open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2003 May;13(4):370–6.
83. Johnson DH, Bradley JM, Acott TS. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990 Dec;31(12):2568–71.
84. Underwood JL, Murphy CG, Chen J, Franse-Carman L, Wood I, Epstein DL, et al. Glucocorticoids regulate transendothelial fluid flow resistance and formation of intercellular junctions. *Am J Physiol.* 1999 Aug;277(2 Pt 1):C330-342.
85. Lin C-W, Sherman B, Moore LA, Laethem CL, Lu D-W, Pattabiraman PP, et al. Discovery and Preclinical Development of Netarsudil, a Novel Ocular Hypotensive Agent for the Treatment of Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 2018 Feb;34(1–2):40–51.
86. Hoy SM. Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024%: A Review in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs.* 2018 May;78(7):773–80.
87. Sugar HS. Experimental Trabeculectomy in Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1961 Apr 1;51(4):623–7.
88. Hamanaka T, Kasahara K, Takemura T. Histopathology of the trabecular meshwork and Schlemm's canal in primary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Nov 17;52(12):8849–61.
89. Tawara A, Inomata H. Developmental immaturity of the trabecular meshwork in juvenile glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1984 Jul 15;98(1):82–97.
90. Alvarado J, Murphy C, Polansky J, Juster R. Age-related changes in trabecular meshwork cellularity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981 Nov;21(5):714–27.

91. Rohen JW, Lütjen E. [On the age-dependent changes of the trabecular meshwork in the human eye]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1968;175(4):285–307.
92. McMenamin PG, Lee WR, Aitken DA. Age-related changes in the human outflow apparatus. *Ophthalmology*. 1986 Feb;93(2):194–209.
93. Bovee CE, Pasquale LR. Evolving Surgical Interventions in the Treatment of Glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(1):91–5.
94. Gulati V, Fan S, Gardner BJ, Havens SJ, Schaaf MT, Neely DG, et al. Mechanism of Action of Selective Laser Trabeculoplasty and Predictors of Response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 01;58(3):1462–8.
95. Townsend DJ, Brubaker RF. Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 Mar;19(3):256–66.
96. Toris CB, Tafoya ME, Camras CB, Yablonski ME. Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology*. 1995 Mar;102(3):456–61.
97. Bill A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes. *Invest Ophthalmol*. 1965 Oct;4(5):911–9.
98. Alm A, Nilsson SFE. Uveoscleral outflow--a review. *Exp Eye Res*. 2009 Apr;88(4):760–8.
99. Bill A. Effects of atropine and pilocarpine on aqueous humour dynamics in cynomolgus monkeys (*Macaca irus*). *Exp Eye Res*. 1967 Apr;6(2):120–5.
100. Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol*. 2002 Aug;47 Suppl 1:S53–64.
101. Crawford K, Kaufman PL. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2 alpha-induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of Uveoscleral outflow by prostaglandin F2 alpha. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1987 Aug;105(8):1112–6.
102. Tamm ER, Flügel C, Stefani FH, Lütjen-Drecoll E. Nerve endings with structural characteristics of mechanoreceptors in the human scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Mar;35(3):1157–66.
103. Tamm S, Tamm E, Rohen JW. Age-related changes of the human ciliary muscle. A quantitative morphometric study. *Mech Ageing Dev*. 1992 Feb;62(2):209–21.
104. Poyer JF, Gabelt B, Kaufman PL. The effect of topical PGF2 alpha on uveoscleral outflow and outflow facility in the rabbit eye. *Exp Eye Res*. 1992 Feb;54(2):277–83.
105. Gabelt BT, Kaufman PL. Prostaglandin F2 alpha increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res*. 1989 Sep;49(3):389–402.
106. Lütjen-Drecoll E, Tamm E. Morphological study of the anterior segment of cynomolgus monkey eyes following treatment with prostaglandin F2 alpha. *Exp Eye Res*. 1988 Nov;47(5):761–9.
107. Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Weinreb RN. Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol*. 1997 Feb;41 Suppl 2:S53–59.
108. Diestelhorst M, Krieglstein GK, Lusky M, Nagasubramanian S. Clinical dose-regimen studies with latanoprost, a new ocular hypotensive PGF2 α analogue. *Surv Ophthalmol*. 1997;41:S77–S81.
109. Lindén C, Alm A. Latanoprost twice daily is less effective than once daily: indication of receptor subsensitivity? *Curr Eye Res*. 1998 Jun;17(6):567–72.
110. Raviola G, Butler JM. Unidirectional transport mechanism of horseradish peroxidase in the vessels of the iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984 Jul;25(7):827–36.
111. Imbert A. Theories ophthalmotonometres. *Arch Ophthalmol*. 1885;5:358–63.
112. Maklakoff. L'ophthalmotonométrie. *Arch Ophthalmol Paris*. 1885;5:159–65.
113. Fick A. Ueber Messung des Druckes im Auge. *Arch Für Gesamte Physiol Menschen Tiere*. 1888 Dec 1;42(1):86–90.
114. Goldmann H, Schmidt T. [Applanation tonometry]. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 1957 Oct;134(4):221–42.
115. Tonnu P-A, Ho T, Newson T, El Sheikh A, Sharma K, White E, et al. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jul;89(7):851–4.

116. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. *Br J Ophthalmol*. 1965 Nov;49(11):591–3.
117. Draeger J. [A new hand applanation tonometer for application on recumbent and sitting patients]. *Ber Uber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*. 1966;67:391–3.
118. Arora R, Bellamy H, Austin M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:605–10.
119. Cook JA, Botello AP, Elders A, Fathi Ali A, Azuara-Blanco A, Fraser C, et al. Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1552–7.
120. Domke N, Hager A, Wiegand W. [Intraocular pressure and corneal thickness. A comparison between non-contact tonometry and applanation tonometry]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2006 Jul;103(7):583–7.
121. Bresson-Dumont H, Lehoux A, Kponoume C, Santiago P-Y. La tonométrie à air est-elle encore fiable ? : Relations entre la pachymétrie et la PIO mesurée au tonomètre de Goldmann, et au tonomètre non contact. *J Fr Ophtalmol*. 2007 May 1;30(5, Part 2):66–71.
122. Yücel AA, Stürmer J, Gloor B. [Comparison of tonometry with the Keeler air puff non-contact tonometer “Pulsair” and the Goldmann applanation tonometer]. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd*. 1990 Nov 1;197:329–34.
123. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):156–62.
124. 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*. 2008 Aug;17(5):361–5.
125. Kaushik S, Pandav SS. Ocular Response Analyzer. *J Curr Glaucoma Pract*. 2012;6(1):17–9.
126. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KCY, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Aug;49(8):3262–8.
127. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):868–75.
128. Chen M, Kueny L, Schwartz AL. The role of corneal hysteresis during the evaluation of patients with possible normal-tension glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2018;12:555–9.
129. Aoki S, Murata H, Nakakura S, Nakao Y, Matsuura M, Kiuchi Y, et al. Correlation between elastic energy stored in an eye and visual field progression in glaucoma. *PloS One*. 2018;13(9):e0204451.
130. Schweitzer JA, Ervin M, Berdahl JP. Assessment of corneal hysteresis measured by the ocular response analyzer as a screening tool in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2018;12:1809–13.
131. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, et al. A New Tonometer—The Corvis ST Tonometer: Clinical Comparison with Noncontact and Goldmann Applanation Tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 1;54(1):659–65.
132. Eliasy A, Chen K-J, Vinciguerra R, Maklad O, Vinciguerra P, Ambrósio R, et al. Ex-vivo experimental validation of biomechanically-corrected intraocular pressure measurements on human eyes using the CorVis ST. *Exp Eye Res*. 2018 Jun 15;175:98–102.
133. Lopes BT, Roberts CJ, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Reisdorf S, et al. Repeatability and Reproducibility of Intraocular Pressure and Dynamic Corneal Response Parameters Assessed by the Corvis ST. *J Ophthalmol*. 2017;2017:8515742.
134. Schiötz H. TONOMETRY. *Br J Ophthalmol*. 1925 Apr;9(4):145–53.
135. Stevens S. How to measure intraocular pressure: Schiötz tonometry. *Community Eye Health*. 2008;21(66):34.
136. The incidence of Schiötz-applanation disparity. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1967 Mar;77(3):305–8.
137. Mackay RS, Marg E. Fast, automatic, electronic tonometers based on an exact theory. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1959;37:495–507.
138. De Moraes CGV, Prata TS, Liebmann J, Ritch R. Modalities of Tonometry and their Accuracy

- with Respect to Corneal Thickness and Irregularities. *J Optom.* 2008;1(2):43–9.
139. Scibilia GD, Ehlers WH, Donshik PC. The effects of therapeutic contact lenses on intraocular pressure measurement. *CLAO J Off Publ Contact Lens Assoc Ophthalmol Inc.* 1996 Oct;22(4):262–5.
140. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Brusini P. Comparisons between Pascal dynamic contour tonometry, the TonoPen, and Goldmann applanation tonometry in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007 May;85(3):272–9.
141. Kao SF, Lichter PR, Bergstrom TJ, Rowe S, Musch DC. Clinical comparison of the Oculab TonoPen to the Goldmann applanation tonometer. *Ophthalmology.* 1987 Dec;94(12):1541–4.
142. Altinkaynak H, Kocasarac C, Dundar H, Sayin N, Kara N, Bozkurt E, et al. Which tonometry in eyes with keratoconus? *Eye Lond Engl.* 2016 Mar;30(3):431–7.
143. Langham ME, McCarthy E. A rapid pneumatic applanation tonometer. Comparative findings and evaluation. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1968 Apr;79(4):389–99.
144. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989;191:9–13.
145. Asejczyk-Widlicka M, Krzyzanowska-Berkowska P, Sander BP, Iskander DR. Age-Related Changes in Ocular Blood Velocity in Suspects with Glaucomatous Optic Disc Appearance. Comparison with Healthy Subjects and Glaucoma Patients. *PloS One.* 2015;10(7):e0134357.
146. Langham ME, Leydecker W, Krieglstein G, Waller W. Pneumatographic studies on normal and glaucomatous eyes. *Adv Ophthalmol Fortschritte Augenheilkd Progres En Ophtalmol.* 1976;32:108–33.
147. Kontiola A. A new electromechanical method for measuring intraocular pressure. *Doc Ophthalmol.* 1997 Sep 1;93(3):265–76.
148. Nakakura S. Icare rebound tonometers: review of their characteristics and ease of use. *Clin Ophthalmol.* 2018 Jul;Volume 12:1245–53.
149. Kontiola A, Puska P. Measuring intraocular pressure with the Pulsair 3000 and Rebound tonometers in elderly patients without an anesthetic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004 Jan 1;242(1):3–7.
150. Mudie LI, LaBarre S, Varadaraj V, Karakus S, Onnela J, Munoz B, et al. The Icare HOME (TA022) Study. *Ophthalmology.* 2016 Aug;123(8):1675–84.
151. Takagi D, Sawada A, Yamamoto T. Evaluation of a New Rebound Self-tonometer, Icare HOME: Comparison With Goldmann Applanation Tonometer. *J Glaucoma.* 2017 Jul;26(7):613.
152. Baum J, Chaturvedi N, Netland PA, Dreyer EB. Assessment of intraocular pressure by palpation. *Am J Ophthalmol.* 1995 May;119(5):650–1.
153. Alvarez TL, Gollance SA, Thomas GA, Greene RJ, Marchetto PM, Moore EJ, et al. The Proview phosphene tonometer fails to measure ocular pressure accurately in clinical practice. *Ophthalmology.* 2004 Jun;111(6):1077–85.
154. Nesterov AP, Illarionova AR, Obruch BV. [A new TGDts-01 DIATON transpalpebral tonometer]. *Vestn Oftalmol.* 2007 Feb;123(1):42–4.
155. Wisse RP, Peeters N, Imhof SM, van der Lelij A. Comparison of Diaton transpalpebral tonometer with applanation tonometry in keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(3):395–8.
156. Stamper RL. A History of Intraocular Pressure and Its Measurement: *Optom Vis Sci.* 2011 Jan;88(1):E16–28.
157. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YCA. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma.* 2005 Oct;14(5):344–50.
158. Boehm AG, Weber A, Pillunat LE, Koch R, Spoerl E. Dynamic contour tonometry in comparison to intracameral IOP measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jun;49(6):2472–7.
159. Kniestedt C, Kanngiesser HE. [Dynamic contour tonometry]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* 2006 Aug;103(8):713–21; quiz 722–3.
160. Andreanos K, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Diagourtas A, Kotoulas A, Dimitrakas P, et al. Comparison of Goldmann applanation tonometry and Pascal dynamic contour tonometry in relation to central corneal thickness and corneal curvature. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2016;10:2477–84.
161. Shemesh G, Soiberman U, Kurtz S. Intraocular pressure measurements with Goldmann

- applanation tonometry and dynamic contour tonometry in eyes after IntraLASIK or LASEK. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2012;6:1967–70.
162. Papastergiou GI, Kozobolis V, Siganos DS. Effect of recipient corneal pathology on Pascal tonometer and Goldmann tonometer readings in eyes after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Feb;20(1):29–34.
163. Wang AS, Alencar LM, Weinreb RN, Tafreshi A, Deokule S, Vizzeri G, et al. Repeatability and reproducibility of Goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response analyzer tonometry. *J Glaucoma*. 2013 Feb;22(2):127–32.
164. Bochmann F, Kaufmann C, Thiel M. Dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry: Challenging the gold standard. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010 Dec 1;5:743–9.
165. Maurice DM. A recording tonometer. *Br J Ophthalmol*. 1958 Jun;42(6):321–35.
166. Leonardi M, Leuenberger P, Bertrand D, Bertsch A, Renaud P. First steps toward noninvasive intraocular pressure monitoring with a sensing contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Sep;45(9):3113–7.
167. Mansouri K, Shaarawy T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2011 May;95(5):627–9.
168. Greene ME, Gilman BG. Intraocular Pressure Measurement with Instrumented Contact Lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1974 Apr 1;13(4):299–302.
169. Tittel PG, Richards RD. Distensibility Measurements of the Rabbit Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1971 Oct 1;10(10):800–9.
170. Mansouri K, Weinreb RN, Liu JHK. Efficacy of a contact lens sensor for monitoring 24-h intraocular pressure related patterns. *PloS One*. 2015;10(5):e0125530.
171. 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*. 2014 Jan;23(1):e6–12.
172. 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*. 2012 Dec;130(12):1534–9.
173. Pajic B, Pajic-Eggspuchler B, Haefliger I. Continuous IOP fluctuation recording in normal tension glaucoma patients. *Curr Eye Res*. 2011 Dec;36(12):1129–38.
174. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 01;57(6):2533–42.
175. 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)*. 2014 Dec;93(27):e238.
176. 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 Nov;23(8):e138–143.
177. Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, Fasanella V, Motolese I, Pedrotti E, et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015 Feb;93(1):e14–21.
178. Tojo N, Hayashi A, Otsuka M, Miyakoshi A. Fluctuations of the Intraocular Pressure in Pseudoexfoliation Syndrome and Normal Eyes Measured by a Contact Lens Sensor. *J Glaucoma*. 2016;25(5):e463–468.
179. Tan S, Yu M, Baig N, Chan PP, Tang FY, Tham CC. Circadian Intraocular Pressure Fluctuation and Disease Progression in Primary Angle Closure Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jul;56(8):4994–5005.
180. 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*. 2016 Apr;123(4):744–53.

181. Martin KR, Mansouri K, Weinreb RN, Wasilewicz R, Gisler C, Hennebert J, et al. Use of Machine Learning on Contact Lens Sensor-Derived Parameters for the Diagnosis of Primary Open-angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2018 Oct;194:46–53.
182. 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 May;22(4):311–6.
183. Bello SA, Malavade S, Passaglia CL. Development of a Smart Pump for Monitoring and Controlling Intraocular Pressure. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(4):990–1002.
184. Mariacher S, Ebner M, Januschowski K, Hurst J, Schnichels S, Szurman P. Investigation of a novel implantable suprachoroidal pressure transducer for telemetric intraocular pressure monitoring. *Exp Eye Res*. 2016;151:54–60.
185. Koutsonas A, Walter P, Roessler G, Plange N. Implantation of a novel telemetric intraocular pressure sensor in patients with glaucoma (ARGOS study): 1-year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 22;56(2):1063–9.
186. Koutsonas A, Walter P, Roessler G, Plange N. Long-term follow-up after implantation of a telemetric intraocular pressure sensor in patients with glaucoma: a safety report. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2018 Jul;46(5):473–9.
187. Bello SA, Malavade S, Passaglia CL. Development of a Smart Pump for Monitoring and Controlling Intraocular Pressure. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(4):990–1002.
188. Malihi M, Sit AJ. Effect of head and body position on intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):987–91.
189. Talty P, O'Brien PD. Does extended wear of a tight necktie cause raised intraocular pressure? *J Glaucoma*. 2005 Dec;14(6):508–10.
190. Castejon H, Chiquet C, Savy O, Baguet J-P, Khayi H, Tamisier R, et al. Effect of acute increase in blood pressure on intraocular pressure in pigs and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Mar;51(3):1599–605.
191. Chan MPY, Grossi CM, Khawaja AP, Yip JLY, Khaw K-T, Patel PJ, et al. Associations with Intraocular Pressure in a Large Cohort: Results from the UK Biobank. *Ophthalmology*. 2016 Apr;123(4):771–82.
192. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, Thiel MA. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2006 Aug;124(8):1104–8.
193. Harris A, Werne A, Cantor LB. Vascular abnormalities in glaucoma: from population-based studies to the clinic? *Am J Ophthalmol*. 2008 Apr;145(4):595–7.
194. Jin Y, Wang X, Zhang L, Jonas JB, Aung T, Schmetterer L, et al. Modeling the Origin of the Ocular Pulse and Its Impact on the Optic Nerve Head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Aug 1;59(10):3997–4010.
195. Lee NY, Jung Y, Han K, Park CK. Fluctuation in systolic blood pressure is a major systemic risk factor for development of primary open-angle glaucoma. *Sci Rep*. 2017 06;7:43734.
196. Spaniol K, Schöppner M, Eter N, Prokosch-Willing V. [Diurnal Fluctuations of Intraocular Pressure, Blood Pressure, and Ocular Perfusion Pressure in Glaucoma Patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2015 Jun;232(6):773–8.
197. Nakazawa T. Ocular Blood Flow and Influencing Factors for Glaucoma. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*. 2016 Feb;5(1):38–44.
198. Vulsteke C, Stalmans I, Fieuws S, Zeyen T. Correlation between ocular pulse amplitude measured by dynamic contour tonometer and visual field defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2008 Apr;246(4):559–65.
199. Chen W, Chen L, Chen Z, Xiang Y, Liu S, Zhang H, et al. Influence of the Water-Drinking Test on Intraocular Pressure, Schlemm's Canal, and Autonomic Nervous System Activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jul 2;59(8):3232–8.
200. Norskov K. The water provocative test. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1967;45(1):57–67.
201. Jiwani AZ, Rhee DJ, Brauner SC, Gardiner MF, Chen TC, Shen LQ, et al. Effects of caffeinated coffee consumption on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude: a randomized controlled trial. *Eye Lond Engl*. 2012 Aug;26(8):1122–30.

202. Armaly MF, Rubin ML. Accommodation and applanation tonometry. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1961 Mar;65:415–23.
203. Yan L, Huibin L, Xuemin L. Accommodation-induced intraocular pressure changes in progressing myopes and emmetropes. *Eye Lond Engl*. 2014 Nov;28(11):1334–40.
204. Liu Y, Lv H, Jiang X, Hu X, Zhang M, Li X. Intraocular Pressure Changes during Accommodation in Progressing Myopes, Stable Myopes and Emmetropes. *PloS One*. 2015;10(10):e0141839.
205. Gloster J, Poinosawmy D. Changes in intraocular pressure during and after the dark-room test. *Br J Ophthalmol*. 1973 Mar;57(3):170–8.
206. Kim JM, Park KH, Han SY, Kim KS, Kim DM, Kim TW, et al. Changes in intraocular pressure after pharmacologic pupil dilation. *BMC Ophthalmol*. 2012 Sep 27;12:53.
207. Jamal KN, Gürses-Ozden R, Liebmann JM, Ritch R. Attempted eyelid closure affects intraocular pressure measurement in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):186–9.
208. Chiquet C, Custaud M-A, Le Traon AP, Millet C, Gharib C, Denis P. Changes in intraocular pressure during prolonged (7-day) head-down tilt bedrest. *J Glaucoma*. 2003 Jun;12(3):204–8.
209. Malihi M, Sit AJ. Effect of head and body position on intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):987–91.
210. Kirstein EM, Elsheikh A, Guvant P. Tonometry—past, present and future. In: *Glaucoma-Current Clinical and Research Aspects*. InTech; 2011.
211. Hamard P. [What to do if the intraocular pressure measurement does not appear reliable]. *J Fr Ophtalmol*. 2010 Apr;33(4):279–84.
212. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res*. 2007 Jan;32(1):11–9.
213. Davey PG, Elsheikh A, Garway-Heath DF. Clinical evaluation of multiparameter correction equations for Goldmann applanation tonometry. *Eye Lond Engl*. 2013 May;27(5):621–9.
214. Clayson K, Pan X, Pavlatos E, Short R, Morris H, Hart RT, et al. Corneoscleral stiffening increases IOP spike magnitudes during rapid microvolumetric change in the eye. *Exp Eye Res*. 2017;165:29–34.
215. Zimmermann M, Pitz S, Schmidtman I, Pfeiffer N, Wasielica-Poslednik J. Tonographic Effect of Ocular Response Analyzer in Comparison to Goldmann Applanation Tonometry. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 Jan 9;12(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5221819/>
216. Choudhari NS, Moorthy KP, Tungikar VB, Kumar M, George R, Rao HL, et al. Rectifying calibration error of Goldmann applanation tonometer is easy! *Indian J Ophthalmol*. 2014 Nov;62(11):1082–5.
217. Sandhu SS, Chattopadhyay S, Birch MK, Ray-Chaudhuri N. Frequency of goldmann applanation tonometer calibration error checks. *J Glaucoma*. 2005 Jun;14(3):215–8.
218. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol*. 1980 Dec;25(3):123–9.
219. Baisakhiya S, Singh S, Manjhi P. Correlation between Age, Gender, Waist-Hip Ratio and Intra Ocular Pressure in Adult North Indian Population. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2016 Dec;10(12):CC05–8.
220. Dewundara SS, Wiggs JL, Sullivan DA, Pasquale LR. Is Estrogen a Therapeutic Target for Glaucoma? *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1–2):140–6.
221. Kang JH, Rosner BA, Wiggs JL, Pasquale LR. Sex hormone levels and risk of primary open-angle glaucoma in postmenopausal women. *Menopause N Y N*. 2018 May 21;
222. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003 Jun;48(3):295–313.
223. Wang D, Huang W, Li Y, Zheng Y, Foster PJ, Congdon N, et al. Intraocular pressure, central corneal thickness, and glaucoma in chinese adults: the liwan eye study. *Am J Ophthalmol*. 2011 Sep;152(3):454-462.e1.
224. Chua J, Tham YC, Liao J, Zheng Y, Aung T, Wong TY, et al. Ethnic differences of intraocular pressure and central corneal thickness: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases study. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):2013–22.

225. Belovay GW, Goldberg I. The thick and thin of the central corneal thickness in glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2018 May;32(5):915–23.
226. MacGregor S, Ong J-S, An J, Han X, Zhou T, Siggs OM, et al. Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. *Nat Genet*. 2018 Aug;50(8):1067–71.
227. Sanfilippo PG, Hewitt AW, Hammond CJ, Mackey DA. The heritability of ocular traits. *Surv Ophthalmol*. 2010 Dec;55(6):561–83.
228. Teikari JM. Genetic factors in open-angle (simple and capsular) glaucoma. A population-based twin study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987 Dec;65(6):715–20.
229. Blumenthal M, Blumenthal R, Peritz E, Best M. Seasonal variation in intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 1970 Apr;69(4):608–10.
230. Gardiner SK, Demirel S, Gordon MO, Kass MA, Ocular Hypertension Treatment Study Group. Seasonal changes in visual field sensitivity and intraocular pressure in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):724–30.
231. Shapiro A, Shoenfeld Y, Konikoff F, Udassin R, Shapiro Y. The relationship between body temperature and intraocular pressure. *Ann Ophthalmol*. 1981 Feb;13(2):159–61.
232. Han X, Yang T, Zhang J, Yu S, Guo X, Yan W, et al. Longitudinal changes in intraocular pressure and association with systemic factors and refractive error: Lingtou Eye Cohort Study. *BMJ Open*. 2018 14;8(2):e019416.
233. Han X, Zhao H, Wu C, Liu C, Yan W, Hu Y, et al. Ten-year changes of intraocular pressure in adults: the Liwan Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2018 Aug 8;
234. Sedaghat M-R, Heravian J, Askarizadeh F, Jabbarvand M, Nematy M, Rakhshandadi T, et al. Investigation of the effects of Islamic fasting on ocular parameters. *J Curr Ophthalmol*. 2017 Dec;29(4):287–92.
235. Esfahani MA, Gharipour M, Fesharakinia H. Changes in intraocular pressure after exercise test. *Oman J Ophthalmol*. 2017 Apr;10(1):17–20.
236. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, Van Buskirk EM. Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1991 Aug;109(8):1096–8.
237. Lin S-C, Wang SY, Pasquale LR, Singh K, Lin SC. The relation between exercise and glaucoma in a South Korean population-based sample. *PloS One*. 2017;12(2):e0171441.
238. Williams PT. Relationship of incident glaucoma versus physical activity and fitness in male runners. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Aug;41(8):1566–72.
239. Ong SR, Crowston JG, Loprinzi PD, Ramulu PY. Physical activity, visual impairment, and eye disease. *Eye Lond Engl*. 2018 Aug;32(8):1296–303.
240. Baskaran M, Raman K, Ramani KK, Roy J, Vijaya L, Badrinath SS. Intraocular pressure changes and ocular biometry during Sirsasana (headstand posture) in yoga practitioners. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1327–32.
241. de Crom RMPC, Webers CAB, van Kooten-Noordzij MAW, Michiels AC, Schouten JSAG, Berendschot TTJM, et al. Intraocular Pressure Fluctuations and 24-Hour Continuous Monitoring for Glaucoma Risk in Wind Instrument Players. *J Glaucoma*. 2017 Oct;26(10):923–8.
242. Li F, Gao K, Li X, Chen S, Huang W, Zhang X. Anterior but not posterior choroid changed before and during Valsalva manoeuvre in healthy Chinese: a UBM and SS-OCT study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1714–9.
243. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ. Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology*. 2000 Jan;107(1):127–33.
244. Lin S-C, Zheng CX, Waisbourd M, Molineaux J, Zeng L, Zhan T, et al. Visual Field Changes in Professional Wind versus Non-wind Musical Instrument Players in the Philadelphia Orchestra. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018 Sep;13(3):224–30.
245. Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, Ronda JM, Sánchez R, Ríos CD, et al. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*. 1986 Aug 8;233(4764):667–71.

246. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1070–3.
247. Baver SB, Pickard GE, Sollars PJ, Pickard GE. Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus. *Eur J Neurosci*. 2008 Apr;27(7):1763–70.
248. Gradisar M, Wolfson AR, Harvey AG, Hale L, Rosenberg R, Czeisler CA. The sleep and technology use of Americans: findings from the National Sleep Foundation’s 2011 Sleep in America poll. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2013 Dec 15;9(12):1291–9.
249. Foster RG. Shedding light on the biological clock. *Neuron*. 1998 May;20(5):829–32.
250. Ostrin LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure. *Clin Exp Optom*. 2018 Aug 3;
251. Tosini G, Pozdeyev N, Sakamoto K, Iuvone PM. The circadian clock system in the mammalian retina. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. 2008 Jul;30(7):624–33.
252. Cahill GM, Besharse JC. Light-sensitive melatonin synthesis by *Xenopus* photoreceptors after destruction of the inner retina. *Vis Neurosci*. 1992 May;8(5):487–90.
253. Martin XD, Malina HZ, Brennan MC, Hendrickson PH, Lichter PR. The ciliary body--the third organ found to synthesize indoleamines in humans. *Eur J Ophthalmol*. 1992 Jun;2(2):67–72.
254. Iuvone PM, Tosini G, Pozdeyev N, Haque R, Klein DC, Chaurasia SS. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Jul;24(4):433–56.
255. Alkozi HA, Wang X, Perez de Lara MJ, Pintor J. Presence of melanopsin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Exp Eye Res*. 2017;154:168–76.
256. Alarma-Estrany P, Pintor J. Melatonin receptors in the eye: location, second messengers and role in ocular physiology. *Pharmacol Ther*. 2007 Mar;113(3):507–22.
257. Nickla DL. Ocular diurnal rhythms and eye growth regulation: where we are 50 years after Lauber. *Exp Eye Res*. 2013 Sep;114:25–34.
258. Huete-Toral F, Crooke A, Martínez-Águila A, Pintor J. Melatonin receptors trigger cAMP production and inhibit chloride movements in nonpigmented ciliary epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Jan;352(1):119–28.
259. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg*. 2009 Apr;108(4):1146–51.
260. Alkozi H, Sánchez-Naves J, de Lara MJ, Carracedo G, Fonseca B, Martínez-Aguila A, et al. Elevated intraocular pressure increases melatonin levels in the aqueous humour. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2017 May;95(3):e185–9.
261. Koskela T, Brubaker RF. The nocturnal suppression of aqueous humor flow in humans is not blocked by bright light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Aug;32(9):2504–6.
262. Wildsoet C, Eyeson-Annan M, Brown B, Swann PG, Fletcher T. Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during sleep. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 1993 Oct;13(4):357–65.
263. Ma X-P, Shen M-Y, Shen G-L, Qi Q-R, Sun X-H. Melatonin concentrations in serum of primary glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(8):1337–41.
264. Tosini G, Iuvone M, Boatright JH. Is the melatonin receptor type 1 involved in the pathogenesis of glaucoma? *J Glaucoma*. 2013 Jul;22 Suppl 5:S49-50.
265. Pescosolido N, Gatto V, Stefanucci A, Rusciano D. Oral treatment with the melatonin agonist agomelatine lowers the intraocular pressure of glaucoma patients. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 2015 Mar;35(2):201–5.
266. Martínez-Águila A, Fonseca B, Bergua A, Pintor J. Melatonin analogue agomelatine reduces rabbit’s intraocular pressure in normotensive and hypertensive conditions. *Eur J Pharmacol*. 2013 Feb 15;701(1–3):213–7.
267. 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*. 1992 May;76(5):280–3.

268. Weitzman ED, Henkind P, Leitman M, Hellman L. Correlative 24-hour relationships between intraocular pressure and plasma cortisol in normal subjects and patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1975 Oct;59(10):566–72.
269. Murphy PJ, Campbell SS. Physiology of the circadian system in animals and humans. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 1996 Jan;13(1):2–16.
270. Hull JT, Czeisler CA, Lockley SW. Suppression of Melatonin Secretion in Totally Visually Blind People by Ocular Exposure to White Light: Clinical Characteristics. *Ophthalmology*. 2018 Aug;125(8):1160–71.
271. Quera Salva MA, Hartley S, Léger D, Dauvilliers YA. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in the Totally Blind: Diagnosis and Management. *Front Neurol*. 2017;8:686.
272. Ortuño-Lizarán I, Esquivá G, Beach TG, Serrano GE, Adler CH, Lax P, et al. Degeneration of human photosensitive retinal ganglion cells may explain sleep and circadian rhythms disorders in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 Sep 10;6(1):90.
273. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Carelli V. Retinal Ganglion Cells and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Beyond. *Front Neurol*. 2017;8:162.
274. Takeda N, Maemura K. The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2015 Sep;72(17):3225–34.
275. Brown B, Morris P, Muller C, Brady A, Swann PG. Fluctuations in intra-ocular pressure with sleep: I. Time course of IOP increase after the onset of sleep. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 1988;8(3):246–8.
276. Brown B, Burton P, Mann S, Parisi A. Fluctuations in intra-ocular pressure with sleep: II. Time course of IOP decrease after waking from sleep. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 1988;8(3):249–52.
277. Syam PP, Mavrikakis I, Liu C. Importance of early morning intraocular pressure recording for measurement of diurnal variation of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jul;89(7):926–7.
278. Gautam N, Kaur S, Kaushik S, Raj S, Pandav SS. Postural and diurnal fluctuations in intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2016 Apr;100(4):537–41.
279. Liu JH, Kripke DF, Twa MD, Hoffman RE, Mansberger SL, Rex KM, et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Nov;40(12):2912–7.
280. Saccà SC, Rolando M, Marletta A, Macrí A, Cerqueti P, Ciurlo G. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 1998;212(2):115–9.
281. 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*. 2000 Apr;9(2):134–42.
282. Mottet B, Chiquet C, Aptel F, Noel C, Gronfier C, Buguet A, et al. 24-hour intraocular pressure of young healthy humans in supine position: rhythm and reproducibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec 13;53(13):8186–91.
283. Song YK, Lee C-K, Kim J, Hong S, Kim CY, Seong GJ. Instability of 24-hour intraocular pressure fluctuation in healthy young subjects: a prospective, cross-sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2014 Nov 4;14:127.
284. Chun YS, Park IK, Shin KU, Kim JM. Long-term Reliability of Diurnal Intraocular Pressure Patterns in Healthy Asians. *Korean J Ophthalmol KJO*. 2017 Apr;31(2):132–7.
285. Liu JHK, Sit AJ, Weinreb RN. Variation of 24-hour intraocular pressure in healthy individuals: right eye versus left eye. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1670–5.
286. Tang J, Li N, Deng Y-P, Qiu L-M, Chen X-M. Effect of body position on the pathogenesis of asymmetric primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(1):94–100.
287. 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*. 1998 Dec;39(13):2707–12.
288. Nau CB, Malih M, McLaren JW, Hodge DO, Sit AJ. Circadian variation of aqueous humor dynamics in older healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 15;54(12):7623–9.

289. Liu JHK, Bouligny RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Oct;44(10):4439–42.
290. Quaranta L, Konstas AGP, Rossetti L, Garcia-Feijoo J, O'Brien C, Nasr MB, et al. Untreated 24-h intraocular pressures measured with Goldmann applanation tonometry vs nighttime supine pressures with Perkins applanation tonometry. *Eye Lond Engl.* 2010 Jul;24(7):1252–8.
291. Yeon D-Y, Yoo C, Lee T-E, Park J-H, Kim YY. Effects of head elevation on intraocular pressure in healthy subjects: raising bed head vs using multiple pillows. *Eye Lond Engl.* 2014 Nov;28(11):1328–33.
292. Lazzaro EC, Mallick A, Singh M, Reich I, Elmann S, Stefanov DG, et al. The effect of positional changes on intraocular pressure during sleep in patients with and without glaucoma. *J Glaucoma.* 2014 Jul;23(5):282–7.
293. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. Stages of Sleep. *Neurosci 2nd Ed [Internet].* 2001 [cited 2018 Sep 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10996/>
294. Aptel F, Canaud P, Tamisier R, Pépin J-L, Mottet B, Hubanova R, et al. Relationship Between Nocturnal Intraocular Pressure Variations and Sleep Macrostructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Oct;56(11):6899–905.
295. Noël C, Kabo AM, Romanet JP, Montmayeur A, Buguet A. Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: relation to sleep patterns. *Ophthalmology.* 2001 Jan;108(1):139–44.
296. Cheng J, Xiao M, Xu H, Fang S, Chen X, Kong X, et al. Seasonal changes of 24-hour intraocular pressure rhythm in healthy Shanghai population. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug;95(31):e4453.
297. Tsuchiya S, Buhr ED, Higashide T, Sugiyama K, Van Gelder RN. Light entrainment of the murine intraocular pressure circadian rhythm utilizes non-local mechanisms. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184790.
298. Dalvin LA, Fautsch MP. Analysis of Circadian Rhythm Gene Expression With Reference to Diurnal Pattern of Intraocular Pressure in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Apr;56(4):2657–63.
299. Maeda A, Tsujiya S, Higashide T, Toida K, Todo T, Ueyama T, et al. Circadian intraocular pressure rhythm is generated by clock genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Sep;47(9):4050–2.
300. Dikopf MS, Vajaranant TS, Joslin CE. Systemic Disease and Long-term Intraocular Pressure Mean, Peak, and Variability in Nonglaucomatous Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2018 Sep;193:184–96.
301. Sit AJ, Liu JHK. Pathophysiology of glaucoma and continuous measurements of intraocular pressure. *Mol Cell Biomech MCB.* 2009 Mar;6(1):57–69.
302. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994 Aug;39(1):23–42.
303. 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.* 2002 Jun;120(6):714–20; discussion 829-830.
304. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2081–90.
305. Grødum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Dec;79(6):560–6.
306. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008 Jan;115(1):85–93.
307. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015 Mar;26(2):96–102.
308. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2008 May;115(5):763–8.
309. Costa VP, Harris A, Anderson D, Stodtmeister R, Cremasco F, Kergoat H, et al. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2014 Jun;92(4):e252-266.
310. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension

- glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998 Oct;126(4):487–97.
311. Okumura Y, Yuki K, Tsubota K. Low diastolic blood pressure is associated with the progression of normal-tension glaucoma. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2012;228(1):36–41.
312. Levine RM, Yang A, Brahma V, Martone JF. Management of Blood Pressure in Patients with Glaucoma. *Curr Cardiol Rep.* 2017 19;19(11):109.
313. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Rosenberg LF, Ritch R, Yang JW, et al. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 2005 Mar;112(3):376–85.
314. Zeiter JH, Shin DH, Juzych MS, Jarvi TS, Spoor TC, Zwas F. Visual field defects in patients with normal-tension glaucoma and patients with high-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1992 Dec 15;114(6):758–63.
315. Araie M, Yamagami J, Suziki Y. Visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1993 Dec;100(12):1808–14.
316. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2001 Feb;108(2):247–53.
317. Su W-W, Hsieh S-S, Cheng S-T, Su C-W, Wu W-C, Chen HS-L. Visual Subfield Progression in Glaucoma Subtypes. *J Ophthalmol.* 2018;2018:7864219.
318. Ritch R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1994;3(2):176–7.
319. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology.* 1998 Jun;105(6):951–68.
320. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 2007 Sep 7;317(5843):1397–400.
321. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001 Feb;45(4):265–315.
322. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1975 Apr;79(4):557–66.
323. Liu JHK, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Apr;44(4):1586–90.
324. Mosaed S, Liu JHK, Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2005 Feb;139(2):320–4.
325. Fogagnolo P, Orzalesi N, Ferreras A, Rossetti L. The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 May;50(5):2209–15.
326. Liu JHK, Weinreb RN. Asymmetry of habitual 24-hour intraocular pressure rhythm in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Oct 16;55(11):7398–402.
327. Lin Z, Huang S, Huang P, Li C, Chen Z, Zhong Y. Concordance of 24-h intraocular pressure curve in patients with untreated unilateral primary open-angle glaucoma. *Exp Ther Med.* 2018 Aug;16(2):1461–9.
328. Hara T, Hara T, Tsuru T. Increase of peak intraocular pressure during sleep in reproduced diurnal changes by posture. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2006 Feb;124(2):165–8.
329. Sit AJ, Liu JHK, Weinreb RN. Asymmetry of right versus left intraocular pressures over 24 hours in glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2006 Mar;113(3):425–30.
330. Quaranta L, Konstas AGP, Rossetti L, Garcia-Feijoo J, O'Brien C, Nasr MB, et al. Untreated 24-h intraocular pressures measured with Goldmann applanation tonometry vs nighttime supine pressures with Perkins applanation tonometry. *Eye Lond Engl.* 2010 Jul;24(7):1252–8.
331. 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.* 2011 Oct 3;52(11):7817–21.

332. Cheng J, Kong X, Xiao M, Sun X. Twenty-four-hour pattern of intra-ocular pressure in untreated patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016 Sep;94(6):e460-467.
333. Aptel F, Musson C, Zhou T, Lesoin A, Chiquet C. 24-Hour Intraocular Pressure Rhythm in Patients With Untreated Primary Open Angle Glaucoma and Effects of Selective Laser Trabeculoplasty. *J Glaucoma*. 2017 Mar;26(3):272–7.
334. Xu S, Jiao Q, Cheng Y, Sun J, Lu Q, Zhong Y. Short-Term Reproducibility of Twenty-Four-Hour Intraocular Pressure Curves in Untreated Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *PloS One*. 2015;10(10):e0140206.
335. Kotecha A, Crabb DP, Spratt A, Garway-Heath DF. The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Sep;50(9):4229–36.
336. Gao Y, Wan B, Li P, Zhang Y, Tang X. Short-term reproducibility of intraocular pressure and ocular perfusion pressure measurements in Chinese volunteers and glaucoma patients. *BMC Ophthalmol*. 2016 Aug 18;16:145.
337. Hatanaka M, Babic M, Susanna R. Reproducibility of the mean, fluctuation, and IOP peak in the diurnal tension curve. *J Glaucoma*. 2013 Jul;22(5):390–2.
338. Hatanaka M, Babic M, Susanna Junior R. Twenty-four-hour repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous and ocular hypertensive individuals. *Clin Sao Paulo Braz*. 2011;66(7):1235–6.
339. Rotchford AP, Uppal S, Lakshmanan A, King AJ. Day-to-day variability in intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jul 1;96(7):967–70.
340. Aptel F, Lesoin A, Chiquet C, Aryal-Charles N, Noel C, Romanet J-P. Long-term reproducibility of diurnal intraocular pressure patterns in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1998–2003.
341. Tojo N, Abe S, Miyakoshi M, Hayashi A. Correlation between short-term and long-term intraocular pressure fluctuation in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2016;10:1713–7.
342. Huang J, Katalinic P, Kalloniatis M, Hennessy MP, Zangerl B. Diurnal Intraocular Pressure Fluctuations with Self-tonometry in Glaucoma Patients and Suspects: A Clinical Trial. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2018 Feb;95(2):88–95.
343. 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*. 2005 Jun;243(6):513–8.
344. Grippo TM, Liu JHK, Zebardast N, Arnold TB, Moore GH, Weinreb RN. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 17;54(1):512–7.
345. Okada K, Tsumamoto Y, Yamasaki M, Takamatsu M, Mishima HK. The negative correlation between age and intraocular pressures measured nyctohemerally in elderly normal-tension glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2003 Jan;241(1):19–23.
346. Ishibashi S, Hirose N, Tawara A, Kubota T. Effect of latanoprost on the diurnal variations in the intraocular and ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2006 Oct;15(5):354–7.
347. Hasegawa K, Ishida K, Sawada A, Kawase K, Yamamoto T. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2006 Oct;50(5):449–54.
348. 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*. 2007 Jan;48(1):104–11.
349. Choi J, Jeong J, Cho H-S, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Mar;47(3):831–6.
350. Renard E, Palombi K, Gronfier C, Pepin J-L, Noel C, Chiquet C, et al. Twenty-four hour (Nyctohemeral) rhythm of intraocular pressure and ocular perfusion pressure in normal-tension glaucoma.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Feb;51(2):882–9.

351. Moon Y, Lee JY, Jeong DW, Kim S, Han S, Kook MS. Relationship Between Nocturnal Intraocular Pressure Elevation and Diurnal Intraocular Pressure Level in Normal-Tension Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Aug;56(9):5271–9.
352. Moon Y, Kwon J, Jeong DW, Lee JY, Lee JR, Han S, et al. Circadian Patterns of Intraocular Pressure Fluctuation among Normal-Tension Glaucoma Optic Disc Phenotypes. *PloS One.* 2016;11(12):e0168030.
353. Quaranta L, Katsanos A, Riva I, Dastiridou A, Oddone F, Roberti G, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure characteristics in newly diagnosed patients with normal tension glaucoma. *Eye Lond Engl.* 2016 Nov;30(11):1481–9.
354. Kim Y-K, Oh WH, Park KH, Kim JM, Kim DM. Circadian blood pressure and intraocular pressure patterns in normal tension glaucoma patients with undisturbed sleep. *Korean J Ophthalmol KJO.* 2010 Feb;24(1):23–8.
355. Keel S, Malesic L, Chan S-P. Diurnal variation in central corneal thickness and intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation syndrome without glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Nov;62(11):1072–6.
356. Rao A. Diurnal curve after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome and cataract. *Semin Ophthalmol.* 2012 Mar;27(1–2):1–5.
357. Altıntaş O, Yüksel N, Karabaş VL, Qağlar Y. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2004 Dec;14(6):495–500.
358. Gumus K, Bozkurt B, Sonmez B, Irkeç M, Orhan M, Saracbası O. Diurnal variation of intraocular pressure and its correlation with retinal nerve fiber analysis in Turkish patients with exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2006 Feb;244(2):170–6.
359. Konstas AG, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1997 Feb;115(2):182–5.
360. Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM, Alencar LM, Sample PA, Vasile C, et al. Long-term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Ophthalmology.* 2008 Jun;115(6):934–40.
361. Quigley HA. European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2005 Sep 1;112(9):1642–3.
362. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I, et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2005 Mar;112(3):366–75.
363. Gao F, Miller JP, Miglior S, Beiser JA, Torri V, Kass MA, et al. The effect of changes in intraocular pressure on the risk of primary open-angle glaucoma in patients with ocular hypertension: an application of latent class analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2012 Oct 4;12:151.
364. Varma R, Paz SH, Azen SP, Klein R, Globe D, Torres M, et al. The Los Angeles Latino Eye Study: design, methods, and baseline data. *Ophthalmology.* 2004 Jun;111(6):1121–31.
365. Jiang X, Torres M, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group. Variation in Intraocular Pressure and the Risk of Developing Open-Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2018 Apr;188:51–9.
366. Gonzalez I, Pablo LE, Pueyo M, Ferrer E, Melcon B, Abecia E, et al. Assessment of diurnal tensional curve in early glaucoma damage. *Int Ophthalmol.* 1996 1997;20(1–3):113–5.
367. Topouzis F, Harris A, Wilson MR, Koskosas A, Founti P, Yu F, et al. Increased likelihood of glaucoma at the same screening intraocular pressure in subjects with pseudoexfoliation: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2009 Oct;148(4):606–613.e1.
368. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma.* 2002 Dec;11(6):517–24.
369. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004 Sep;111(9):1627–35.
370. Investigators AGIS, others. Advanced Glaucoma Intervention Study: 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology.* 1994;101(8):1445–1455.

371. Nouri-Mahdavi K, Caprioli J, Coleman AL, Hoffman D, Gaasterland D. Pointwise linear regression for evaluation of visual field outcomes and comparison with the advanced glaucoma intervention study methods. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2005 Feb;123(2):193–9.
372. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1123-1129.e3.
373. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):205–9.
374. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM, Janz NK, CIGTS Study Investigators. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology*. 2009 Feb;116(2):200–7.
375. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999 Apr;106(4):653–62.
376. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Lichter PR, Varma R, CIGTS Study Group. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1766–73.
377. Stewart WC, Kolker AE, Sharpe ED, Day DG, Holmes KT, Leech JN, et al. Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000 Sep;130(3):274–9.
378. Fukuchi T, Yoshino T, Sawada H, Seki M, Togano T, Tanaka T, et al. The relationship between the mean deviation slope and follow-up intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013 Dec;22(9):689–97.
379. Werner EB, Drance SM, Schulzer M. Trabeculectomy and the progression of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1977 Aug;95(8):1374–7.
380. Fogagnolo P, Orzalesi N, Centofanti M, Oddone F, Manni G, Rossetti L. Short- and long-term phasing of intraocular pressure in stable and progressive glaucoma. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2013;230(2):87–92.
381. 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*. 2007 Jul;21(7):948–51.
382. 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*. 2018 Jul 1;136(7):779–85.
383. Naito T, Yoshikawa K, Mizoue S, Nanno M, Kimura T, Suzumura H, et al. Relationship between progression of visual field defect and intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2015;9:1373–8.
384. Ma KT, Kim CY, Seong GJ, Lee SH, Park JW, Ha SJ, et al. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients in South Korea. *Int Ophthalmol*. 2011 Oct;31(5):355–61.
385. Kim SH, Lee EJ, Han JC, Sohn SW, Rhee T, Kee C. The Effect of Diurnal Fluctuation in Intraocular Pressure on the Evaluation of Risk Factors of Progression in Normal Tension Glaucoma. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164876.
386. Collaer N, Zeyen T, Caprioli J. Sequential office pressure measurements in the management of glaucoma. *J Glaucoma*. 2005 Jun;14(3):196–200.
387. 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.
388. Raman P, Suliman NB, Zahari M, Kook M, Ramli N. Low nocturnal diastolic ocular perfusion pressure as a risk factor for NTG progression: a 5-year prospective study. *Eye Lond Engl*. 2018;32(7):1183–9.
389. Bergeå B, Bodin L, Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1999 May;106(5):997–1004; discussion 1004-1005.

390. Singh K, Sit AJ. Intraocular pressure variability and glaucoma risk: complex and controversial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2011 Aug;129(8):1080–1.
391. Rác P, Ruzsonyi MR, Nagy ZT, Gaygi Z, Bito LZ. Around-the-clock intraocular pressure reduction with once-daily application of latanoprost by itself or in combination with timolol. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1996 Mar;114(3):268–73.
392. Mishima HK, Kiuchi Y, Takamatsu M, Rác P, Bito LZ. Circadian intraocular pressure management with latanoprost: diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol*. 1997 Feb;41 Suppl 2:S139-144.
393. Parrish RK, Palmberg P, Sheu W-P, XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):688–703.
394. Larsson LI. Effect on intraocular pressure during 24 hours after repeated administration of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2001 Apr;10(2):109–14.
395. Drance SM, Crichton A, Mills RP. Comparison of the effect of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% on the calculated ocular perfusion pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1998 May;125(5):585–92.
396. Dubiner HB, Sircy MD, Landry T, Bergamini MVW, Silver LH, Darell Turner F, et al. Comparison of the diurnal ocular hypotensive efficacy of travoprost and latanoprost over a 44-hour period in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther*. 2004 Jan;26(1):84–91.
397. Sit AJ, Weinreb RN, Crowston JG, Kripke DF, Liu JHK. Sustained effect of travoprost on diurnal and nocturnal intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jun;141(6):1131–3.
398. Konstas AGP, Holló G, Haidich A-B, Mikropoulos DG, Giannopoulos T, Voudouragkaki IC, et al. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction obtained with brinzolamide/timolol or brimonidine/timolol fixed-combination adjunctive to travoprost therapy. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Sep;29(7):652–7.
399. Itoh Y, Nakamoto K, Horiguchi H, Ogawa S, Noro T, Sato M, et al. Twenty-Four-Hour Variation of Intraocular Pressure in Primary Open-Angle Glaucoma Treated with Triple Eye Drops. *J Ophthalmol*. 2017;2017:4398494.
400. Konstas AGP, Voudouragkaki IC, Boboridis KG, Haidich A-B, Paschalinou E, Giannopoulos T, et al. 24-hour efficacy of travoprost/timolol BAK-free versus latanoprost/timolol fixed combinations in patients insufficiently controlled with latanoprost. *Adv Ther*. 2014 Jun;31(6):592–603.
401. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001 Oct;132(4):472–84.
402. Seibold LK, Kahook MY. The diurnal and nocturnal effects of travoprost in normal-tension glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014 Oct 31;8:2189–93.
403. Konstas AGP, Mikropoulos DG, Embeslidis TA, Dimopoulos AT, Papanastasiou A, Haidich A-B, et al. 24-h Intraocular pressure control with evening-dosed travoprost/timolol, compared with latanoprost/timolol, fixed combinations in exfoliative glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2010 Oct;24(10):1606–13.
404. 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*. 2009 Mar;116(3):449–54.
405. Realini T, Nguyen QH, Katz G, DuBiner H. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two phase 3 studies. *Eye Lond Engl*. 2013 Jul;27(7):841–7.
406. Nguyen QH, McMenemy MG, Realini T, Whitson JT, Goode SM. Phase 3 randomized 3-month trial with an ongoing 3-month safety extension of fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2%. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Apr;29(3):290–7.
407. Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jun;131(6):724–30.

408. Rossetti L, Karabatsas CH, Topouzis F, Vetrugno M, Centofanti M, Boehm A, et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on circadian intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2244–51.
409. Walters TR, DuBiner HB, Carpenter SP, Khan B, VanDenburgh AM, Bimatoprost Circadian IOP Study Group. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv Ophthalmol*. 2004 Mar;49 Suppl 1:S26-35.
410. Konstas AGP, Holló G, Irkeç M, Tsironi S, Durukan I, Goldenfeld M, et al. Diurnal IOP control with bimatoprost versus latanoprost in exfoliative glaucoma: a crossover, observer-masked, three-centre study. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jun;91(6):757–60.
411. Konstas AGP, Holló G, Mikropoulos D, Tsironi S, Haidich A-B, Embeslidis T, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010 Feb;94(2):209–13.
412. Konstas A-GP, Holló G, Mikropoulos DG, Haidich A-B, Dimopoulos AT, Empeslidis T, et al. 24-hour efficacy of the bimatoprost-timolol fixed combination versus latanoprost as first choice therapy in subjects with high-pressure exfoliation syndrome and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013 Jul;97(7):857–61.
413. Liu JHK, Medeiros FA, Slight JR, Weinreb RN. Diurnal and nocturnal effects of brimonidine monotherapy on intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2075–9.
414. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamsons I. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1936–44.
415. Konstas AGP, Karabatsas CH, Lalloos N, Georgiadis N, Kotsimpou A, Stewart JA, et al. 24-hour intraocular pressures with brimonidine purite versus dorzolamide added to latanoprost in primary open-angle glaucoma subjects. *Ophthalmology*. 2005 Apr;112(4):603–8.
416. Alm A. Comparative phase III clinical trial of latanoprost and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1995;23:527–32.
417. Camras CB. Mechanism of the prostaglandin-induced reduction of intraocular pressure in humans. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1995;23:519–25.
418. van der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1177–85.
419. Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fumagalli E, Fogagnolo P. The effect of latanoprost, brimonidine, and a fixed combination of timolol and dorzolamide on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2003 Apr;121(4):453–7.
420. Quaranta L, Gandolfo F, Turano R, Rovida F, Pizzolante T, Musig A, et al. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jul;47(7):2917–23.
421. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Aug;41(9):2566–73.
422. Liu JHK, Kripke DF, Weinreb RN. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(3):389–95.
423. Oddone F, Rossetti L, Tanga L, Berardo F, Ferrazza M, Michelessi M, et al. Effects of Topical Bimatoprost 0.01% and Timolol 0.5% on Circadian IOP, Blood Pressure and Perfusion Pressure in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized, Double Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial. *PloS One*. 2015;10(10):e0140601.
424. Tung JD, Tafreshi A, Weinreb RN, Slight JR, Medeiros FA, Liu JHK. Twenty-four-hour effects of bimatoprost 0.01% monotherapy on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. *BMJ Open*. 2012;2(4).
425. Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fogagnolo P. Comparison of the effects of latanoprost,

- travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2006 Feb;113(2):239–46.
426. Nomura Y, Nakakura S, Moriwaki M, Takahashi Y, Shiraki K. Effect of travoprost on 24-hour intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2010 Jul 30;4:643–7.
427. Quaranta L, Pizzolante T, Riva I, Haidich A-B, Konstas AGP, Stewart WC. Twenty-four-hour intraocular pressure and blood pressure levels with bimatoprost versus latanoprost in patients with normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008 Sep;92(9):1227–31.
428. Konstas AGP, Kozobolis VP, Katsimpris IE, Boboridis K, Koukoula S, Jenkins JN, et al. Efficacy and safety of latanoprost versus travoprost in exfoliative glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):653–7.
429. Kiddee W, Atthavuttisilp S. The effects of selective laser trabeculoplasty and travoprost on circadian intraocular pressure fluctuations: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(6):e6047.
430. Costagliola C, Parmeggiani F, Virgili G, Lamberti G, Incorvaia C, Perri P, et al. Circadian changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after timolol or latanoprost in Caucasians with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2008 Mar;246(3):389–96.
431. Konstas AGP, Mylopoulos N, Karabatsas CH, Kozobolis VP, Diafas S, Papapanos P, et al. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005% compared to timolol maleate 0.5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2004 Sep;18(9):893–9.
432. Konstas AG, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins AC, Stewart WC. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jul;128(1):15–20.
433. Konstas AGP, Katsimbris JM, Lалlos N, Boukaras GP, Jenkins JN, Stewart WC. Latanoprost 0.005% versus bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2005 Feb;112(2):262–6.
434. Takmaz T, Aşık S, Kürkçüoğlu P, Gurdal C, Can I. Comparison of intraocular pressure lowering effect of once daily morning vs evening dosing of latanoprost/timolol maleate combination. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Feb;18(1):60–5.
435. Konstas AGP, Boboridis K, Tzetzis D, Kallinderis K, Jenkins JN, Stewart WC. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2005 Jul;123(7):898–902.
436. Konstas AGP, Mikropoulos D, Haidich A-B, Ntampos KS, Stewart WC. Twenty-four-hour intraocular pressure control with the travoprost/timolol maleate fixed combination compared with travoprost when both are dosed in the evening in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2009 Apr;93(4):481–5.
437. Ang A, Reddy MA, Shepstone L, Broadway DC. Long term effect of latanoprost on intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2004 May;88(5):630–4.
438. Ang GS, Kersey JP, Shepstone L, Broadway DC. The effect of travoprost on daytime intraocular pressure in normal tension glaucoma: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*. 2008 Aug;92(8):1129–33.
439. Konstas AGP, Mikropoulos D, Kалtsos K, Jenkins JN, Stewart WC. 24-hour intraocular pressure control obtained with evening- versus morning-dosed travoprost in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2006 Mar;113(3):446–50.
440. Yildirim N, Sahin A, Gultekin S. The effect of latanoprost, bimatoprost, and travoprost on circadian variation of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008 Feb;17(1):36–9.
441. Hepsen IF, Ozkaya E. 24-h IOP control with latanoprost, travoprost, and bimatoprost in subjects with exfoliation syndrome and ocular hypertension. *Eye Lond Engl*. 2007 Apr;21(4):453–8.
442. Konstas AGP, Nakos E, Tersis I, Lалlos NA, Leech JN, Stewart WC. A comparison of once-daily morning vs evening dosing of concomitant latanoprost/timolol. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jun;133(6):753–7.

443. Tamer C, Oksüz H. Circadian intraocular pressure control with dorzolamide versus timolol maleate add-on treatments in primary open-angle glaucoma patients using latanoprost. *Ophthalmic Res.* 2007;39(1):24–31.
444. Nakamoto K, Yasuda N. Effect of concomitant use of latanoprost and brinzolamide on 24-hour variation of IOP in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2007 Jul;16(4):352–7.
445. Ishikawa M, Yoshitomi T. Effects of brinzolamide vs timolol as an adjunctive medication to latanoprost on circadian intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma Japanese patients. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2009;3:493–500.
446. Nakamoto K, Yasuda N. Effect of carteolol hydrochloride on 24-hour variation of intraocular pressure in normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2010 Mar;54(2):140–3.
447. Konstas AG, Mantziris DA, Cate EA, Stewart WC. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1997 Aug;115(8):975–9.
448. Konstas AG, Stewart WC, Topouzis F, Tersis I, Holmes KT, Stangos NT. Brimonidine 0.2% given two or three times daily versus timolol maleate 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001 Jun;131(6):729–33.
449. Konstas AGP, Papapanos P, Tersis I, Houliara D, Stewart WC. Twenty-four-hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology.* 2003 Jul;110(7):1357–60.
450. Quaranta L, Miglior S, Floriani I, Pizzolante T, Konstas AGP. Effects of the timolol-dorzolamide fixed combination and latanoprost on circadian diastolic ocular perfusion pressure in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Oct;49(10):4226–31.
451. Eren MH, Gungel H, Altan C, Pasaoglu IB, Sabanci S. Comparison of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations on diurnal intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 2012 Aug;28(4):381–6.
452. Konstas AG, Maltezos A, Bufidis T, Hudgins AG, Stewart WC. Twenty-four hour control of intraocular pressure with dorzolamide and timolol maleate in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Eye Lond Engl.* 2000 Feb;14 (Pt 1):73–7.
453. Konstas AGP, Quaranta L, Yan DB, Mikropoulos DG, Riva I, Gill NK, et al. Twenty-four hour efficacy with the dorzolamide/timolol-fixed combination compared with the brimonidine/timolol-fixed combination in primary open-angle glaucoma. *Eye Lond Engl.* 2012 Jan;26(1):80–7.
454. Konstas AGP, Katsimpris IE, Kaltsos K, Georgiadou I, Kordelou A, Nelson LA, et al. Twenty-four-hour efficacy of the brimonidine/timolol fixed combination versus therapy with the unfixed components. *Eye Lond Engl.* 2008 Nov;22(11):1391–7.
455. Galanopoulos A, Goldberg I. Clinical efficacy and neuroprotective effects of brimonidine in the management of glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2009;3:117–22.
456. Fan S, Agrawal A, Gulati V, Neely DG, Toris CB. Daytime and nighttime effects of brimonidine on IOP and aqueous humor dynamics in participants with ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2014 Jul;23(5):276–81.
457. Nagar M, Luhishi E, Shah N. Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2009 Apr;93(4):497–501.
458. 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.* 2010 Jun;41(3):342–7.
459. Prasad N, Murthy S, Dagianis JJ, Latina MA. A comparison of the intervisit intraocular pressure fluctuation after 180 and 360 degrees of selective laser trabeculoplasty (SLT) as a primary therapy in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2009 Feb;18(2):157–60.
460. Lee AC, Mosaed S, Weinreb RN, Kripke DF, Liu JHK. Effect of laser trabeculoplasty on nocturnal intraocular pressure in medically treated glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2007 Apr;114(4):666–70.
461. Guzey M, Arslan O, Tamcelik N, Satici A. Effects of frequency-doubled Nd:YAG laser trabeculoplasty on diurnal intraocular pressure variations in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol J*

Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd. 1999;213(4):214–8.

462. Wilensky JT, Zeimer RC, Gieser DK, Kaplan BH. The effects of glaucoma filtering surgery on the variability of diurnal intraocular pressure. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:377–81; discussion 381–383.
463. Klink T, Praetorius S, Leippi S, Klink J, Grehn FJ. Diurnal and nocturnal intraocular pressure fluctuations after trabeculectomy. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2012;227(3):160–5.
464. Wasielica-Poslednik J, Schmeisser J, Hoffmann EM, Weyer-Elberich V, Bell K, Lorenz K, et al. Fluctuation of intraocular pressure in glaucoma patients before and after trabeculectomy with mitomycin C. *PloS One.* 2017;12(10):e0185246.
465. Tojo N, Abe S, Miyakoshi M, Hayashi A. Comparison of intraocular pressure fluctuations before and after ab interno trabeculectomy in pseudoexfoliation glaucoma patients. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2017;11:1667–75.
466. 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.* 2006 May;113(5):761–765.e1.
467. Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna R. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 2002 Dec;18(6):489–98.
468. Mansouri K, Orguel S, Mermoud A, Haefliger I, Flammer J, Ravinet E, et al. Quality of diurnal intraocular pressure control in primary open-angle patients treated with latanoprost compared with surgically treated glaucoma patients: a prospective trial. *Br J Ophthalmol.* 2008 Mar;92(3):332–6.
469. Tojo N, Otsuka M, Hayashi A. Comparison of intraocular pressure fluctuation before and after cataract surgeries in normal-tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Sep 26;1120672118801163.
470. Kim KS, Kim JM, Park KH, Choi CY, Chang HR. The effect of cataract surgery on diurnal intraocular pressure fluctuation. *J Glaucoma.* 2009 Jul;18(5):399–402.
471. Lee YW, Kim JM, Shim SH, Kim DY, Bae JH, Park KH. The Influence of a Vitrectomy on the Diurnal Intraocular Pressure. *J Ophthalmol.* 2015;2015:427808.
472. Chang JH, Shin JP, Kim IT, Park DH. Variation of 24-hour intraocular pressure in silicone oil-filled eyes. *Retina Phila Pa.* 2016 Jan;36(1):59–63.
473. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Feb;13(1):36–42.
474. Caprioli J, Coleman AL, Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010 May;149(5):704–12.
475. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009 Mar;20(2):73.
476. Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, Friedman DS, He M, Aung T. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jul;51(7):3399–404.
477. Sehi M, Flanagan JG, Zeng L, Cook RJ, Trope GE. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Feb;46(2):561–7.
478. De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, Ritch R, Krupin T, et al. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2012 Oct;154(4):702–11.
479. 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.* 2009 Nov;50(11):5266–74.
480. Sung KR, Cho JW, Lee S, Yun S-C, Choi J, Na JH, et al. Characteristics of visual field progression in medically treated normal-tension glaucoma patients with unstable ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb 9;52(2):737–43.

481. Choi J, Lee JR, Lee Y, Lee KS, Na JH, Han S, et al. Relationship between 24-hour mean ocular perfusion pressure fluctuation and rate of paracentral visual field progression in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep 11;54(9):6150–7.
482. Liu CJ-L, Ko Y-C, Cheng C-Y, Chiu AW, Chou JC, Hsu W-M, et al. Changes in intraocular pressure and ocular perfusion pressure after latanoprost 0.005% or brimonidine tartrate 0.2% in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2002 Dec;109(12):2241–7.
483. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol*. 1999 Sep;128(3):301–9.
484. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PTVM. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2005 Sep;112(9):1487–93.
485. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2002 Jun;109(6):1047–51.
486. Cedrone C, Mancino R, Ricci F, Cerulli A, Culasso F, Nucci C. The 12-year incidence of glaucoma and glaucoma-related visual field loss in Italy: the Ponza eye study. *J Glaucoma*. 2012 Jan;21(1):1–6.
487. Hennis AJ, Wu S-Y, Nemesure B, Hyman L, Schachat AP, Leske MC, et al. Nine-year incidence of visual impairment in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2009 Aug;116(8):1461–8.
488. Jiang X, Varma R, Wu S, Torres M, Azen SP, Francis BA, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2245–53.
489. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2002 Jun;120(6):701–13; discussion 829-830.
490. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):1943–53.
491. Konstas AG, Kahook MY, Araie M, Katsanos A, Quaranta L, Rossetti L, et al. Diurnal and 24-h Intraocular Pressures in Glaucoma: Monitoring Strategies and Impact on Prognosis and Treatment. *Adv Ther*. 2018 Nov;35(11):1775–804.

AUTEUR : Nom : BACHET

Prénom : Valentin

Date de Soutenance : 22 Février 2019

Titre de la Thèse : Intérêts et faisabilité en pratique clinique de la courbe de PIO dans la prise en charge des patients atteints de glaucome

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Ophtalmologie / Glaucome

DES + spécialité : Ophtalmologie

Mots-clés : Courbes nyctémérale de PIO, Glaucome primitif à angle ouvert, Glaucome à pression normale, Glaucome exfoliatif.

Résumé

Contexte : Les glaucomes sont un ensemble de pathologies ayant pour caractéristique commune d'entraîner une neuropathie chronique dégénérative. Le principal facteur de risque reconnu de cette pathologie est une élévation de la pression intra-oculaire (PIO) au-dessus d'une valeur qui est propre à chaque individu. La PIO est une entité qui varie dans le temps et qui semble suivre un cycle nyctéméral qui est également propre à chaque individu. De plus en plus d'éléments de la littérature scientifique vont dans le sens d'un impact péjoratif des variations de la PIO dans la genèse des glaucomes.

Méthode : Nous avons d'abord réalisé une revue de la littérature scientifique concernant les éléments issus des courbes de PIO qui pouvaient caractériser au mieux les différentes formes de glaucomes parmi le glaucome primitif à angle ouvert, le glaucome à pression normale et le glaucome exfoliatif. Ensuite nous avons analysé les données bibliographiques portant sur l'intérêt diagnostique et pronostique des courbes de PIO. Enfin nous nous sommes intéressés à l'impact des différentes thérapeutiques, afin d'avoir une approche chronothérapeutique.

Résultats : A l'issue de cette recherche bibliographique nous avons suggéré, en nous appuyant sur des avis d'expert, des conduites à tenir relatives à la réalisation de courbes de PIO en fonction de différentes situations cliniques. Nous avons également mis au point un outil informatique dédié.

Conclusion : Nous avons démontré l'intérêt de la réalisation de courbes de PIO dans la prise en charge des 3 formes cliniques de glaucome. Nous avons également réalisé un outil informatique permettant de les rendre faisable en pratique clinique quotidienne.

Composition du Jury :

Président : Pr ROULAND Jean-François

Assesseurs : Pr APTEL Florent, Pr LABALETTE Pierre, Dr BESOMBES Guillaume