UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation d'une nouvelle méthode pupillométrique rapide pour la détection du glaucome

Présentée et soutenue publiquement le 29/10/2021 à 14 heures
au Pôle Formation

par Aurélien STELANDRE

_____

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND
Assesseurs :
Monsieur le Docteur Jean LORENCEAU
Monsieur le Docteur Maxime LANDRIEUX
Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Jean LORENCEAU

Avertissement

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

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS **1**

RÉSUMÉ **2**

INTRODUCTION **3**

ASPECTS FONDAMENTAUX **4**

I. Glaucome **4**

I. 1. Physiopathologie 4

I. 2. Épidémiologie 7

I. 3. Limites du champ visuel 9

II. Circuits pupillaires **10**

II. 1. Anatomie 10

II. 1. a. Voie parasympathique 11

II. 1. b. Voie sympathique 13

II. 2. Réflexe photomoteur (RPM) 15

II. 2. a. Examen clinique 15

II. 2. b. Cellules ganglionnaires à mélanopsine 18

III. Pupillométrie **21**

III. 1. Historique des pupillomètres 21

III. 2. Caractéristiques de la pupillométrie 22

III. 2. a. Dynamique du RPM 22

III. 2. b. Durée du cycle pupillaire (PCT) 24

III. 3. Facteurs de variations 26
III. 4. Dans le glaucome 29
III. 4. a. Évolution des connaissances 29
III. 4. b. Détection précoce de la maladie 30
III. 5. Marquage fréquentiel de l'activité pupillaire (PFT) 33

MATÉRIEL ET MÉTHODES 36

I. Participants 36

II. Déroulement du test 38

II. 1. Environnement et matériel 38
II. 2. Protocole de passation 40
II. 2. a. Préparation 40
II. 2. b. Expérience 42
II. 2. c. Évaluation de la tolérance du test 43
II. 3. Choix et caractéristiques des stimulus 43
II. 3. a. PFT champ large (tests 1, 2 et 4) 43
II. 3. b. PFT régional (test 3) 46
II. 3. c. PCT (test 5) 46

III. Analyses 48

III. 1. Champ visuel et CV score 48
III. 2. Données pupillométriques 49

RÉSULTATS 52

I. Description des effectifs 52

II. CV score 57

III. Résultats pupillaires individuels 59

III. 1. Résultats concernant le PFT champ large 60

III. 2. Résultats concernant le PCT 64

IV. Résultats pupillaires globaux 66

IV. 1. Analyses de corrélation 67

IV. 1. a. Résultats concernant le PFT champ large 67

IV. 1. b. Résultats concernant le PCT 70

IV. 2. Classement des yeux grâce aux tests 73

IV. 2. a. Résultats concernant le PFT champ large 74

IV. 2. b. Résultats concernant le PCT 76

V. Tolérance du test 77

DISCUSSION 80

I. Rappel des principaux résultats 80

II. Biais et limites de notre étude 82

II. 1. Effectifs restreints 82

II. 2. Résultats paradoxaux 84

II. 3. Limites du protocole expérimental 86

III. Comparaisons avec la littérature 87

CONCLUSION 89

BIBLIOGRAPHIE 90

ANNEXES 96

ABRÉVIATIONS

AMC : amplitude maximale de constriction pupillaire

AUC : « area under the curve », aire sous la courbe ROC

DPAR : déficit pupillaire afférent relatif

GCC : couche des cellules ganglionnaires

GPAO : glaucome primitif à angle ouvert

HTIO : hypertonie intra-oculaire

IC : intervalle de confiance à 95%

ipRGC : cellule ganglionnaire rétinienne à mélanopsine, intrinsèquement photosensible

MD : déviation moyenne

OCT : tomographie à cohérence optique

PCT : « pupil cycle time », durée du cycle pupillaire

PIPR : réponse pupillaire post-illumination

PFT : « pupil frequency tagging », marquage fréquentiel de l'activité pupillaire

PPS : puissance pupillaire spectrale

RNFL : couche des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires

ROC : « receiver operating characteristic », courbe sensibilité/spécificité

RPM : réflexe photomoteur

Se : sensibilité

Sp : spécificité

VMC : vitesse maximale de constriction pupillaire

RÉSUMÉ

Contexte : Le glaucome est une neuropathie optique progressive et longtemps asymptomatique, ce qui rend difficile un diagnostic précoce. Le champ visuel est aujourd'hui l'examen de référence mais il comporte des défauts. L'objectif de cette étude est d'évaluer un test pupillométrique soumis passivement au sujet pendant 1 minute, pour déterminer sa sensibilité et sa spécificité dans le classement des yeux sains et des glaucomes, ainsi que sa tolérance par rapport au champ visuel.

Méthodes : 45 participants ont été inclus dans cette étude interventionnelle, monocentrique et prospective. Il leur a été soumis 5 tests pupillométriques monoculaires (10 enregistrements) au cours desquels les réponses pupillaires à un stimulus lumineux ont été enregistrées. Les analyses se sont focalisées sur 2 tests : la stimulation multifocale champ large et l'étude du cycle d'oscillation pupillaire.

Résultats : Les puissances spectrales et les variables pupillaires enregistrées lors de la stimulation champ large permettent d'obtenir une sensibilité de 0,94 et une spécificité de 0,88, voire une discrimination parfaite pour les stades précoces de la maladie. L'analyse du cycle d'oscillation pupillaire offre une sensibilité de 0,92 et une spécificité de 0,88 pour les stades précoces. L'acceptabilité de ces tests est meilleure que celle du champ visuel.

Conclusion : Les résultats indiquent que les variables dérivées de nos tests pupillométriques permettent une bonne classification des yeux sains et des glaucomes, et doivent être confirmés sur une population plus importante.

INTRODUCTION

Le glaucome est une neuropathie optique chronique, progressive et irréversible présentant un véritable enjeu de santé publique alors qu'il reste largement sous-diagnostiqué à cause de son caractère asymptomatique jusqu'à un stade tardif (1).
Actuellement, l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi fonctionnel de cette pathologie demeure le champ visuel (2), un examen qui compte plusieurs défauts : il apparaît notamment subjectif (3) et mal toléré par le patient (4).

La pupillométrie, ou l'analyse des réponses pupillaires en réponse à un stimulus lumineux, est un champ d'activité en plein essor au cours des dernières années en raison de la découverte des cellules à mélanopsine (5) et la progression des connaissances des circuits pupillo-visuels et des moyens de mesure disponibles (6).
De nombreuses études se penchent sur son intérêt dans diverses pathologies générales et ophtalmologiques, et particulièrement dans le glaucome (7).

L'objectif de ce travail exploratoire est d'évaluer une nouvelle méthode pupillométrique basée sur les réponses pupillaires à un stimulus lumineux multifocal, présenté pendant 1 minute de fixation passive du centre de l'écran. L'étude vise à déterminer la sensibilité et la spécificité de ce test, ainsi que sa tolérance et son acceptabilité par le patient en comparaison au champ visuel utilisé en pratique courante.

ASPECTS FONDAMENTAUX

I. Glaucome

I. 1. Physiopathologie

Le glaucome est une maladie dégénérative du nerf optique, le plus souvent bilatérale, dont les facteurs de risque sont principalement l'hypertonie intra-oculaire (HTIO), l'âge avancé et la présence d'antécédents familiaux de glaucome (8).
La détection des patients atteints de glaucome ne survient que trop rarement à des stades précoces du fait d'une altération tardive de la fonction visuelle associée à des processus de compensation entre les deux yeux et probablement une adaptation visuo-motrice permettant de limiter les effets apparents de la perte visuelle (9).

Il en existe de nombreuses formes cliniques, caractérisées selon leur caractère primitif ou secondaire, et selon la morphologie de l'angle irido-cornéen. Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est le plus fréquent, six fois plus que le glaucome primitif par fermeture de l'angle, qui est majoritaire en Asie (10).

La maladie s'accompagne d'une apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes, avec une perte de leur axone au niveau du nerf optique. Cliniquement, le fond d'œil objective un élargissement progressif de l'excavation de la papille, ou tête du nerf optique, et le

champ visuel en périmétrie statique automatisée de type Humphrey ou Octopus met en évidence une altération campimétrique correspondante, pouvant aller jusqu'à la cécité.

Comme dans toute neuropathie optique, l'amincissement de la couche des cellules ganglionnaires (GCC) précède celui de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires (RNFL), dont l'amincissement mesuré en tomographie à cohérence optique (OCT) débute généralement dans le quadrant inféro-temporal (11).
En effet, il existe une vulnérabilité préférentielle au niveau de la rétine inférieure : la réduction du débit sanguin, liée à l'hypertonie oculaire ou à la diminution de la tension artérielle, provoque des altérations ischémiques plus prononcées (12).

L'altération du champ visuel apparaît quant à elle à partir de 25 à 35% de perte des cellules ganglionnaires en moyenne (13,14), parfois après la survenue d'une atrophie significative de la RNFL (15). Le retentissement fonctionnel est par ailleurs proportionnel à la perte en cellules ganglionnaires (16).

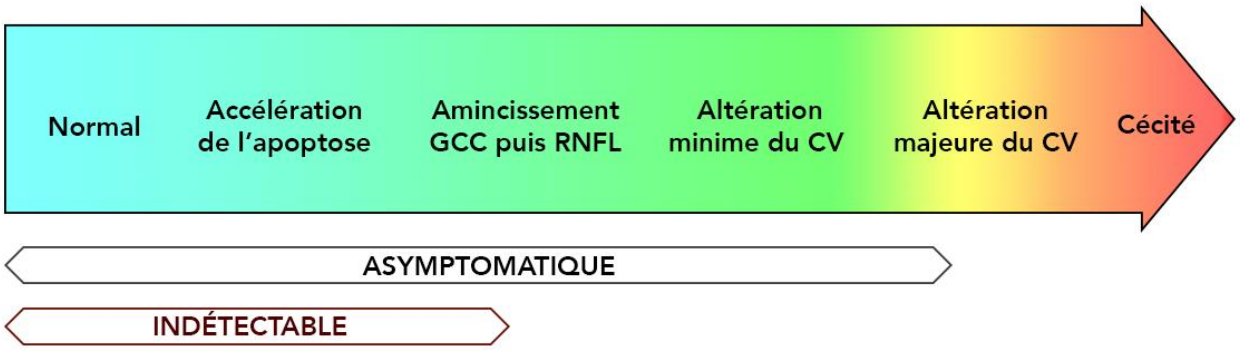


Figure 1 – Représentation du continuum pathologique dans le glaucome, pathologie asymptomatique jusqu'à une atteinte campimétrique importante et indétectable par les moyens diagnostiques actuels avant l'atteinte structurelle

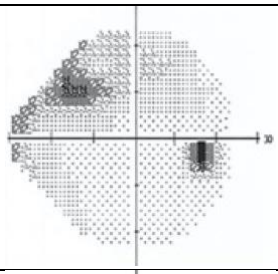
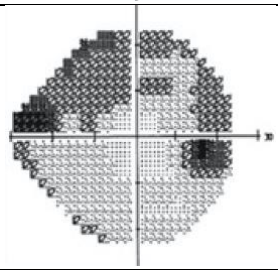
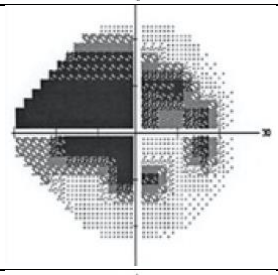
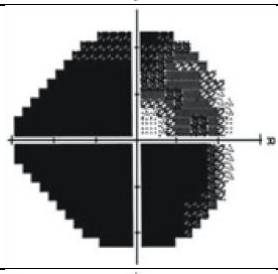
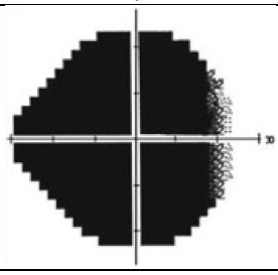
Stade du glaucome	Déviation moyenne (MD)	Sévérité du glaucome
Stade 0, pré-périmétrique	Déficit absent ou minime	
Stade 1 ou débutant	≥ −6.00 dB	
Stade 2 ou modéré	Entre -6,01 et -12 dB	
Stade 3 ou avancé	Entre -12,01 et -20 dB	
Stade 4 ou sévère	≤ - 20,01 dB	
Stade 5 ou terminal/cécité	Non applicable	

Tableau 1 – Classification des stades dans le glaucome (17,18)

Dès lors, le glaucome pré-périmétrique constitue le stade initial de cette pathologie, avec un amincissement de la RNFL sans atteinte observée sur le champ visuel, associé à des facteurs de risque connus de glaucome, comme l'HTIO, et un angle irido-cornéen ouvert. Il correspond au stade 0 de la classification proposée par Mills et al. (Tableau 1), basée sur le champ visuel et aujourd'hui utilisée en pratique courante (17,18).

L'atteinte anatomique étant irréversible et le retentissement campimétrique tardif dans l'évolution de la maladie, l'enjeu du praticien est de dépister la pathologie et savoir initier son traitement le plus précocement possible sans altérer la qualité de vie du patient.

I. 2. Épidémiologie

Le glaucome représentait 6 à 8% des cécités (acuité visuelle inférieure à 1/20 pour le meilleur œil) dans le monde en 2010, soit la deuxième cause après la cataracte, et donc la première étiologie irréversible (19,20). Il constituait également 2,2% des déficiences visuelles modérées à sévères, définies comme une acuité visuelle comprise entre 3/10 et 1/20, soit 4,2 millions de patients (20).

Affectant au total 64,3 millions de personnes en 2013, soit environ 3,5% de la population âgée de 40 à 80 ans, dont 6,77 millions d'Européens, la prévalence était alors amenée à croître pour atteindre 76 millions de patients en 2020 et 111,8 millions à l'horizon 2040, principalement en raison du vieillissement de la population mondiale (10).

En France, la prévalence exacte demeure inconnue, mais la Haute Autorité de Santé estime en 2006 à 650 000 le nombre de patients traités pour un glaucome, soit 2% de la population de plus de 40 ans, et 400 000 les patients non diagnostiqués, avec 15 000 cas de cécité ou basse vision (acuité visuelle inférieure à 1/10) (1).
L'étude multicentrique française ALIENOR de 2010 retrouve une prévalence de 6,9% chez les sujets de plus de 75 ans (21), ce qui incite la Haute Autorité de Santé à évaluer entre 1,2 et 1,5 millions le nombre de glaucomes en France en 2014 (1).

D'un point de vue économique, le coût direct annuel moyen du traitement atteint entre 390 et 434 euros par patient au début des années 2000, dont la moitié provient des traitements médicamenteux et 20% des examens diagnostiques et de suivi (22,23).
Ces coûts annuels moyens dépendent du nombre de modifications thérapeutiques dans l'année, allant de 315 euros s'il n'y en a pas, à 780 euros à partir de deux changements (24). Enfin, le montant annuel est surtout fonction du stade de la maladie, avec un minimum de 414 euros par personne en France avant le retentissement périmétrique (stade 0), pour atteindre 1 002 euros en présence d'un glaucome sévère (stade 4) (25).

En plus du coût financier, il est primordial d'évoquer les répercussions individuelles et notamment la conséquence d'un glaucome même débutant sur la qualité de vie de l'individu. Bien sûr, cette charge augmente avec la gravité de la maladie, alors qu'une gestion proactive impliquant une identification et un traitement précoces des patients réduirait son impact individuel et sociétal (26).

I. 3. Limites du champ visuel

Au-delà du caractère retardé de l'altération campimétrique, la périmétrie statique automatisée, actuellement largement utilisée dans le dépistage et le suivi du glaucome, présente des difficultés de réalisation et d'interprétation.

Il est demandé au patient de fixer un point au centre de l'écran pendant plusieurs minutes en monoculaire, et appuyer sur un bouton dès qu'il aperçoit dans son champ de vision la présence d'un point lumineux. Ceux-ci sont présentés brièvement à des endroits fixes de l'écran, selon une intensité croissante, à des niveaux de luminance faibles. L'ordinateur élabore ensuite une cartographie des sensibilités en fonction des réponses données.

En conséquence, il existe de nombreux facteurs de fluctuation intra-individuels, comme l'entraînement, le niveau de concentration ou l'état de fatigue, et inter-individuels : l'âge est pris en compte mais persistent des paramètres tels que la transparence des milieux oculaires, la réactivité du patient, sa compréhension des consignes, ou son niveau de certitude avant d'appuyer.

Cette part importante de subjectivité entraîne irrémédiablement une variabilité des résultats qui gêne son interprétation (3).

De surcroît, le test n'est pas parfaitement toléré chez certains patients en raison de sa durée, du degré de concentration nécessaire ou de la peur des conséquences d'une mauvaise performance (27).

Il est jugé bien plus laborieux et contraignant que la mesure de la tension oculaire au tonomètre de Goldmann, l'analyse en OCT des structures rétiniennes (RNFL et GCC) et les photographies du fond d'œil (4,28).

Enfin, bien que rare, la simulation lors de l'examen est possible, pour un motif psychologique ou financier par exemple, ce qui se traduit par une réduction du champ visuel dite « fonctionnelle », sans support organique, parfois difficile à discerner (29,30).

L'évaluation du retentissement fonctionnel est indispensable dans le suivi des patients glaucomateux, en complément bien sûr des analyses structurelles. Certains auteurs ont récemment exploré les alternatives possibles, mais cet examen reste actuellement celui de premier choix en dépit de ses défauts (2,31).

II. Circuits pupillaires

II. 1. Anatomie

La pupille est l'orifice circulaire au centre de l'iris. Elle permet de réguler par sa dilatation (mydriase) ou sa constriction (myosis) la quantité de lumière pénétrant dans l'œil. L'iris joue ainsi le rôle du diaphragme dans l'appareil photographique.

Son ouverture est contrôlée par deux muscles antagonistes : le sphincter pupillaire ou muscle constricteur de l'iris, innervé par le système parasympathique, et le muscle dilatateur de l'iris, sous la dépendance du système nerveux sympathique.

II. 1. a. Voie parasympathique

La voie afférente (Figure 2, en bleu) naît des cellules rétiniennes, à savoir les cônes, les bâtonnets et les cellules ganglionnaires à mélanopsine, dont les axones cheminent à l'intérieur du nerf optique (II).
La découverte récente des cellules ganglionnaires à mélanopsine (5) répondant intrinsèquement à la lumière a bouleversé la vision des circuits contrôlant la pupille et fait encore l'objet de nombreuses recherches détaillées ci-après.

Une majorité des fibres décussent au niveau du chiasma optique alors que le reste des fibres empruntent la bandelette optique homolatérale. Elles parviennent ensuite au corps géniculé latéral, puis atteignent le noyau prétectal, ou noyau du colliculus supérieur, où elles forment une synapse.

Une nouvelle décussation s'effectue ensuite au sein de la commissure postérieure avant de gagner les noyaux parasympathiques d'Edinger-Westphal, ou noyaux oculomoteurs accessoires, homolatéral ou controlatéral. Ceux-ci constituent la portion crâniale et médiale du noyau du nerf oculomoteur (III), dans la partie moyenne du mésencéphale.

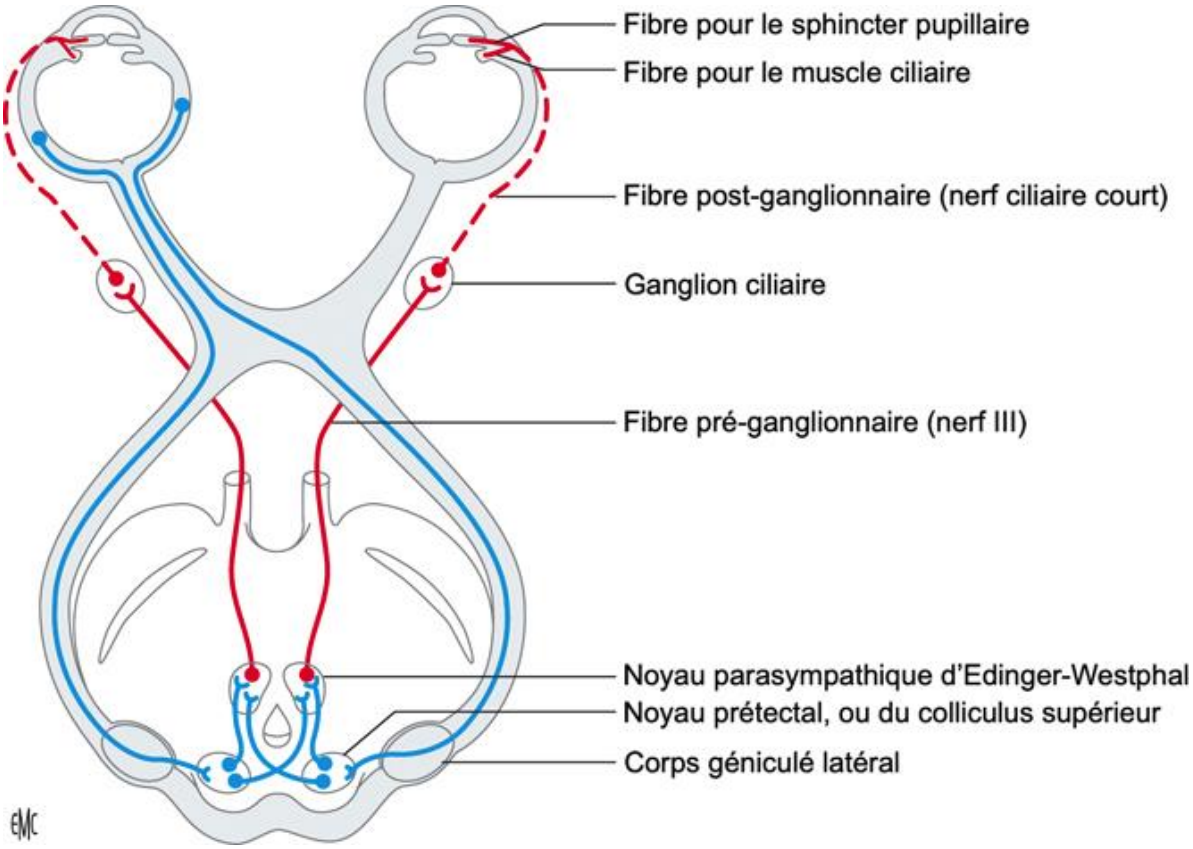


Figure 2 – Schématisation de la voie pupillaire parasympathique (32)

La voie efférente (Figure 2, en rouge) démarre quant à elle au niveau du noyau d'Edinger-Westphal, et est composée de deux neurones.

Les fibres cheminent au sein du nerf III, en position crâniale dans sa portion cisternale ; celle-ci se situe à la sortie du tronc cérébral, avant l'entrée du nerf dans le sinus caverneux. C'est ici que l'anévrisme carotidien ou l'engagement temporal peuvent endommager le contingent pupillaire.

Les fibres poursuivent leur trajet dans le nerf III jusque dans le sinus caverneux. À sa partie antérieure, elles accompagnent la branche inférieure du nerf, pénètrent dans l'orbite

à travers la fissure orbitaire supérieure puis s'individualisent pour gagner le ganglion ciliaire, où se forme la synapse entre le premier neurone et le second.

Les deutoneurones à destinée pupillaire constituent alors les nerfs ciliaires courts et innervent le muscle constricteur de l'iris. Seule une portion minime (environ 3%) des cellules dans le ganglion ciliaire envoient un axone au sphincter de l'iris, la quasi-totalité des fibres sont en effet destinées au muscle ciliaire impliqué dans l'accommodation. (32)

II. 1. b. Voie sympathique

Elle comporte trois neurones (Figure 3) et reste strictement homolatérale sur tout son trajet, il n'y a aucune décussation.

Le corps cellulaire du premier neurone se trouve au niveau de la portion postéro-latérale de l'hypothalamus. L'axone descend dans le tronc cérébral puis dans la moelle épinière, où il réalise une première synapse, au sein du centre ciliospinal de Budge-Waller, situé dans la substance grise de la moelle épinière, dans la corne latérale, entre C7 et T2.
Les axones du neurone pré-ganglionnaire sortent de la moelle épinière au niveau T1-T2 en longeant la portion ventrale des racines spinales et parviennent à la chaîne sympathique latéro-vertébrale dans le ganglion stellaire, ou cervical inférieur, qui est juste postérieur à la plèvre du sommet pulmonaire.

Les fibres, dont une partie crochètent l'artère sous-clavière pour former l'anse sous-clavière de Vieussens, rejoignent ensuite le ganglion cervical moyen. Le contingent gagne

enfin le ganglion cervical supérieur, proche du bulbe carotidien, où une seconde synapse se forme entre le deuxième neurone et le troisième neurone, appelé post-ganglionnaire.

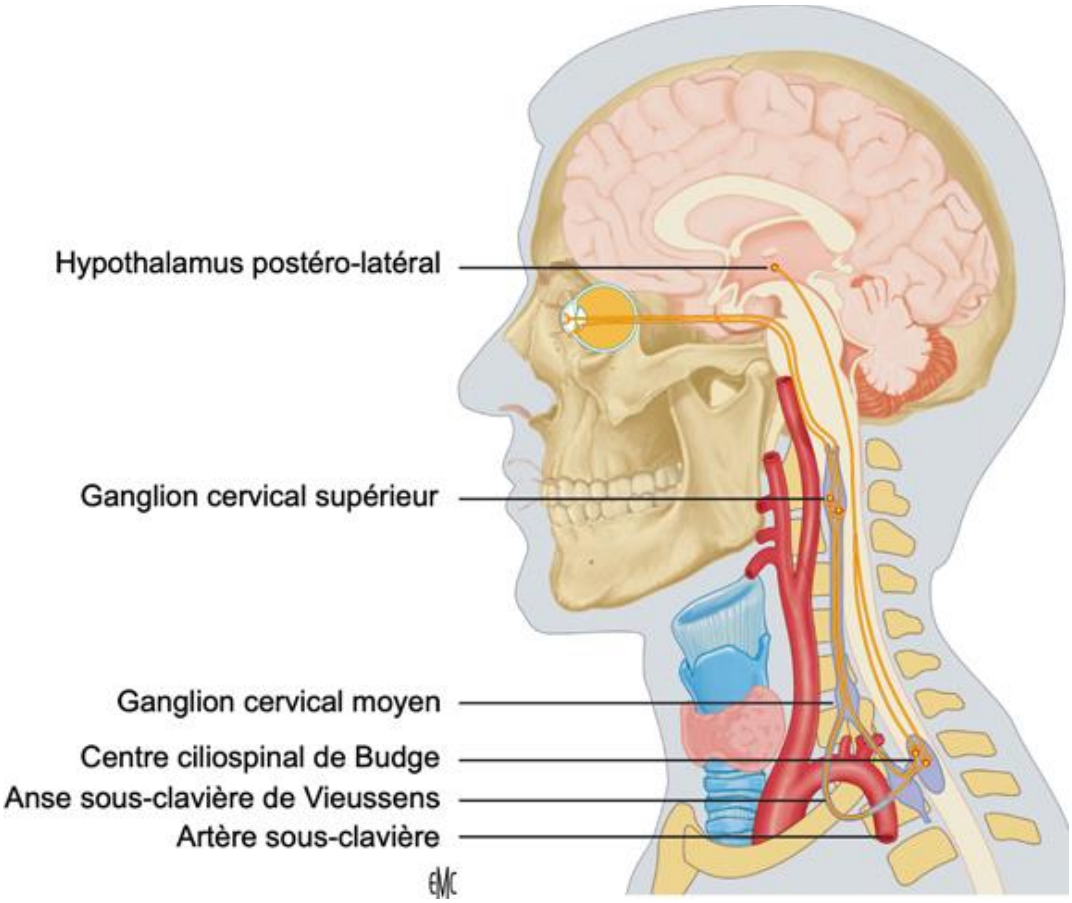


Figure 3 – Schématisation de la voie pupillaire sympathique (32)

L'axone du troisième neurone suit le trajet de la carotide interne, alors qu'une portion du contingent destinée à la face longe la carotide externe. Une atteinte située en amont de cette bifurcation provoque un syndrome de Claude Bernard-Horner accompagné de troubles vasomoteurs et de la sudation au niveau de la face homolatérale.

Les fibres à destinée oculaire restent accolées à la carotide interne pour constituer le plexus sympathique péri-carotidien, puis passent à côté du ganglion de Gasser pour gagner le sinus caverneux, avec un trajet proche du nerf abducens (VI).

Elles pénètrent ensuite dans l'orbite à travers la fente sphénoïdale à proximité du nerf ophtalmique (V1), et forment derrière le globe oculaire les nerfs ciliaires longs destinés à innerver le muscle dilatateur de l'iris et les muscles tarsal supérieur (muscle de Müller) et tarsal inférieur (muscle rétracteur de la paupière inférieure). (32)

II. 2. Réflexe photomoteur (RPM)

II. 2. a. Examen clinique

En raison du fonctionnement de l'innervation parasympathique décrit ci-dessus, la projection de lumière sur un œil entraîne une constriction pupillaire homolatérale (RPM dit direct) et controlatérale (RPM dit consensuel). En l'absence d'anisocorie, les deux pupilles sont en théorie constamment de même taille.
Leur diamètre varie de 7,5-8 mm en pleine mydriase à 1,5-2 mm en myosis serré (33).

Dès le IIème siècle, le médecin grec Galien se sert de l'appréciation du RPM en cachant alternativement chaque œil chez ses patients atteints de cataracte afin de dépister une pathologie rétro-cristallinienne et ainsi évaluer l'intérêt de les traiter (34,35).

L’examen clinique des pupilles s’attache donc à comparer leur taille à la lumière et à l’obscurité, analyser leur réactivité à la lumière et rechercher un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR). En pratique clinique courante, ces tests simples sont qualitatifs.

Ces étapes se réalisent en faisant fixer le patient au loin, afin d’ôter tout réflexe d'accommodation-convergence-myosis surajouté, en se plaçant légèrement sur le côté et en éclairant par dessous afin de ne pas gêner son axe de vision. L’examinateur peut compléter son examen en cas de mauvaise réactivité à la lumière par la recherche d’un myosis à l’accommodation-convergence.

Le DPAR (Figure 4), ou signe de Marcus Gunn, se dépiste en présence d’un RPM direct sur chaque pupille. Le praticien projette, dans l’obscurité, une lumière vive sur un œil pendant 3 à 5 secondes, puis immédiatement sur l’autre pendant la même durée, et ainsi de suite afin de réaliser un test d’éclairement alterné (36,37).

Il faut veiller à éclairer dans l’axe de chaque œil, car la projection oblique pour un œil et axiale pour l’autre peut produire un faux DPAR.

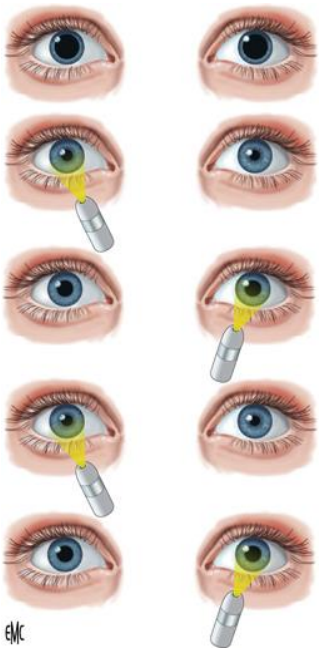


Figure 4 – Examen d'un DPAR de l'œil gauche (32)

Chez le patient sain, la stimulation entraîne à chaque changement d'œil éclairé une constriction homolatérale puis un échappement pupillaire avec une légère dilatation. Le DPAR consiste en l'absence de constriction, ou la dilatation paradoxale, de la pupille du côté de l'œil éclairé.

En outre, de nombreux traitements généraux ont un impact sur la pupille (Tableau 2) : la plupart interagissent directement avec les systèmes parasympathique et sympathique, par leur action centrale ou périphérique, alors que d'autres ont une influence via leur effet sur l'éveil (38).

Médicaments	Mécanismes d'action	Effet
Anti-histaminiques de première génération	Bloquent les récepteurs H1 → sédation	Myosis
Anti-hypertenseurs centraux	Antagonistes adrénergiques α_1 (prazosine) Agonistes centraux α_2 (clonidine) d'où inhibition des neurones noradrénergiques → sédation	
Antipsychotiques	Antagonistes adrénergiques α_1 (phénothiazine, halopéridol)	
Opiacés	Stimulent les récepteurs μ d'où inhibition des neurones noradrénergiques centraux → sédation	
Antiparkinsoniens	Bloquent les récepteurs muscariniques (anticholinergiques) Stimulent les récepteurs D2 (dopaminergiques) d'où inhibition des neurones centraux → sédation	Mydriase
Antidépresseurs	Bloquent la recapture de la noradrénaline (tricycliques) +/- de la sérotonine (venlafaxine)	
Psychostimulants	Libèrent la noradrénaline (amphétamine) Bloquent la recapture de la dopamine (modafinil) d'où stimulation sympathique centrale et éveil	
Anti-émétiques	Anticholinergiques (scopolamine)	
Contre l'incontinence urinaire	Anticholinergiques (oxybutynine, fésotérodine)	

Tableau 2 – Effets sur la pupille des médicaments généraux (38)

II. 2. b. Cellules ganglionnaires à mélanopsine

Ces cellules rétiniennes de découverte récente, dans les années 2000, contiennent un photopigment, la mélanopsine, dont le pic d'absorption se situe à environ 480 nm, dans

le bleu (5). Elles sont capables de se dépolariser selon la voie classique par l'intermédiaire des cônes et des bâtonnets, mais aussi de manière indépendante après excitation par la lumière de leur corps cellulaire contenant la mélanopsine, d'où leur appellation de cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles (ipRGC) (Figure 5).

Ceci explique l'observation du RPM in vitro après inactivation pharmacologique des photorécepteurs (39), ou bien chez des patients atteints de rétinite pigmentaire sans perception lumineuse et avec un électrorétinogramme plat, qui conservent tout de même un cycle nycthéméral normal (40).

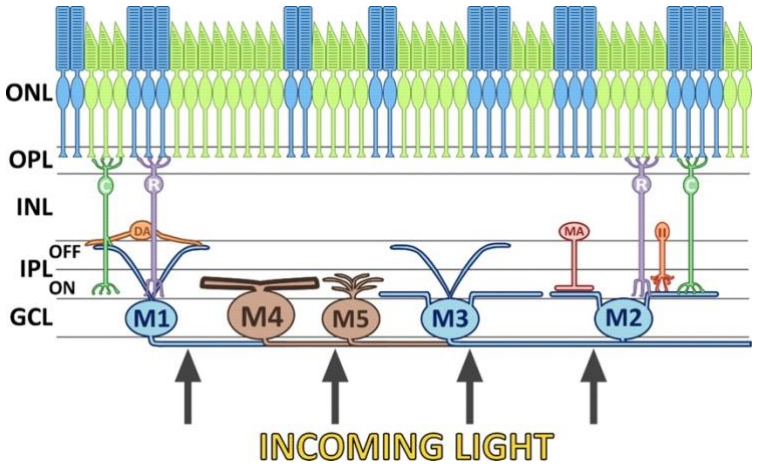


Figure 5 – Schématisation des photorécepteurs au sein de la rétine (41)

La couche nucléaire externe (ONL) contient les cônes et les bâtonnets, qui font synapse avec les cellules bipolaires (C pour cônes et R pour bâtonnets) dans la couche plexiforme externe (OPL). Les corps cellulaires des cellules amacrines (DA, MA, II) et bipolaires se situent dans la couche nucléaire interne (INL).

La couche des cellules ganglionnaires (GCC ou GCL) comporte les cellules ganglionnaires rétiniennes (non dessinées) et les ipRGC (M1 à M5).

Les types d'ipRGC diffèrent selon leur morphologie et leur site de projection dendritique.

Avec six types aujourd'hui identifiés, les ipRGC possèdent un champ d'activité très large et font récemment l'objet de nombreuses recherches sur leurs fonctions et projections. Elles ont une influence notamment sur le réflexe photomoteur et la sensibilité au contraste, mais aussi sur le développement pendant la phase embryonnaire, la régulation du rythme circadien, le sommeil ou encore l'humeur et l'apprentissage (41–43).

Compte tenu du pic d'absorption de la mélatonine, la réponse pupillaire obtenue est maximale pour les courtes longueurs d'onde, dans le spectre bleu (44).

La constriction via le circuit intrinsèque présente une latence très variable : plus lente (quasiment 1 minute) pour un stimulus de faible intensité et a contrario plus rapide (moins d'1 seconde) lorsque l'intensité du stimulus est élevée. En comparaison, les réponses à la lumière issues des cônes et des bâtonnets sont respectivement 100 et 20 fois plus rapides (40).

La réponse intrinsèque est également plus tonique avec une constriction maximale atteinte après 10-20 secondes de stimulation constante, et plus prolongée, ce qui permet une constriction pupillaire soutenue entre 5 et 60 secondes après arrêt de la stimulation : la réponse pupillaire post-illumination (PIPR) (39,40,45).

Les ipRGC sont ainsi capables de répondre en continu via la voie intrinsèque aux changements lents de luminance, comme l'ensoleillement variable, pour déterminer un diamètre pupillaire de base, et rapidement via la voie extrinsèque en cas de variation brutale de la luminance, pour adapter précisément et de manière tonique le diamètre pupillaire (6,40).

Toutefois, ce fonctionnement en deux circuits parallèles demeure une description limitée de la réalité des voies pupillo-visuelles qui paraît bien plus complexe et fait l'objet de plus en plus de recherches actuellement (6,46).

III. Pupillométrie

III. 1. Historique des pupillomètres

Archimède (IIIème siècle av. J.-C.) dans la Grèce Antique, puis Galilée (XVIIème siècle) pendant la Renaissance mettent au point les premières méthodes pour estimer la taille de la pupille. Lambert utilise en 1760 une paire de compas pour la mesurer selon différentes conditions de lumière, en s'aidant d'un miroir, puis plusieurs pupillomètres sont élaborés courant XIXème et début XXème siècles, avant l'arrivée de la cinématographie. Celle-ci offre une évaluation dynamique, jusqu'à cent images par seconde que Löwenstein analyse individuellement en 1942 pour construire une courbe du diamètre pupillaire dans le temps (47).

Survient ensuite l'avènement de l'infrarouge en ophtalmologie dans les années 1930, qui rend notamment possible la pupillométrie dans l'obscurité, technique décrite dès 1958, par Löwenstein, encore lui, et Löwenfeld (34).

Dans les années 1960, les caméras optiques se dotent d'un convertisseur d'image afin d'augmenter considérablement la résolution temporelle des enregistrements. Plus tard, les premières techniques automatisées peu précises se perfectionnent, et apparaît en 1987 une machine reposant sur la détection sur une image vidéo des bords de la pupille et de l'iris le long de lignes de balayage pré-sélectionnées, avec une fréquence spatiale de 0,01 mm et une résolution temporelle de 20 ms, soit une fréquence de 50 Hz (48).

Désormais, les pupillomètres sont généralement dotés d'un capteur d'image fonctionnant dans l'infrarouge couplé à une interface digitale pour l'enregistrement automatique, le traitement et la restitution des données pupillaires. Ceux à haute résolution peuvent offrir une fréquence temporelle de 1000 Hz et une résolution spatiale inférieure à 0,01° (49). L'oculométrie permet aujourd'hui l'enregistrement simultané des mouvements oculaires et de la dynamique pupillaire.

III. 2. Caractéristiques de la pupillométrie

Le RPM induit par une stimulation lumineuse monoculaire brève et intense est le signal principal mesuré pour caractériser les réponses pupillaires.

III. 2. a. Dynamique du RPM

Elle se construit selon quatre phases : latence de la réponse, constriction maximale, échappement pupillaire et récupération (33).

La période de latence (220 à 500 ms) décrit le délai entre le début du signal lumineux et l'initiation de la constriction pupillaire, elle n'est pas significativement différente pour la réponse consensuelle, et diminue quand l'intensité lumineuse augmente jusqu'à un minimum de 100 à 240 ms (34,50).

Survient ensuite la constriction pupillaire rapide qui atteint une vitesse maximale (VMC) puis ralentit ; la différence entre le diamètre pupillaire initial et celui obtenu après constriction est appelée amplitude maximale de constriction (AMC) (33). De même, ces deux paramètres augmentent avec l'intensité du stimulus (34,50).

Après le pic de myosis obtenu, l'échappement pupillaire consiste en la redilatation rapide qui aboutit à un état de constriction partielle pendant plusieurs secondes (jusqu'à 100 s) tant que la stimulation perdure (33) avant que la pupille ne retrouve lentement son diamètre initial.

Le pupillogramme (Figure 6) est la courbe construite à partir des données pupillaires enregistrées, avec le diamètre pupillaire exposé sur l'axe des ordonnées en fonction du temps sur l'axe des abscisses. Il permet de calculer les différents paramètres de la pupillométrie dynamique sus-cités.

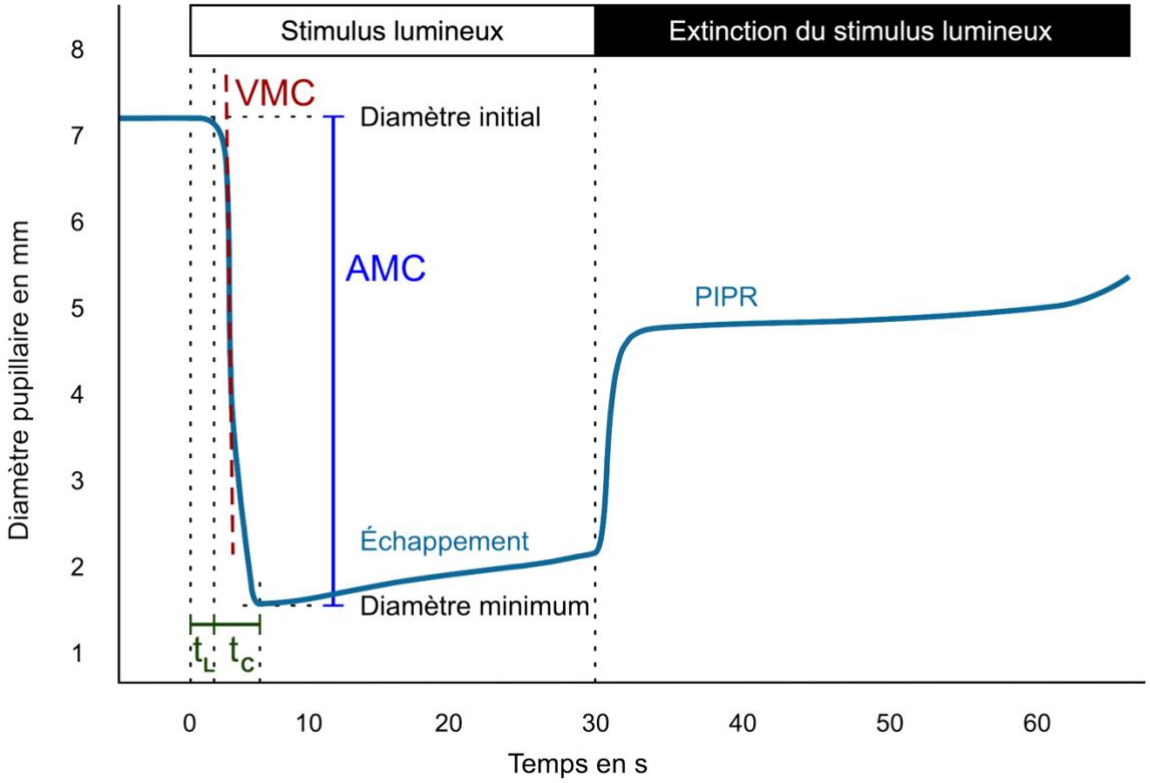


Figure 6 – Pupillogramme (33)

VMC : vitesse maximale de constriction, AMC : amplitude maximale de constriction, PIPR : réponse pupillaire post-illumination

t_L : durée de latence, t_C durée de constriction

III. 2. b. Durée du cycle pupillaire (PCT)

De surcroît, l'intégrité des voies nerveuses peut être appréciée en fonction du PCT, qui est évaluable cliniquement en lampe à fente, en dirigeant un faisceau de lumière vers le bord de la pupille, à la limite de l'iris (Figure 7). Ceci va déclencher le RPM et le centrage de la marge irienne, d'où l'occlusion du signal lumineux, conduisant à une nouvelle dilatation de la pupille qui reçoit à nouveau la lumière, etc.

Le PCT correspond à la période séparant chaque oscillation cyclique, avec une normale à environ 1 s (51), et s'allonge en cas de dysfonction sur le trajet nerveux.

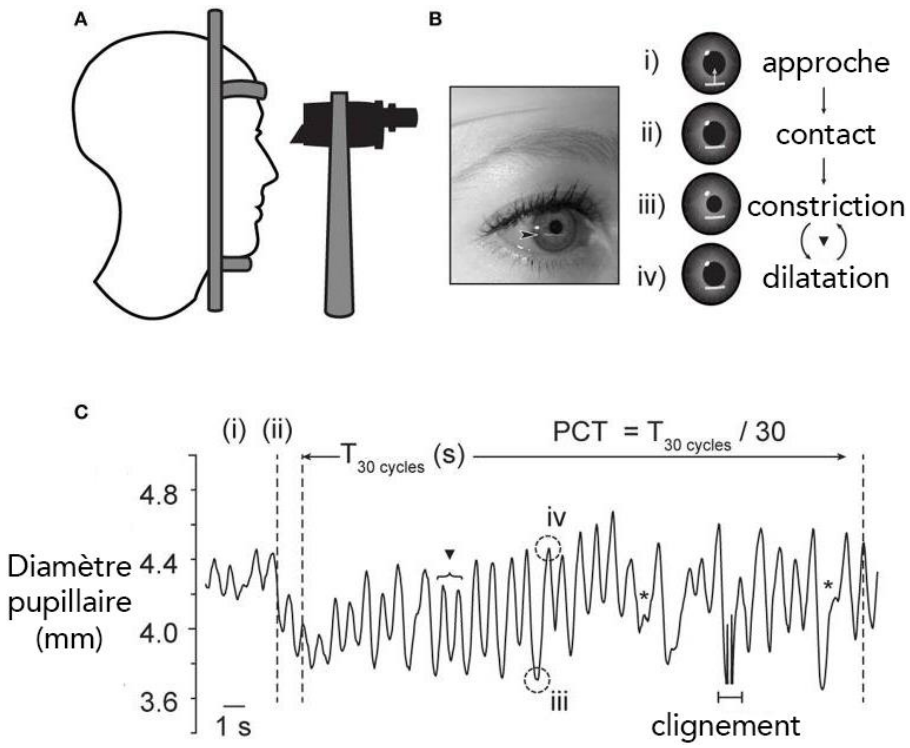


Figure 7 – Méthode d'examen du PCT en lampe à fente (52)

A. Sujet installé en lampe à fente, pupille visualisée à travers le microscope

B. Une fente lumineuse horizontale est positionnée sous l'iris et élevée jusqu'à toucher le bord pupillaire, initiant une constriction de la pupille. Le faisceau reste fixe, la constriction amène le bord pupillaire en dehors du faisceau lumineux, ce qui conduit à une redilatation spontanée jusqu'à ce que le bord pupillaire revienne à nouveau en contact avec la lumière : cette technique induit une oscillation pupillaire soutenue

C. Un cycle correspond à la durée d'une boucle pupillaire complète, indiqué par ▾, alors que * désigne des battements pupillaires superposés qui n'interfèrent pas avec le rythme oscillatoire analysé

Sa mesure n'est pas réalisable en cas de neuropathie optique trop sévère (absence d'oscillation), de pathologies impliquant une dysfonction du système autonome comme le diabète, ou d'anomalies iriennes comme l'iridectomie périphérique (35).

Les publications sur son utilisation en pratique clinique abondent, et une diminution significative de l'oscillation pupillaire est mise en évidence en neuro-ophtalmologie dans les neuropathies optiques liées à la sclérose en plaques (53) ou au diabète (54), et même en neurologie chez les migraineux (52).

Très peu d'études à notre connaissance se sont penchées sur ses modifications en cas de glaucome, mais il semble que sa durée soit aussi significativement augmentée (55).

L'utilisation du PCT en pratique clinique demeure limitée actuellement par les contraintes du dispositif adopté (taille, couleur, structure et position de l'éclairement inducteur). L'illumination est effectuée sur la partie inférieure de l'iris, ce qui limite de facto l'exploration spatiale du PCT. Aussi, la fréquence d'oscillation est appréciée avec un chronomètre en comptant le nombre de cycles, sans mesure de l'amplitude des modulations ni de ses variations (irrégularités en fréquence et en puissance).

III. 3. Facteurs de variations

La taille de la pupille diminue avec l'âge de manière quasiment linéaire, ce qui entraîne irrémédiablement une diminution de l'amplitude de constriction, mais il n'y a pas de différence selon le sexe, la réfraction ou la couleur de l'iris (56).

La latence du RPM est allongée chez les enfants et les sujets âgés, la plus courte étant observée vers 20 ans. De plus, le vieillissement entraîne une diminution du rapport entre la vitesse de constriction et celle de dilatation (57).

D'autre part, de nombreuses conditions physiologiques sont à l'origine de fluctuations de la dynamique du RPM au quotidien (Tableau 3) (58).

Clignement	Constriction transitoire puis redilatation
Accoutumance	Diminutions du diamètre pupillaire et de l'amplitude de constriction, augmentation de la vitesse de constriction
Fatigue	Diminutions du diamètre et de l'amplitude, hippus pupillaire plus fréquent
Vigilance	Diminution du diamètre
Sommation binoculaire	Constriction plus importante si deux yeux stimulés
Alcoolémie	Dilatation pupillaire proportionnelle

Tableau 3 – Variations physiologiques de la dynamique pupillaire (58)

Le hippus correspond à une oscillation pupillaire soutenue d'amplitude proche de 1-2 mm, selon une période d'environ 5 s, il se produit spontanément mais survient de manière préférentielle en cas de relaxation passive, et peut être déclenché par une longue accommodation ou un changement de luminosité répété. Il cesse immédiatement au cours d'une activité mentale (59).

Par ailleurs, il existe une hétérogénéité de la réponse pupillaire qui décroît quand la stimulation lumineuse s'éloigne du centre du champ visuel, et qui s'avère être plus importante en cas de stimulation temporale (rétine nasale) par rapport à une stimulation nasale (rétine temporale) (60,61) (Figure 8).

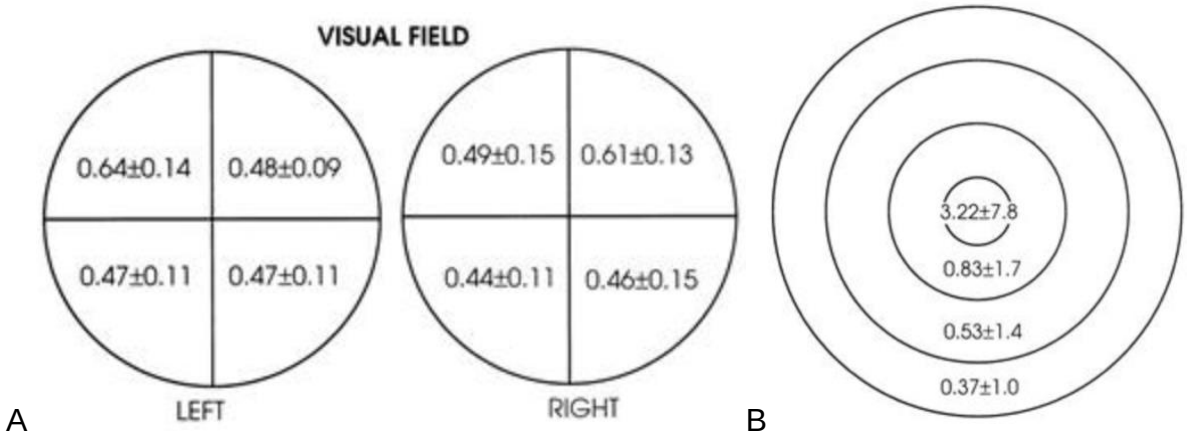


Figure 8 – Hétérogénéité de la réponse pupillaire (61)

Sont représentées en µm/deg^2 les amplitudes de constriction (moyenne +/- déviation standard) chez des sujets normaux en fonction de la zone du champ visuel stimulée : la réponse pupillaire est de plus grande amplitude en cas de stimulation A. temporale que nasale, et en cas de stimulation B. centrale par rapport à la périphérie

Pour finir, de nombreuses études ces dernières années s'intéressent au RPM dans les pathologies neurodégénératives, observant par exemple une diminution de la vitesse de constriction dans la maladie d'Alzheimer (62), à laquelle s'ajoutent une augmentation de la latence et une diminution de l'amplitude de constriction dans la maladie de Parkinson, bien qu'il n'y ait aucun signe clinique de dysfonction du système nerveux autonome (63). Les paramètres pupillométriques pourraient d'ailleurs être utiles dans l'évaluation thérapeutique des patients sous L-Dopa (64).

III. 4. Dans le glaucome

III. 4. a. Évolution des connaissances

L'intérêt de la pupillométrie dans le glaucome est évoqué dès 1946 (65), sans qu'il n'existe de technique d'étude assez avancée pour appréhender la complexité des voies physiologiques, la vulnérabilité de leurs structures et la grande sensibilité biologique du système nerveux autonome (67).

La périmétrie basée sur les réponses pupillaires est initiée en 1949 (68), avec des équipements tentant de reproduire manuellement dans un premier temps un champ visuel dans les années 1960 (68,69).
Dans les années 1990 émergent plusieurs systèmes de périmétrie automatisée à l'aide d'une pupillométrie infrarouge afin d'enregistrer le champ visuel selon les changements d'aire pupillaire pour chaque cible visualisée. Ces mesures objectives retrouvent des données qualitativement concordantes avec le champ visuel de type Humphrey 30-2, notamment pour le glaucome (70–72).

Ultérieurement, une étude portant sur des patients avec des glaucomes asymétriques entre les rétines supérieure et inférieure prouve la différence de réponses pupillaires à la lumière selon le territoire de projection (73).

La pupillométrie quantitative (pupillographie) est d'ailleurs utilisée afin de mesurer le DPAR et met en évidence le lien avec l'atrophie chorio-rétinienne péri-papillaire (74).
Il est prouvé que le DPAR survient en cas de perte d'environ 25 à 27% de l'épaisseur RNFL (75) et est inversement corrélé à celle-ci (76). De même, la corrélation entre le DPAR et l'épaisseur GCC est encore plus sensible, surtout en considérant le pourcentage de volume de perte focale (77).
Le DPAR est donc plus fréquent chez les patients atteints de glaucome, qui ont une plus grande asymétrie d'amplitude du RPM. Leur pupille se resserre moins amplement et plus lentement, avec une VMC inférieure (7).

D'autre part, le PCT est prolongé dans le glaucome, l'allongement étant proportionnel à la réduction de l'acuité visuelle et des épaisseurs RNFL et GCC sur l'OCT (78). La fréquence d'oscillation est également plus fluctuante dans le temps en cas de neuropathie optique, sans qu'il n'y ait de différence concernant l'amplitude d'oscillation (51).

Enfin, les collyres hypotonisants utilisés en pratique courante n'ont aucune incidence sur la dynamique pupillaire, bien qu'ils aient pour certains un effet myotique (brimonidine, travoprost), qui n'est pas retrouvé ou de manière négligeable chez les autres (bimatoprost, latanoprost, timolol, brinzolamide) (79).

III. 4. b. Détection précoce de la maladie

Dans le contexte actuel de sous-diagnostic majeur, les publications fleurissent sur la pupillométrie comme outil de dépistage du glaucome.

Une d'entre elles a d'ailleurs recensé les différents moyens pupillométriques de dépistage du glaucome, notamment la mesure du DPAR par pupillographie, la périmétrie pupillaire et l'évaluation du PCT. L'ensemble de ces techniques permet d'obtenir une sensibilité (Se) de 0,74 avec un intervalle de confiance à 95% (IC) de 0,59–0,85, et une spécificité (Sp) de 0,85 (IC 0,77–0,90) (7).

Plus particulièrement, de très bons résultats sont obtenus grâce aux stimulations multifocales, alternativement sur plusieurs régions.

Carle et al. proposent en 2011 un protocole qui stimule 40 régions recouvrant les 60° centraux du champ visuel, selon un motif en cible épargnant les méridiens horizontal et vertical (Figure 9A). Les courbes ROC calculées disposent d'une AUC de 0,848 (IC 0,79–0,95) pour les glaucomes inclus, 0,795 (IC 0,72–0,87) au stade débutant, et 1,00 aux stades au moins modérés (peu de patients inclus) (80).

Maddess et al. mettent au point une expérience similaire stimulant 44 régions correspondant à 60° du champ visuel, selon un motif en cible également (Figure 9B), et atteignent au maximum une AUC de 0,661 (IC 0,62–0,70) pour les glaucomes débutants, 0,772 (IC 0,71–0,83) pour les glaucomes modérés, 0,932 (IC 0,89–0,97) pour les glaucomes « évolués » (81,82).

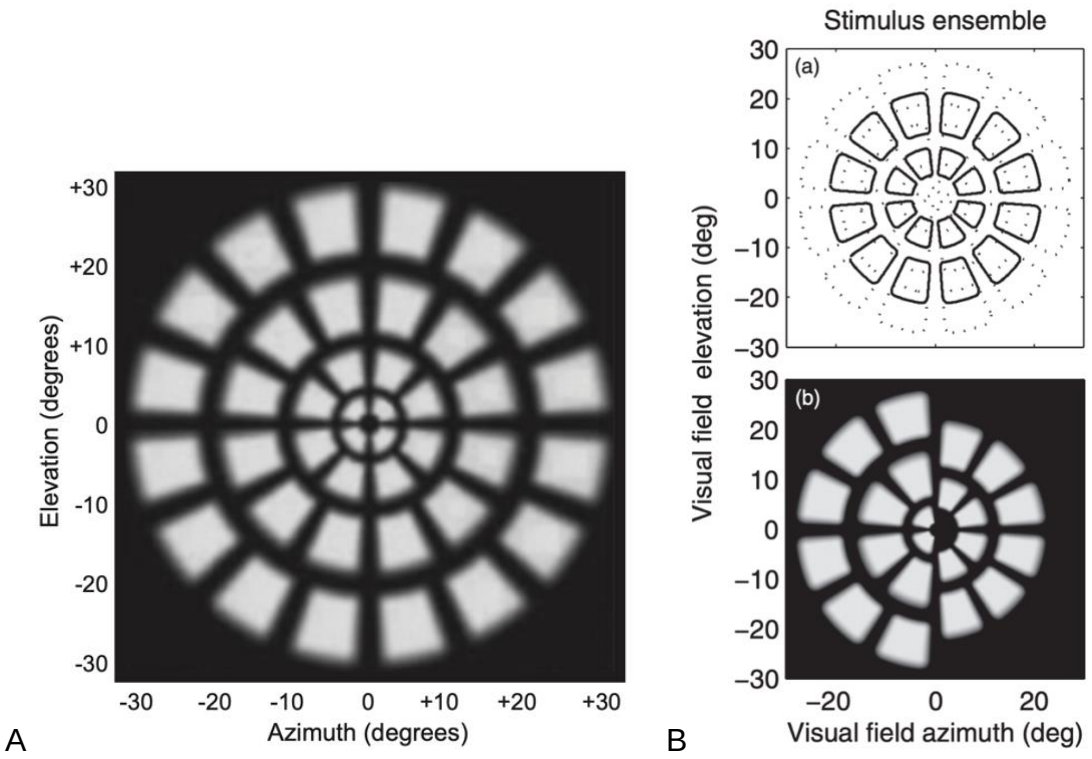


Figure 9 – Cartographies des secteurs recevant le stimulus lors de deux exemples d'études évaluant la méthode pupillométrique par stimulations multifocales (80,81)

Protocoles A. de Carle et al. (40 régions) et B. de Maddess et al. (44 régions)

Dans ces études, la luminance des stimulations s'élève à 290 cd/m^2, celles-ci sont suffisamment éloignées pour s'affranchir du réflexe de myosis en accommodation. Le participant fixe un point central et les réponses pupillaires sont enregistrées à l'aide d'un pupillomètre infrarouge permettant au moins 30 mesures/s/œil.

D'autre part, l'influence de la diffusion de la lumière est réduite en utilisant des zones non contiguës et un fond d'une luminance de 10 cd/m^2. Jusqu'à 15% des données sont supprimées pour effacer les clignements et pertes de fixation.

Pour finir, les valeurs absolues de la pupille ne sont pas utilisées : une normalisation sur une valeur standard (3,5 mm) est appliquée pour travailler sur des valeurs relatives et

ainsi éviter les biais liés aux différences de diamètre entre les participants, par exemple liées aux myosis séniles. (80–82)

Dans une autre publication de 2018 visant les glaucomes débutants, Najjar et al. introduisent un protocole pupillométrique chromatique en champ large durant lequel l'œil du participant est exposé à une lumière bleue puis rouge augmentant progressivement en luminance. L'AMC est significativement corrélée avec l'épaisseur moyenne RNFL pour les glaucomes débutants, pas chez les sujets contrôles, mais les paramètres pupillométriques ne sont pas corrélés avec les paramètres du champ visuel (MD notamment) (83).

En parallèle, une évaluation du PCT sur au moins 30 secondes, avec les variations pathologiques décrites précédemment, pourrait aider à discriminer les yeux atteints de neuropathie optique et les yeux sains avec une AUC de 0,82, une Se de 0,82 (IC 0,60–0,95) et une Sp de 0,77 (IC 0,55–0,92) (51).
Aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée au PCT spécifiquement dans le glaucome.

III. 5. Marquage fréquentiel de l'activité pupillaire (PFT)

Cette technique consiste à éclairer de manière alternée plusieurs secteurs selon une fréquence temporelle propre à chacun (de 1 à 3,5 Hz), ce qui permet de « marquer » chaque région avec une fréquence de modulation de luminance spécifique.

Dès lors, chez un sujet sain, chaque secteur de la stimulation visuelle multipartite activera la pupille à une fréquence particulière. L'analyse spectrale de la réponse pupillaire globale (en réponse à toutes les modulations spatialisées de luminance) permet ensuite de déterminer quels secteurs ont contribué ou non à la réponse pupillaire.
En ophtalmologie, la méthode de PFT a démontré son efficacité dans la discrimination par exemple de patients atteints de rétinite pigmentaire, de maladie de Leber et de maladie de Stargardt, avec un temps d'examen limité (84).

L'objectif principal de cette étude est donc la discrimination des sujets sains et des sujets glaucomateux par la méthode pupillométrique de marquage fréquentiel.
Dans un deuxième temps, nous évaluons également la faisabilité et l'acceptabilité de ce test, en comparaison au champ visuel. Enfin, nous essayons de confirmer plusieurs hypothèses supplémentaires comme les corrélations entre les épaisseurs RNFL et GCC et les réponses pupillaires, ou entre le champ visuel et le champ pupillométrique obtenu à travers les réponses pupillaires aux stimulus.

Nos hypothèses de travail sont les suivantes :

1. Compte tenu des circuits d'activation de la pupille et des dysfonctionnements induits par le glaucome (diminution des épaisseurs RNFL et GCC), nous attendons une réponse pupillaire différente, de plus faible amplitude, entre les patients et les sujets contrôles ;
2. La présence d'un scotome correspondant à une atteinte focale devrait entraîner une diminution sélective de la réponse pupillaire pour le secteur stimulant la région atteinte du scotome ;

3. L’activité oculomotrice devrait également être perturbée chez les patients (du fait de la non-perception de certaines régions) par rapport aux sujets sains ;
4. Enfin, à propos du PCT, nous attendons un ralentissement des oscillations, une amplitude moindre et une variabilité plus grande chez les patients par rapport aux yeux contrôles.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Participants

Les patients atteints de glaucome ont été sélectionnés selon leur dossier lors de consultations dans le cadre du Centre Régional du Glaucome ou lors de consultations spécialisées dans le glaucome au CHU de Lille. Chacune de ces consultations comprenait un champ visuel en périmétrie statique automatisée Humphrey 10-2, 24-2 ou 30-2.

Les sujets contrôles ont été sollicités dans ce même service d'ophtalmologie du CHU de Lille au sein des personnes consultant pour un dépistage de glaucome sans neuropathie optique diagnostiquée ou pour un motif indépendant, ainsi qu'auprès des accompagnants.

Les critères d'exclusion locaux étaient les suivants : acuité visuelle < 5/10, iridotomie périphérique, chirurgie de l'iris ou port de lentilles pouvant gêner la mesure pupillaire, traitement par collyre myotique ou mydriatique. Les patients ayant bénéficié d'une trabéculoplastie sélective au laser ou d'une chirurgie de cataracte n'étaient pas exclus.

Sur le plan général, les personnes souffrant d'une pathologie neurodégénérative ou d'un diabète avec atteinte du système nerveux autonome, ou bénéficiant d'un traitement par voie générale influant sur la dynamique pupillaire, étaient également exclues de l'étude.

Les données de la consultation du jour ont permis de classer les yeux en 7 groupes :

- « sain », ou sujet contrôle, et « HTIO isolée » : absence de neuropathie optique décelée après l'examen clinique complété par un OCT RNFL et GCC (ainsi qu'un champ visuel systématiquement en cas de suivi pour HTIO) ;
- « glaucome pré-périmétrique » : pas d'atteinte objectivée sur le champ visuel, soit le stade 0 de la classification décrite précédemment ;
- « glaucome débutant » : MD supérieur ou égal à −6.00 dB sur le champ visuel, correspondant au stade 1 ;
- « glaucome modéré » : MD compris entre -6,01 et -12 dB (stade 2) ;
- « glaucome avancé » : MD compris entre -12,01 et -20 dB (stade 3) ;
- « glaucome sévère » : MD strictement inférieur à -20 dB (stade 4).

En l'absence de consultation prévue, donc pour les sujets contrôles uniquement, seuls une mesure de l'acuité visuelle, un examen en lampe à fente, un examen du fond d'œil et un OCT étaient réalisés afin de ne pas méconnaître une neuropathie optique ou toute autre pathologie oculaire pouvant influer sur la réponse pupillaire et qui constituaient des critères d'exclusion dans notre étude. Pour l'analyse, nous avons recouru à un champ visuel Humphrey 24-2 parfaitement normal.

Un consentement écrit informant du caractère volontaire et strictement confidentiel de l'étude, ainsi que de la possibilité d'interrompre leur participation à tout moment, est recueilli chez tous les participants (Annexe 1).

II. Déroulement du test

II. 1. Environnement et matériel

Chaque participant a passé le test dans une salle dédiée située dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille, plongée dans l'obscurité et dont la luminance mesurée est aux alentours de 0,50 cd/m^2.

L'appareil pupillométrique utilisé est le LiveTrack Lightning (Figure 10), pupillomètre commercial (Cambridge Research Systems Ltd, Royaume-Uni) constitué d'une caméra et d'une lampe infrarouge et qui permet d'enregistrer les positions du regard et la taille de la pupille à 500 Hz. Sa résolution spatiale est de 0,05°.

Figure 10 – Pupillomètre LiveTrack

Celui-ci est relié à un ordinateur pour la récupération et le stockage de toutes ces mesures. L'ordinateur dispose par ailleurs du logiciel Jeda (créé par M. Lorenceau) et pilote un second écran disposé devant le participant, et sur lequel sont présentés les stimulus. Le logiciel lit les valeurs de diamètre pupillaire et la position des yeux (en vertical et en horizontal) à chaque trame (60 trames/s) et les stocke dans un fichier, ainsi que des valeurs relatives au déroulement du test.

L'écran de stimulation bénéficie d'une diagonale de 30 pouces, avec une définition de 2560 x 1600 pixels et une luminance d'écran de fond de 0,62 cd/m^2. Pour les besoins de l'étude, l'écran est configuré avec une résolution de 1024 x 768 pixels (format 4:3) et fonctionne à 60 Hz.

Un support composé d'une mentonnière et d'une barre d'appui pour le front est installé en face du participant assis, afin de situer ses yeux à 80 cm de l'écran et 32,5 cm du pupillomètre, pour permettre des mesures optimales (85).

Le dispositif employé est illustré sur la Figure 11.

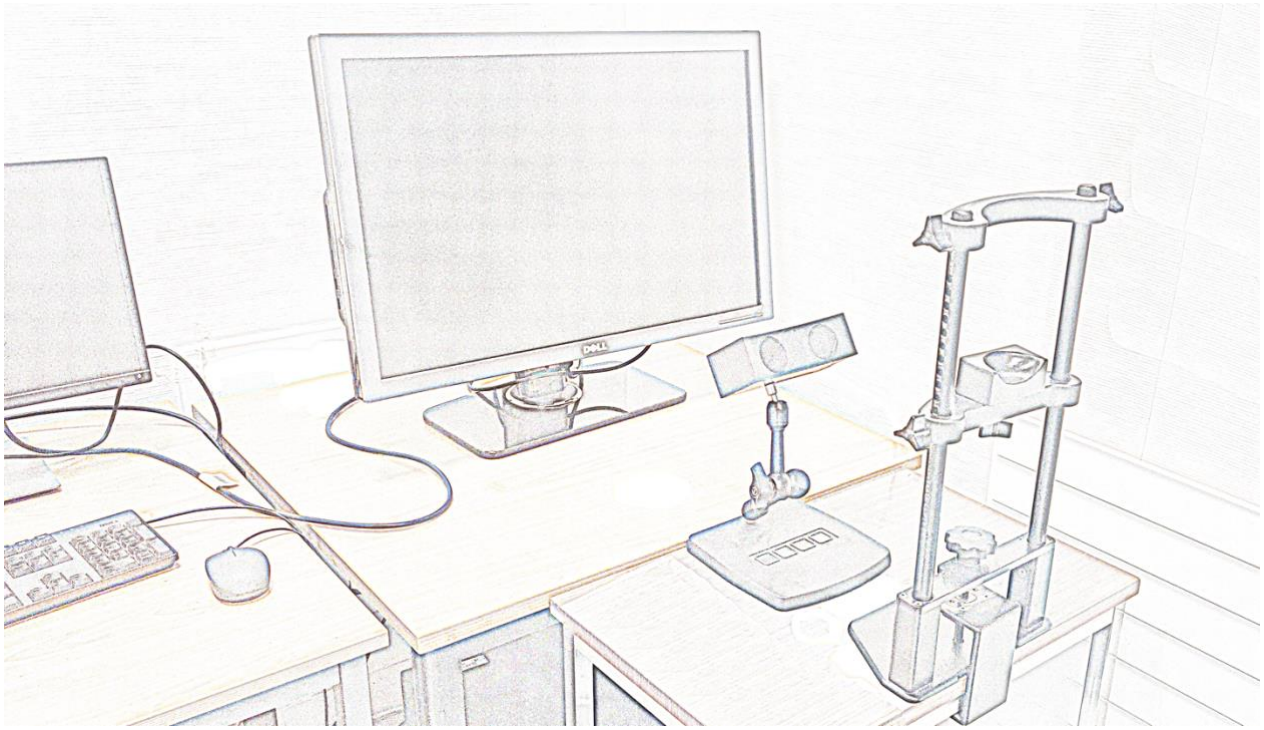


Figure 11 – Schéma du dispositif expérimental : l'ordinateur à gauche est utilisé par l'examinateur pour recueillir les données et lancer le programme de test, le participant maintient sa tête stabilisée sur le support prévu et fixe l'écran en face tandis que le pupillomètre enregistre les mouvements oculaires et les valeurs pupillaires

II. 2. Protocole de passation

II. 2. a. Préparation

La première étape consiste à compléter les données démographiques à savoir l'âge, le sexe, les antécédents généraux et ophtalmologiques, ainsi que les traitements en cours, sur les plans général et oculaire, afin de déceler un facteur pouvant modifier la réponse pupillaire. Cette période permet un temps d'adaptation à l'obscurité d'une quinzaine de minutes, nécessaire pour une réponse pupillaire constante (86).

Le patient positionne ensuite sa tête confortablement afin de rester le plus immobile possible pendant l'expérience et est informé des autres consignes favorisant un enregistrement optimal : ne pas hésiter à cligner normalement en favorisant des clignements réguliers mais brefs, et fixer constamment le centre de l'écran (identifiable par un point lumineux).

La disposition du pupillomètre est ajustée afin que la caméra soit bien centrée sur les deux yeux avec une mise au point optimale, et une photographie des pupilles avant examen est sauvegardée (Figure 12).

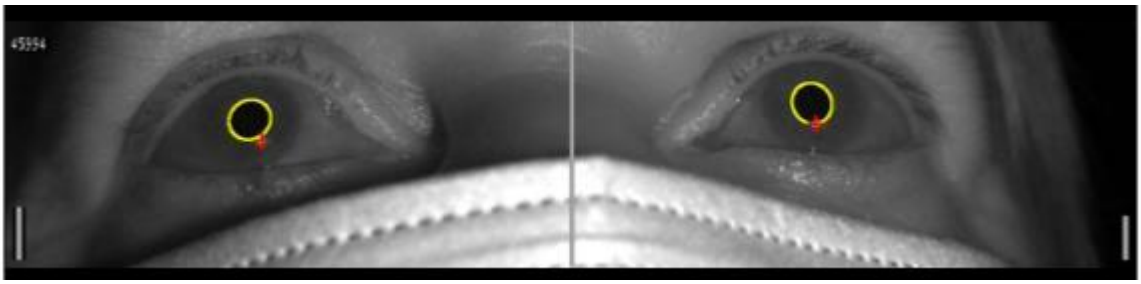


Figure 12 – Photographie par le LiveTrack des pupilles, juste avant l'expérience

Ensuite, le logiciel Jeda est lancé et un fichier de calibration standard pour le LiveTrack est chargé, celle-ci est affinée par la fixation de plusieurs points colorés présentés sur l'écran, à laquelle s'ajoute enfin une vérification du centrage des yeux pour perfectionner la calibration du LiveTrack si besoin.

L'examinateur cache alors un œil du participant à l'aide d'une coque opaque avant de lancer les tests qui se déroulent en monoculaire. L'œil caché est capable de percevoir la lumière mais ne distingue aucune forme.

II. 2. b. Expérience

Un ensemble de 5 tests pupillométriques est soumis passivement à chaque œil (soit 10 enregistrements en monoculaire, Tableau 4), de manière alternée et en respectant une pause de quelques secondes entre chaque mesure.

Test	PFT champ large				PFT régional		PFT sonore		PCT	
N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Œil	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G

Tableau 4 – Résumé des 10 tests pupillométriques stimulant alternativement les yeux droits (D) et gauches (G) : seul le test PFT champ large initial est répété, le test PFT sonore correspond au test champ large complété par une aide sonore à la fixation

Les deux premiers sont identiques, ont une durée d'une minute et présentent une stimulation champ large, selon quatre quadrants, détaillée plus bas. La répétition permet de mesurer un indice de stabilité des réponses.

Le troisième dure deux minutes et peut être divisé en deux temps : il stimule uniquement deux quadrants opposés en diagonale d'abord, puis les deux autres ensuite.

Le quatrième est similaire aux deux premiers en ce qui concerne la durée et les stimulations, mais est accompagné d'une aide sonore à la fixation. Une musique douce accompagne l'expérience en cas de fixation centrale, tandis qu'un bruit désagréable se déclenche si elle se décentre, ceci afin d'évaluer l'intérêt de donner une information au participant sur ses mouvements oculaires dans l'amélioration de sa fixation.

Enfin, le dernier test évaluant le PCT dure 45 secondes et est constitué d'un large disque alternant entre luminosité et obscurité selon l'état de dilatation pupillaire de l'œil stimulé.

II. 2. c. Évaluation de la tolérance du test

Dans un dernier temps, seulement si le participant a déjà bénéficié d'un champ visuel en périmétrie statique automatisée, il est invité à répondre à quatre questions visant à confronter la tolérance de l'expérience à celle du champ visuel :

« Par rapport au champ visuel, et sur une échelle allant de 1 à 5, avec 1 signifiant « largement moins que le champ visuel », 2 « un peu moins », 3 « équivalent », 4 « un peu plus » et 5 « largement plus », avez-vous trouvé cet examen :

- Éblouissant ?
- Difficile sur le plan de la fixation du point central ?
- Long ?
- Fatigant ? »

II. 3. Choix et caractéristiques des stimulus

II. 3. a. PFT champ large (tests 1, 2 et 4)

Au total, 9 régions sont stimulées en modulant la luminance. Celles-ci sont disposées en cible, comportant une zone centrale correspondant aux 4,6° centraux du champ visuel et

quatre quadrants eux-mêmes séparés en deux zones (paracentrale et périphérique), pour un total de 40,7° du champ visuel impliqué (Figure 13).

Les modulations de luminance sont choisies pour limiter l'éblouissement et conserver une réponse pupillaire suffisante (87). Après un flash initial mesuré à 140 cd/m^2, elle varie avec un fond minimum de 9 cd/m^2 et trois niveaux mesurés à environ 20 cd/m^2, 30 cd/m^2 et 70 cd/m^2.

Chez le sujet sain, le changement de diamètre pupillaire doit refléter cette modulation sectorielle de luminance, donc une réponse est attendue pour chaque fréquence. A contrario, une zone non fonctionnelle du champ visuel est identifiée par une diminution ou absence de réponse pour la fréquence spécifique associée à cette zone.

Par conséquent, l'hypothèse est qu'en cas de scotome recouvrant l'une des régions stimulées, la puissance du signal à la fréquence d'intérêt correspondante sera faible ou nulle (Figure 13).

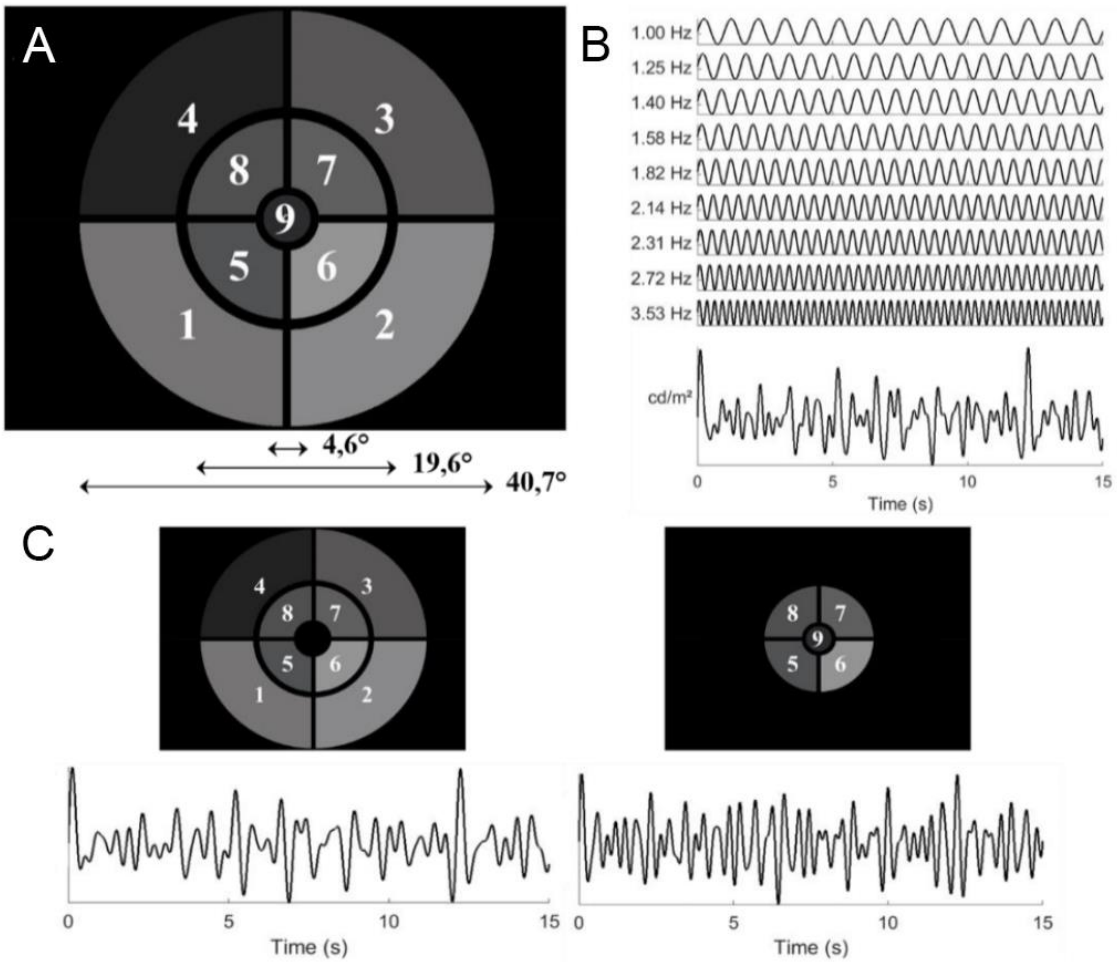


Figure 13 – Hypothèse du protocole PFT champ large

A. Cartographie des 9 régions (dont 1 centrale, 4 paracentrales et 4 périphériques) stimulées lors du test PFT champ large et correspondance avec le champ visuel

B. Chaque secteur oscille en luminance à sa propre fréquence : la luminance moyenne de la stimulation illustrée au-dessous est la fonction composée des 9 fréquences

C. Exemples théoriques de la réponse pupillaire au cours du temps en cas de scotome central à gauche (absence de participation du secteur 9) et de vision tubulaire à droite (absence de participation des secteurs 1, 2, 3 et 4)

Quant au test 4, nous supposons que l'aide sonore à la fixation pourrait aider à la fixation et diminuer subséquemment les mouvements oculaires parasites afin d'améliorer la qualité des données récoltées.

II. 3. b. PFT régional (test 3)

La disposition des régions est la même que précédemment mais la stimulation ne concerne que deux quadrants à la fois, opposés en diagonale (Figure 14) pour limiter les mouvements oculaires involontaires et améliorer la fixation du point central.

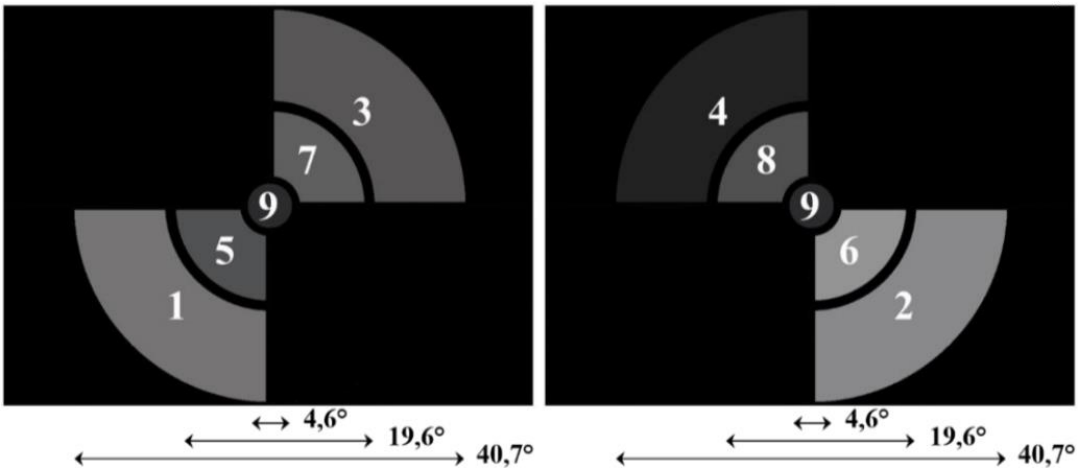


Figure 14 – Cartographie des régions stimulées lors du test PFT régional scindé en deux temps, et correspondance avec le champ visuel

De plus, les secteurs sont plus petits pour augmenter la résolution spatiale du test et estimer si cela permet de conserver une réponse pupillaire suffisante pour spécifier un champ pupillaire anormal. En pratique, le PFT régional permettrait donc de compléter un test champ large aux réponses anormales.

II. 3. c. PCT (test 5)

Le PCT reflète les constantes de temps nécessaire des circuits rétiniens et pupillaires pour obtenir une variation du diamètre de la pupille.

Dans cette étude, nous avons employé une version informatisée pour enregistrer le PCT, en couplant en temps réel le diamètre pupillaire à la luminance du stimulus affichée sur un écran de stimulation (biofeedback) : lorsque la pupille se dilate, la luminance du stimulus présenté à l'écran augmente, provoquant une constriction pupillaire qui entraîne une diminution de la luminance du stimulus et donc une dilatation, etc.

Pour cela, nous mesurons le diamètre de la pupille avec un oculomètre et nous affichons sur l'écran faisant face au sujet un disque dont la luminance est proportionnelle à la taille de la pupille : une pupille dilatée entraîne l'affichage d'une luminance élevée, qui provoque une constriction de la pupille, et donc une luminance moindre conduisant à une dilation, et ainsi de suite.

Ce couplage induit chez le sujet sain l'apparition d'une oscillation du diamètre de la pupille au cours du temps, oscillation caractérisée par son amplitude et sa fréquence. Cette dernière, l'inverse de la période d'oscillation, caractérise les délais de traitements rétiniens et de conduction du système rétino-pupillaire.
Les hypothèses sont donc que le PCT s'allonge et la puissance des oscillations diminue en cas de neuropathie optique d'origine glaucomateuse, tandis que la régularité des oscillations (variance des intervalles entre les pics) pourrait être un indicateur supplémentaire de la pathologie.

Le disque présenté recouvre les 10° centraux du champ visuel.

III. Analyses

III. 1. Champ visuel et CV score

En premier lieu, tous les champs visuels réalisés par les participants ont été traités afin de calculer des « CV scores » qui puissent être exploités afin de comparer les mesures du PFT pour chacun des 9 secteurs stimulés lors de l'expérience avec la sensibilité moyenne dans ces mêmes régions (Figure 15).

Le seuil fovéolaire employé lors du champ visuel est adopté comme CV score du secteur central. Pour chacun des 8 secteurs paracentraux et périphériques restants, le CV score est calculé comme la moyenne des sensibilités des zones recouvrant chaque secteur stimulé. Un CV score moyen est finalement obtenu en calculant la moyenne des 9 CV scores recueillis.

Pour chaque secteur, la proportion de son CV score sur la somme totale des 9 CV scores permet de lui attribuer un taux de participation théorique à la réponse pupillaire globale.

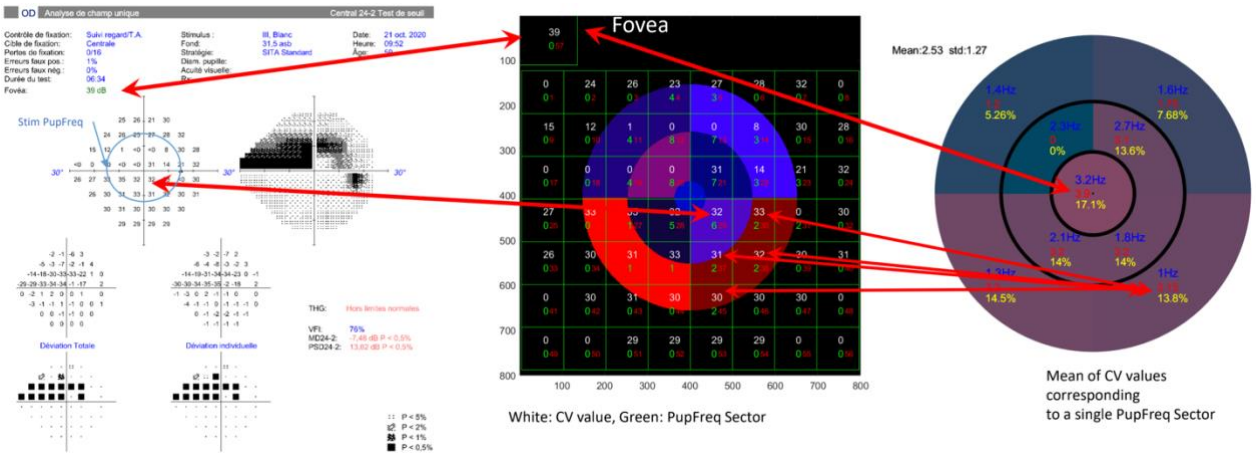


Figure 15 – Exemple de calcul du CV score pour les 9 secteurs à partir du champ visuel

Le champ visuel initial à gauche permet d'obtenir la figure du milieu où sont illustrées en blanc les valeurs de sensibilités recueillies et en vert le secteur testé correspondant

La moyenne des sensibilités pour les régions du champ visuel associées à chaque secteur paracentral (n°5, 6, 7 et 8) et périphérique (n°1, 2, 3 et 4) est calculée afin d'obtenir un CV score pour ces 8 secteurs

Le seuil fovéolaire (ici 39 dB) sert de CV score pour le secteur central (n°9)

La figure de droite est la représentation du champ synthétique utilisé pour les analyses : en bleu la fréquence d'oscillation de luminance définie et propre à chacun des secteurs, en rouge le CV score calculé pour chacun d'entre eux (sensibilité en dB divisée par 10), et en jaune leur part de participation théorique à la réponse pupillaire globale (égale à la proportion de chaque CV score pour tel secteur sur la somme totale)

Un CV score moyen est enfin calculé à partir des 9 CV scores obtenus

III. 2. Données pupillométriques

Par la suite, les données sont analysées grâce aux scripts édités avec le logiciel Matlab (The MathWorks, Richmond, États-Unis).

Les valeurs pupillaires brutes sont d'abord corrigées pour supprimer les artéfacts notamment liés aux clignements ; les données manquantes ou aberrantes sont remplacées à l'aide d'une interpolation linéaire à partir des valeurs précédentes et

suivantes. Les réponses pupillaires initiales et finales étant souvent bruitées, les données sont rognées de 3 secondes au début et à la fin de chaque test.
Une transformée de Fourier est réalisée a posteriori sur ces signaux corrigés afin d'obtenir pour chaque secteur stimulé une distribution de la puissance pupillaire spectrale (PPS), qui est extraite pour chacune des 9 fréquences d'intérêt, et qui signe la contribution de chacune des 9 régions à la réponse pupillaire globale.

La PPS obtenue est ensuite normalisée par un spectre de puissance moyen « régional » pour chaque niveau de périphérie du stimulus.
Les PPS des réponses pupillaires moyennes sont comparées aux PPS des réponses individuelles pour s'assurer que les pics obtenus sont bien liés aux 9 fréquences d'intérêt.

Chez les yeux atteints de glaucome, nous nous attendons à ce que cette PPS tende à être diminuée spécifiquement pour les fréquences d'intérêt associées aux zones souffrant d'hyposensibilité, en lien avec l'atteinte campimétrique.

Cela a permis d'établir des courbes ROC (« receiver operating characteristic », caractéristiques de performance d'un test), éditées en recourant aux fonctions fitglm (modèle linéaire généralisé) et perfcurve de Matlab, et de calculer une sensibilité (Se), une spécificité (Sp) et une aire sous la courbe (AUC), pour chacune des 9 régions et de manière globale, pour chaque test.

Une première courbe ROC a été calculée pour déterminer si la distribution des PPS de chaque œil était différente, en se servant de la PPS de chaque fréquence d'intérêt pour l'ensemble des tests pour discriminer les yeux atteints de glaucome et les yeux sains. D'autres courbes ROC ont été créées grâce à la PPS de chaque région testée pour chaque œil afin d'obtenir des cartes de champ pupillométrique décrivant la distribution spatiale des PPS ainsi que l'AUC correspondante.

Pour terminer, des analyses de corrélation entre les PPS aux fréquences d'intérêt et, d'une part les mesures structurelles à l'OCT (épaisseurs moyennes RNFL et GCC), et d'autre part les CV scores, ont été conduites.

Il est à signaler que les analyses de groupes appliquées aux résultats du PFT dissocient les yeux droits des yeux gauches en raison de l'hétérogénéité des réponses antérieurement décrite.

RÉSULTATS

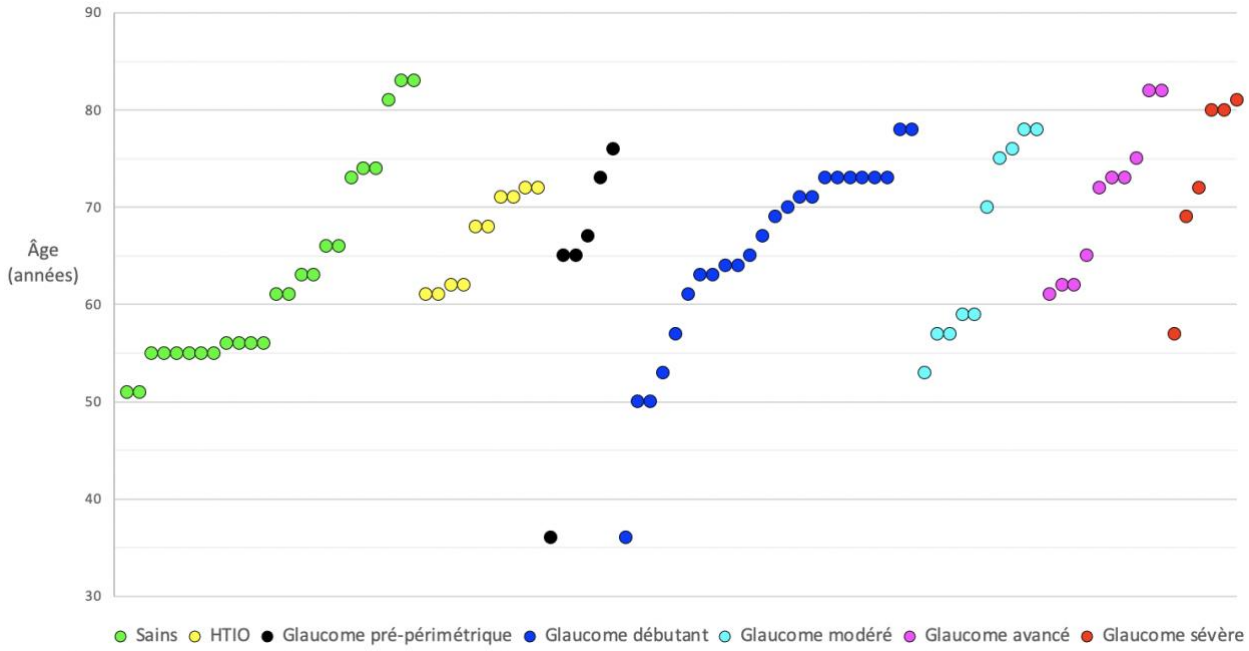
I. Description des effectifs

Au total, 45 participants (Annexe 2) ont accepté de passer les tests entre septembre 2020 et juillet 2021, 25 hommes et 20 femmes âgés de 36 à 83 ans, avec une moyenne de 65,9 ans, un effort ayant été réalisé pour limiter au maximum les différences de répartition d'âge et de sexe entre les groupes (Tableau 5, Graphique 1).

Groupe	Nombre	Âge (années)[1]	Sexe masculin[2]
Œil sain	24	62,7 (9,91)	58,3%
HTIO	10	66,8 (4,53)	40,0%
Glaucome pré-périmétrique	6	63,7 (13,03)	66,7%
Glaucome débutant	24	65,3 (9,92)	58,3%
Glaucome modéré	10	66,2 (9,56)	50,0%
Glaucome avancé	10	70,7 (7,51)	70,0%
Glaucome sévère	6	73,2 (8,51)	33,3%
Total	90	65,9 (9,94)	55,6%

Tableau 5 – Caractéristiques générales des yeux dans notre population

[1] moyenne (écart-type), [2] proportion de sexe masculin



Graphique 1 – Répartition de l'âge des participants à l'expérience

Parmi eux, nous comptons 34 yeux sains, sans signe de neuropathie optique, dont 2 sont suivis pour un syndrome de dispersion pigmentaire (sans traitement et classés dans les yeux sains) et 10 pour une HTIO isolée (classés dans un groupe à part, 8 sont même traités par hypotonisants locaux).

Il y a eu 56 yeux atteints de glaucomes recrutés pour l'expérience, répartis comme suit : 6 pré-périmétriques (stade 0), 24 débutants (stade 1), 10 modérés (stade 2), 10 avancés (stade 3) et 6 sévères (stade 4).

Tous les glaucomes inclus sont des glaucomes primitifs à angle ouvert hormis 5 yeux : deux glaucomes à pression normale, deux glaucomes pigmentaires et un glaucome phakomorphique.

Comme il était prévisible, les épaisseurs moyennes RNFL et GCC recueillies via l'OCT diminuent au fil de l'évolution de la pathologie (Tableau 6).

Groupe	RNFL (µm)[1]	GCC (µm)[1]	MD (dB)	VFI (%)[2]
Œil sain[3]	93,4 (7,99)	82,1 (9,97)	-1,4 (0,71)	98,0 (1,22)
HTIO	83,2 (9,88)	76,0 (11,94)	0,9 (1,36)	99,4 (0,49)
Glaucome pré-périmétrique	79,7 (7,43)	72,2 (9,15)	0,4 (0,73)	98,2 (1,57)
Glaucome débutant	70,0 (9,60)	68,1 (9,69)	-2,9 (1,54)	94,0 (4,74)
Glaucome modéré	64,7 (8,60)	62,3 (8,20)	-9,2 (2,00)	73,5 (8,55)
Glaucome avancé	59,7 (7,63)	53,7 (14,13)	-16,6 (2,20)	50,9 (9,17)
Glaucome sévère	56,7 (5,68)	55,8 (6,28)	-24,4 (2,60)	24,8 (12,93)

Tableau 6 – Caractéristiques ophtalmologiques des yeux : moyenne (écart-type)

[1] épaisseurs moyennes RNFL et GCC, [2] indice de fonction visuelle sur le champ visuel, [3] 25% de l'effectif sans données d'OCT et 83,3% sans données de champ visuel

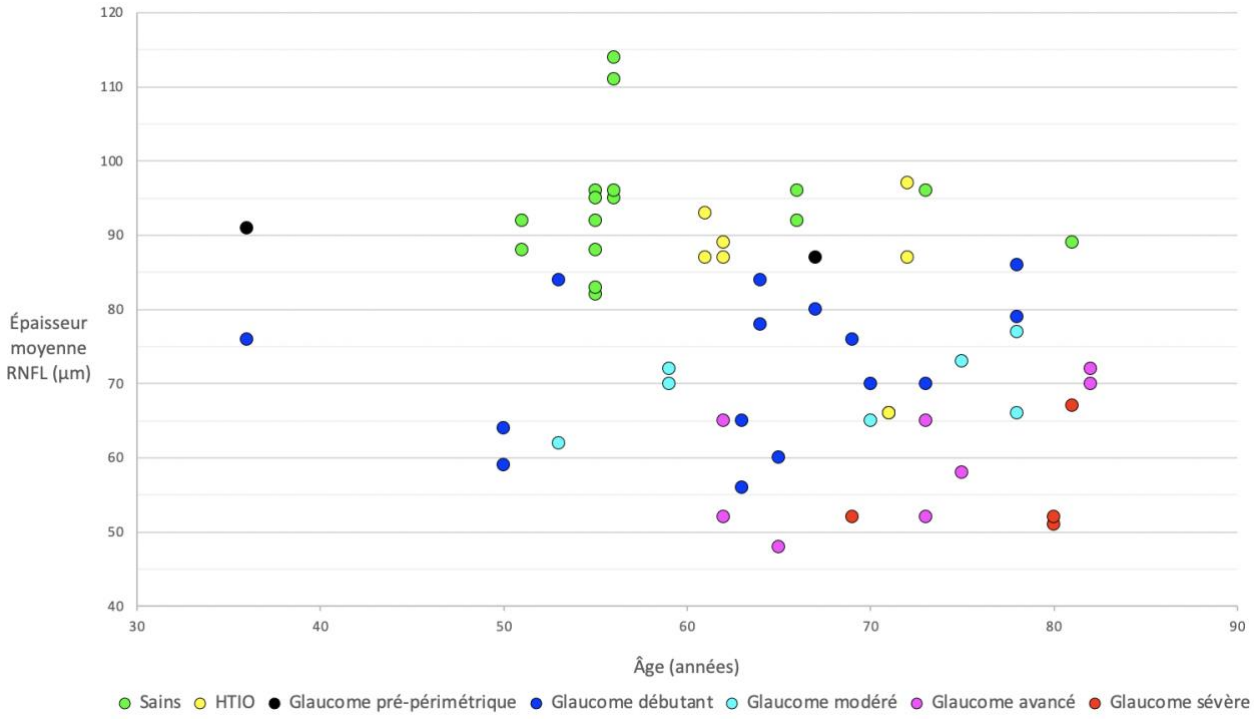
Groupe	Nombre d'hypotonisants locaux				SLT[1]
	1	2	3	4	
HTIO	40,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Glaucome pré-périmétrique	16,7%	33,3%	33,3%	0,0%	0,0%
Glaucome débutant	12,5%	16,7%	45,8%	16,7%	25,0%
Glaucome modéré	0,0%	20,0%	50,0%	30,0%	30,0%
Glaucome avancé	10,0%	10,0%	30,0%	30,0%	50,0%
Glaucome sévère	33,3%	0,0%	66,7%	0,0%	50,0%

Tableau 7 – Proportions des principales thérapeutiques reçues dans notre population

[1] trabéculoplastie au laser

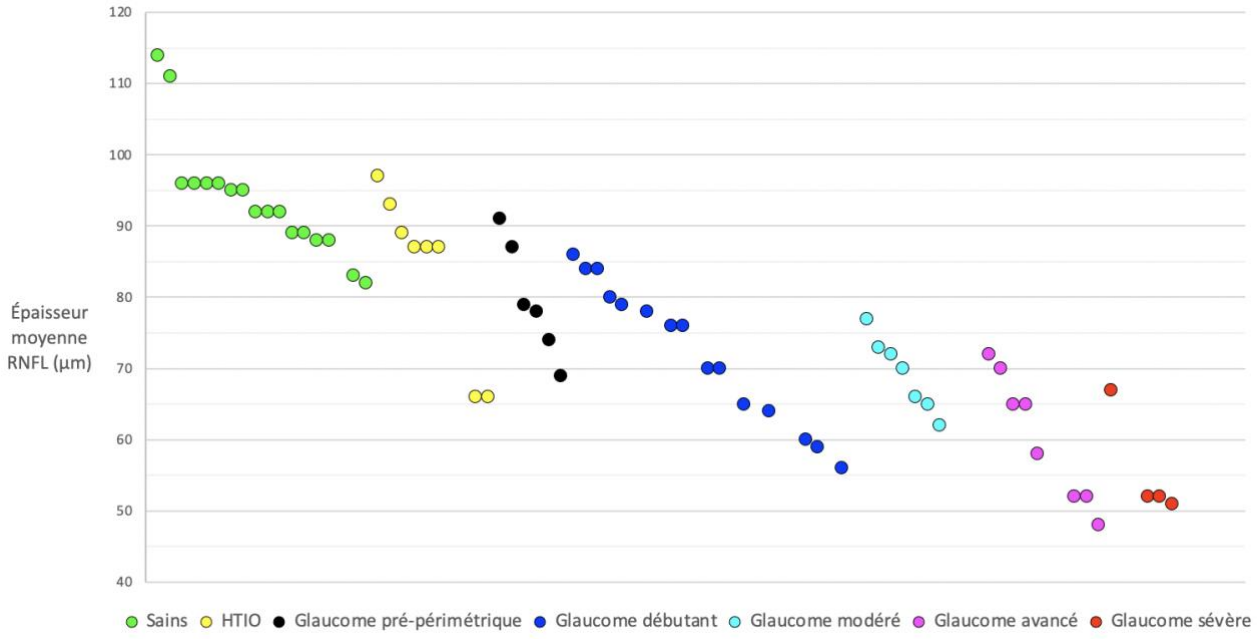
La répartition des thérapeutiques (Tableau 7) dont bénéficient les participants retrouve une tendance à l'incrémentation logique selon l'aggravation de la maladie. Il est à noter que 13,3% des yeux ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de la cataracte.

L'aggravation avec le temps du glaucome associée à la perte en fibres liée au vieillissement normal des fibres optiques expliquent la tendance à la diminution des épaisseurs moyennes RNFL observée avec l'âge (Graphique 2).

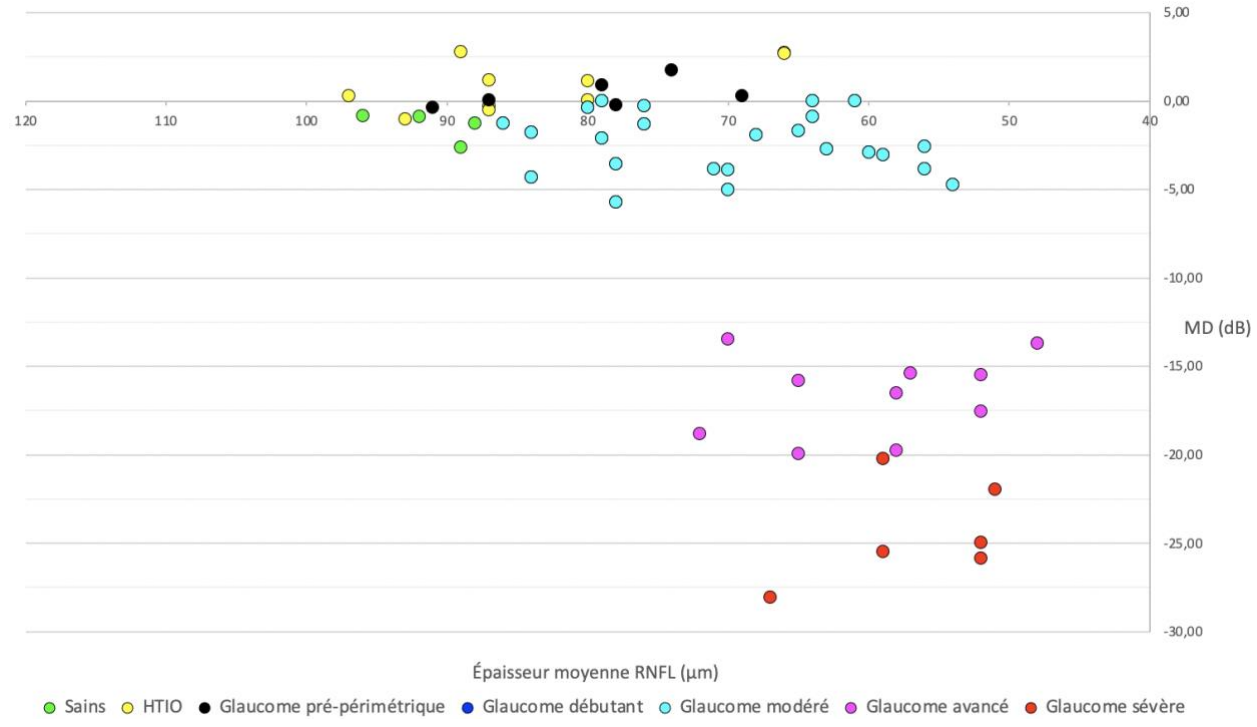


Graphique 2 – Épaisseurs moyennes RNFL en fonction de l'âge

De plus, il existe une corrélation entre les atteintes structurelles et fonctionnelles, ce qui justifie la tendance à la diminution des épaisseurs moyennes RNFL observée avec l'évolution de la maladie (Graphique 3) et donc lorsque le MD diminue (Graphique 4).



Graphique 3 – Répartition des épaisseurs moyennes RNFL pour chaque œil testé



Graphique 4 – Épaisseurs moyennes RNFL en fonction des MD sur le champ visuel

II. CV score

Comme expliqué précédemment, le champ visuel est traité pour obtenir un champ pupillométrique théorique : pour un œil normal (Figure 16), les réponses pupillaires attendues sont normales et homogènes pour chacun des 9 secteurs stimulés.

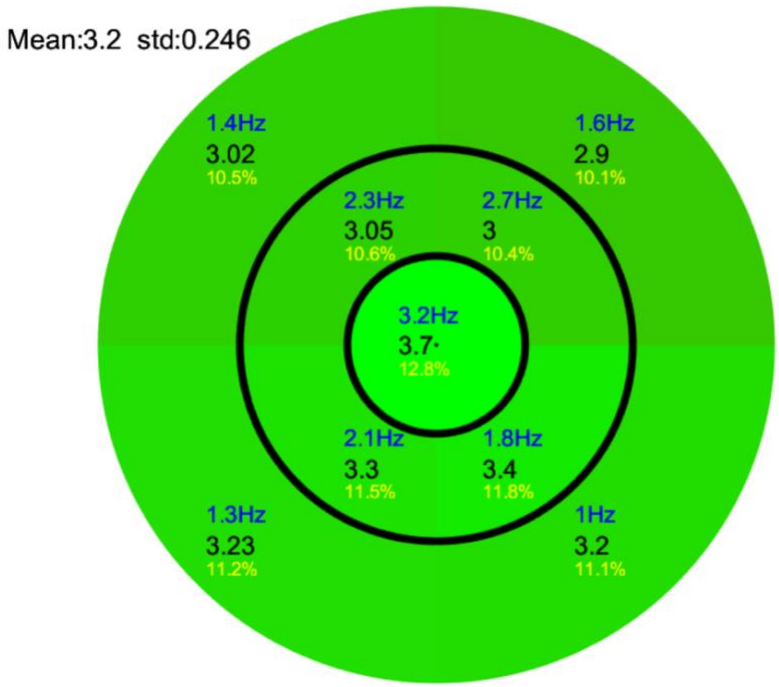


Figure 16 – CV score pour les 9 secteurs d'un œil sain : en bleu la fréquence d'oscillation de luminance définie et propre à chacun des secteurs, en noir le CV score calculé pour chacun d'entre eux (sensibilité en dB divisée par 10), et en jaune leur part de participation théorique à la réponse pupillaire globale (égale à la proportion de chaque CV score pour tel secteur sur la somme totale), exemple du sujet n°7 (œil droit)

Un CV score moyen est calculé, en haut à gauche, à partir des 9 CV scores obtenus

À l'opposé, un champ visuel objectivant un scotome dans les 40,7° centraux donnera un champ pupillométrique théorique altéré, avec des réponses attendues faibles ou nulles dans les secteurs pathologiques, ce qui a pour conséquence une proportion de

participation théorique à la réponse pupillaire globale faible ou nulle dans ces secteurs, et de facto une proportion exagérée dans les autres secteurs sains (Figure 17).

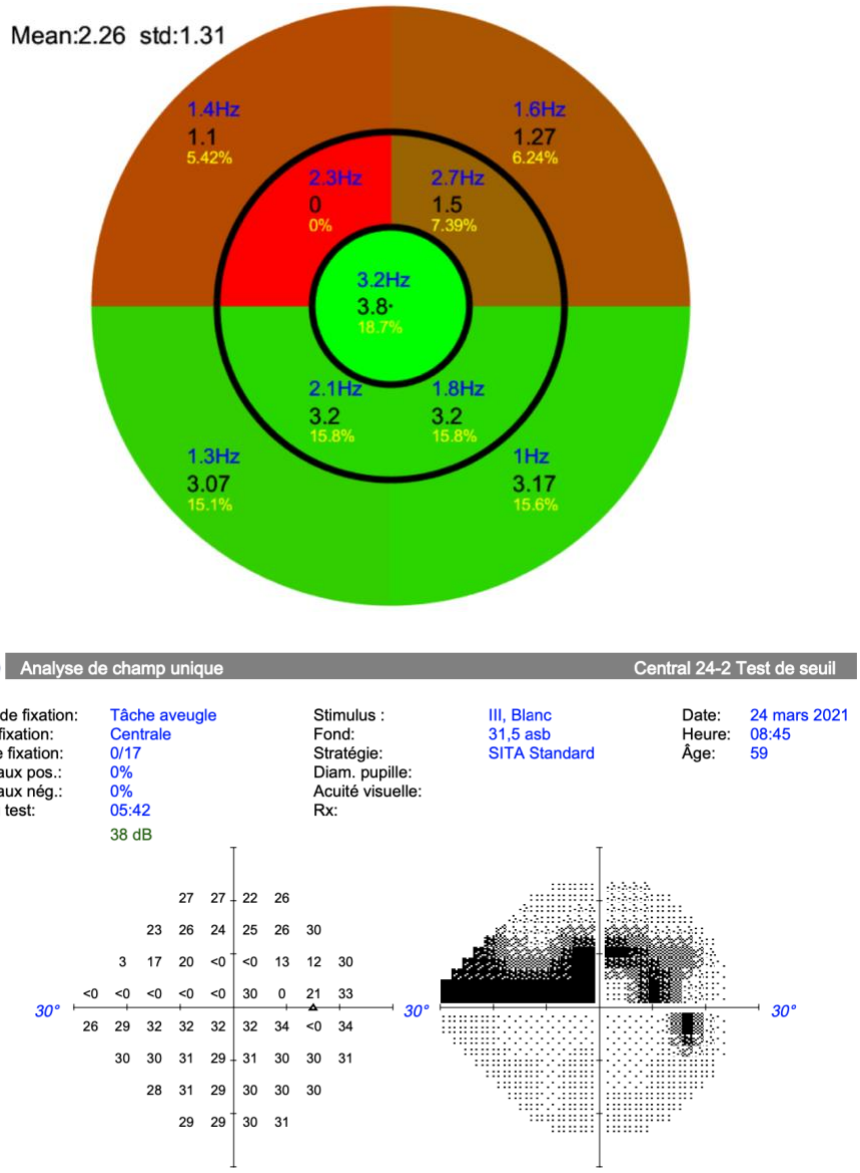


Figure 17 – CV score pour les 9 secteurs d'un œil glaucomateux : en bleu la fréquence d'oscillation de luminance définie et propre à chacun des secteurs, en noir le CV score calculé pour chacun d'entre eux (sensibilité en dB divisée par 10), et en jaune leur part de participation théorique à la réponse pupillaire globale (égale à la proportion de chaque CV score pour tel secteur sur la somme totale), exemple du sujet n°1 (œil droit)

Un CV score moyen est calculé, en haut à gauche, à partir des 9 CV scores obtenus, et le champ visuel correspondant du jour est illustré au-dessous

Ici par exemple, le scotome central supérieur détecté sur le champ visuel donne après traitement un champ pupillométrique théorique asymétrique : réponses pupillaires attendues faibles dans les secteurs stimulés de l'hémichamp supérieur et a contrario normales dans les secteurs correspondant à l'hémichamp inférieur.

III. Résultats pupillaires individuels

Sur un total de 180 enregistrements avec le PFT (45 sujets x 2 yeux x 2 répétitions), un nombre significatif d'essais (n = 39) ont dû être écartés en raison de problèmes techniques ou d'un nombre très important de clignements (Figure 18) rendant les données non analysables, ce qui constitue 21.5% des passations.

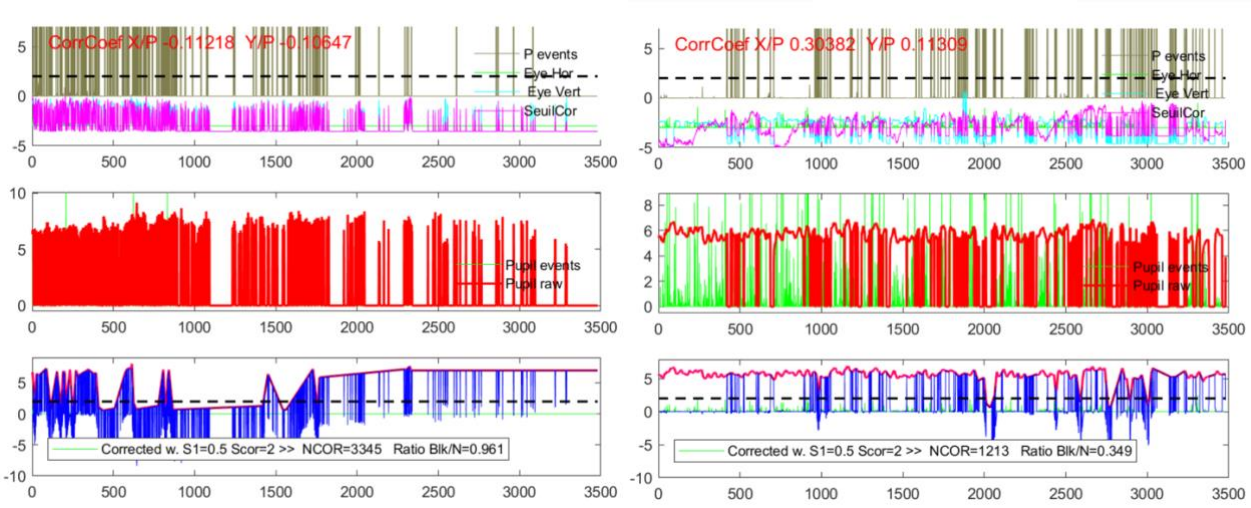


Figure 18 – Exemples d'enregistrements non pris en compte dans les analyses, à cause de problèmes techniques à gauche et de clignements trop nombreux à droite

À ce jour, les analyses se sont concentrées sur le PFT champ large et le PCT. Les analyses sur les autres tests (PFT régional et PFT avec aide sonore) sont en cours.

III. 1. Résultats concernant le PFT champ large

Le traitement initial des données pour chaque participant permet d'extraire des PPS pour chaque fréquence d'intérêt, et donc pour chaque secteur stimulé (Figure 19).

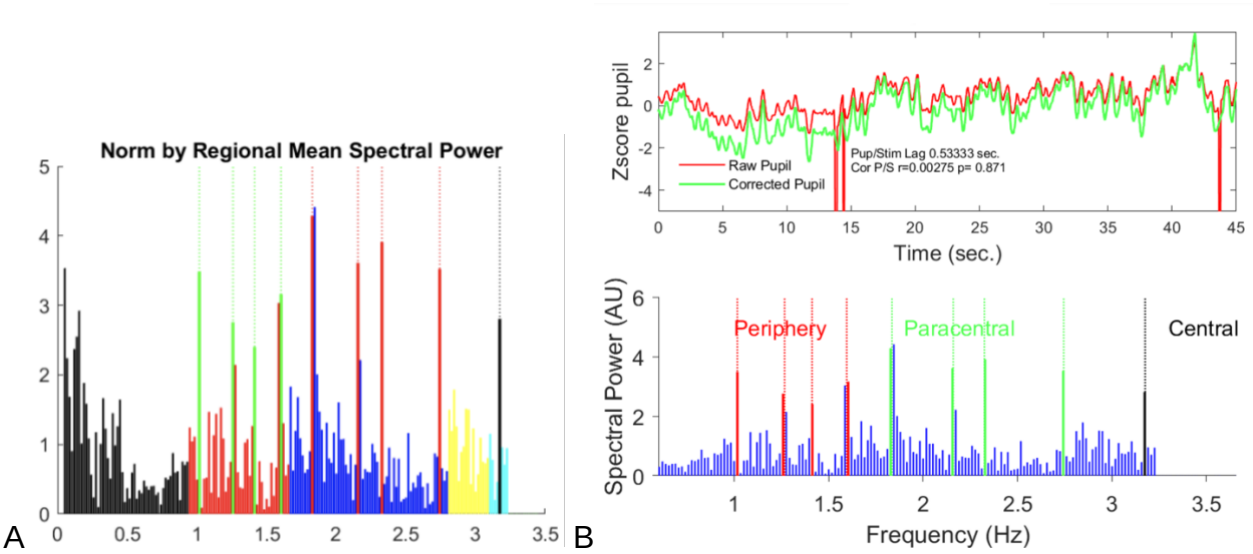


Figure 19 – Extraction des PPS chez un sujet sain, exemple du sujet n°7 (œil droit)

A. Illustration de la procédure de normalisation des puissances spectrales employée dans les analyses : la puissance brute est divisée par la moyenne des fréquences comprises entre 2 valeurs encadrant les fréquences d'intérêt : en rouge pour les secteurs périphériques, en bleu pour les paracentraux et en cyan pour le central

B. En haut : z-score du décours temporel de l'activité pupillaire, trace brute (non corrigée) en rouge et trace corrigée en vert. En bas : résultat de l'analyse spectrale après normalisation, en bleu les puissances spectrales pour toutes les fréquences (hors celles d'intérêt), en rouge les puissances pour les secteurs périphériques, en vert pour les paracentraux, et en noir pour le central

Pour chaque œil et chacun des secteurs, une PPS et un pourcentage représentant sa part de participation dans les réponses pupillaires totales a été calculé.

Un champ visuel normal, avec une participation de tous les secteurs stimulés, donne donc une répartition homogène des réponses spectrales pupillaires (Figure 20).

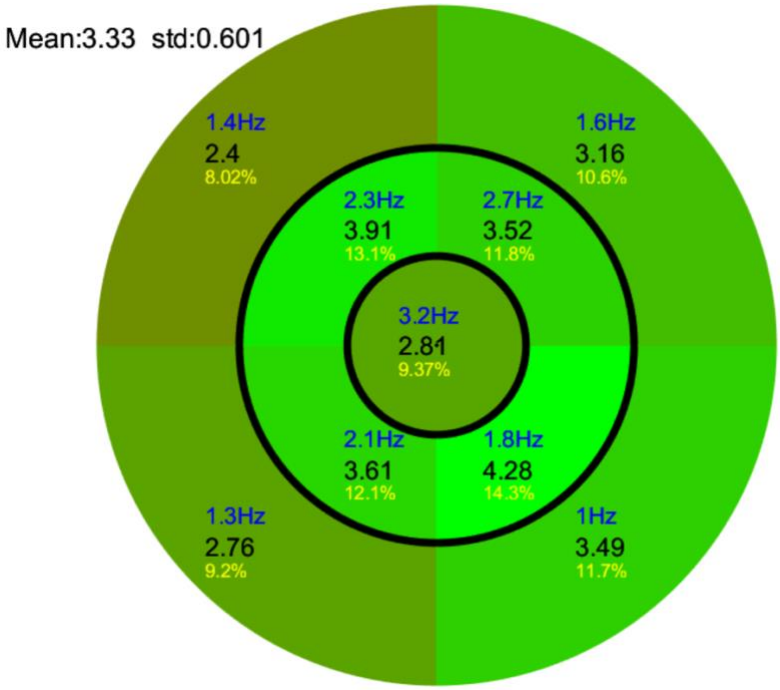


Figure 20 – Représentation des PPS pour les 9 secteurs : en bleu chaque fréquence d'oscillation de luminance propre, en noir chaque PPS obtenue et en jaune le taux de participation de chaque secteur à la réponse spectrale totale chez un sujet sain, exemple du sujet n°7 (œil droit)

Une PPS moyenne est aussi calculée, en haut à gauche

Au contraire, pour un œil souffrant de glaucome avec atteinte du champ visuel, les secteurs correspondant aux scotomes ont une participation relative faible ou nulle selon notre hypothèse (Figure 21).

Dans cet exemple, le champ pupillométrique attendu, calculé selon le champ visuel, est tout à fait superposable aux PPS obtenues pour chaque secteur, ce qui concorde avec l'hypothèse que l'activité pupillaire reflète les atteintes fonctionnelles du champ visuel.

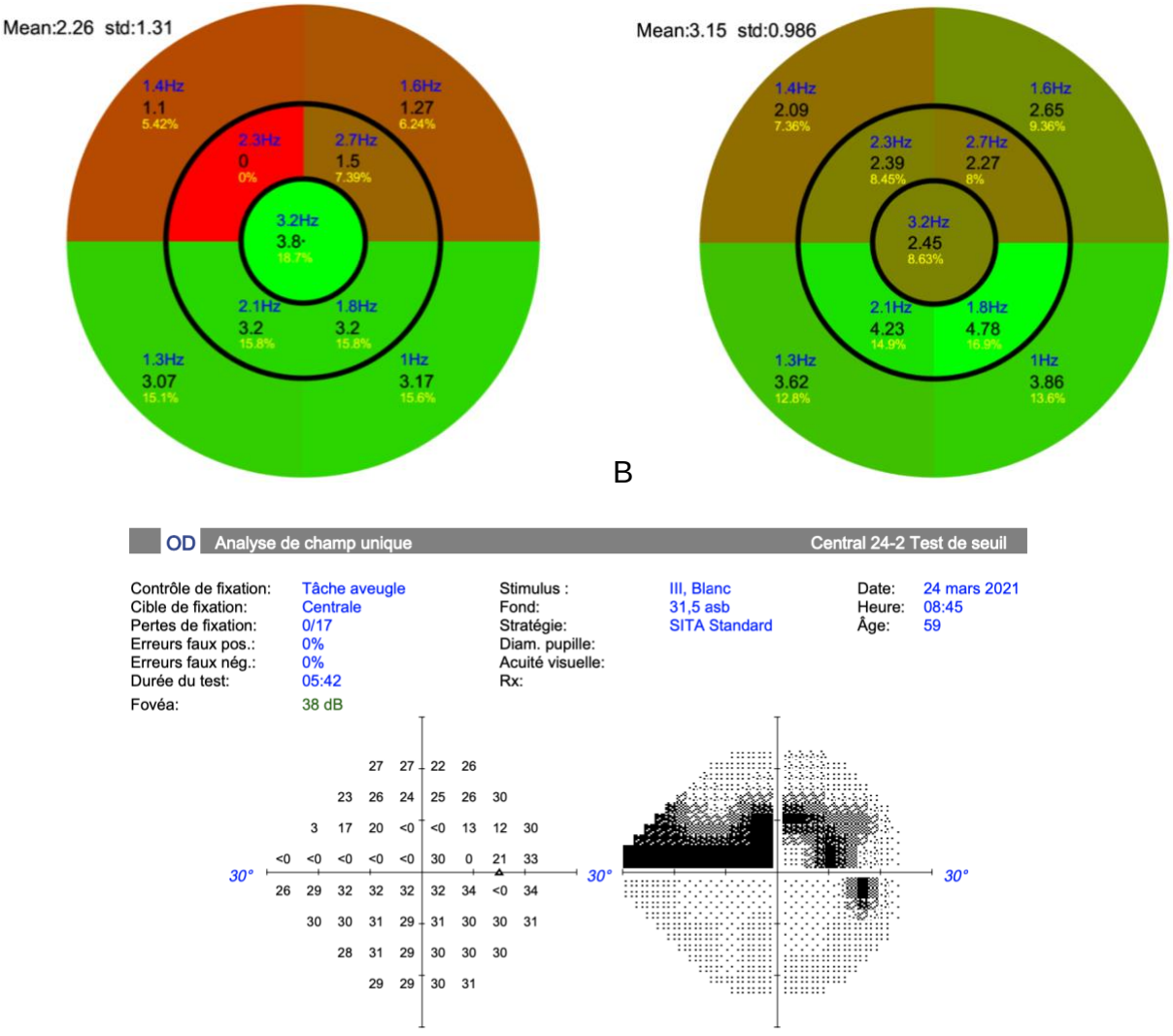


Figure 21 – A. CV score et B. PPS pour les 9 secteurs d'un œil glaucomateux : en bleu la fréquence d'oscillation de luminance définie et propre à chacun des secteurs, en noir le CV score calculé à gauche et la PPS à droite pour chacun d'entre eux, et en jaune leur part de participation théorique à gauche et effective à droite à la réponse pupillaire globale, exemple du sujet n°1 (œil droit, scotome supérieur)

Au-dessous figure le champ visuel correspondant du jour

Cependant, il existe également des résultats paradoxaux chez les patients atteints de glaucome, notamment des participations exagérées à la réponse pupillaire de secteurs atteints de scotomes et pour lesquels le champ pupillométrique théorique (avec calcul des CV scores) n'est pas superposable aux PPS obtenues lors de l'expérience.

Par exemple, des secteurs atteints de scotome absolu tel que mesuré au champ visuel, et donc un CV score associé nul, donnent des réponses pupillaires analysables avec une PPS importante (Figure 22). Ces constats, contraires à notre hypothèse initiale, semblent s'observer plus fréquemment à des stades avancés de la pathologie glaucomateuse, à un stade sévère (stade 4) dans cet exemple.

Il est à souligner que nous observons tout de même une répartition des PPS compatible avec le champ visuel, indiquant que des mesures relatives de PPS, plutôt qu'absolues, pourraient constituer un indicateur pertinent pour caractériser les atteintes fonctionnelles.

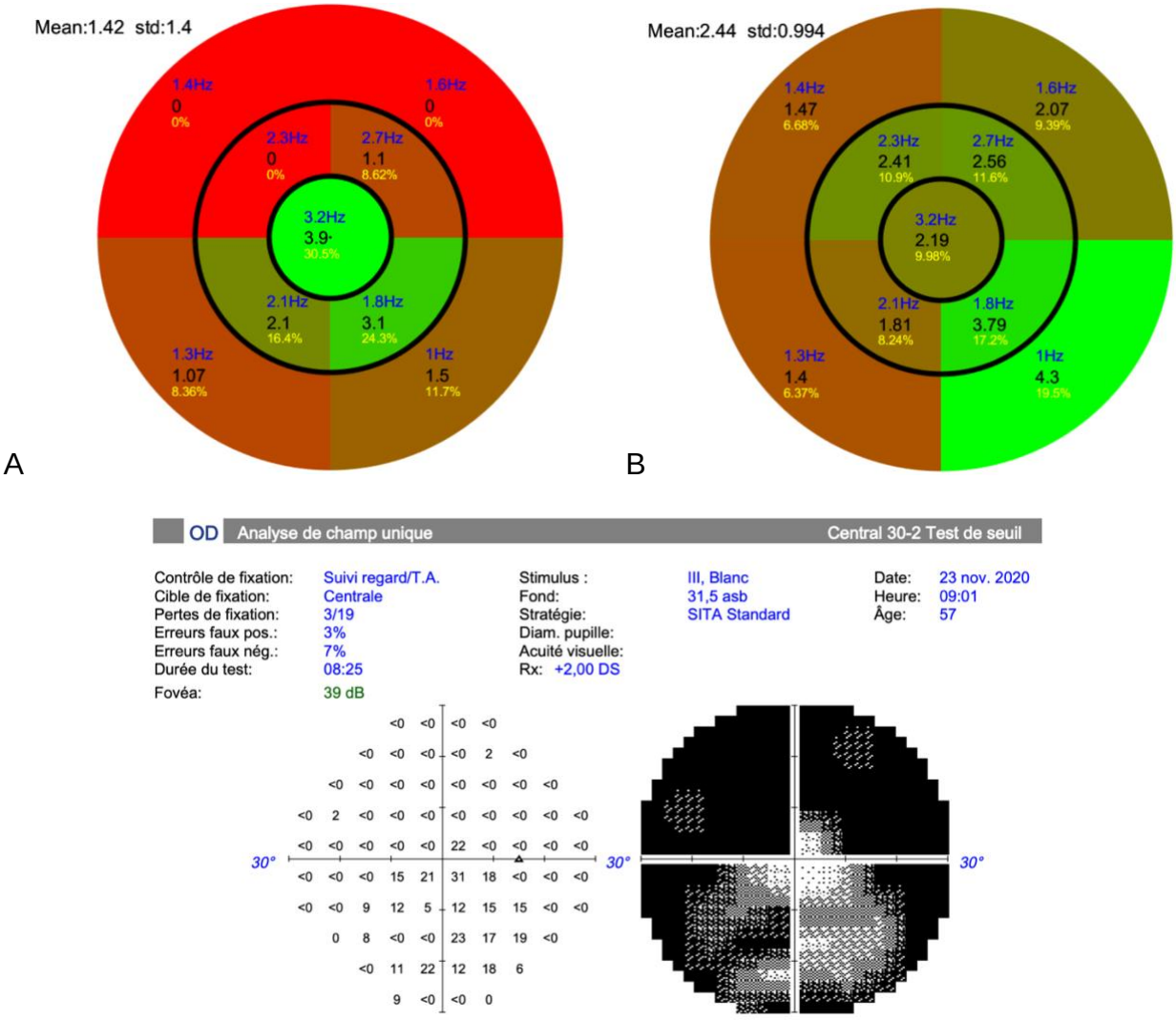


Figure 22 – A. CV score et B. PPS pour les 9 secteurs d'un œil glaucomateux : en bleu la fréquence d'oscillation de luminance définie et propre à chacun des secteurs, en noir le CV score calculé à gauche et la PPS à droite pour chacun d'entre eux, et en jaune leur part de participation théorique à gauche et effective à droite à la réponse pupillaire globale, exemple du sujet n°15 (œil droit)

Au-dessous figure le champ visuel correspondant du jour

III. 2. Résultats concernant le PCT

De la même manière, les données PCT sont corrigées et analysées pour en tirer une fréquence d'oscillation pupillaire propre à chaque participant. Sont aussi calculés la

puissance spectrale ainsi qu'un indice de régularité, correspondant à la variance des intervalles temporels entre les pics : lorsque sa valeur diminue, cela signifie que la régularité des oscillations augmente.

Chez le sujet sain, les oscillations sont cycliques et régulières, de grande amplitude, avec une fréquence mesurée d'environ 1 Hz, soit une oscillation par seconde (Figure 23).

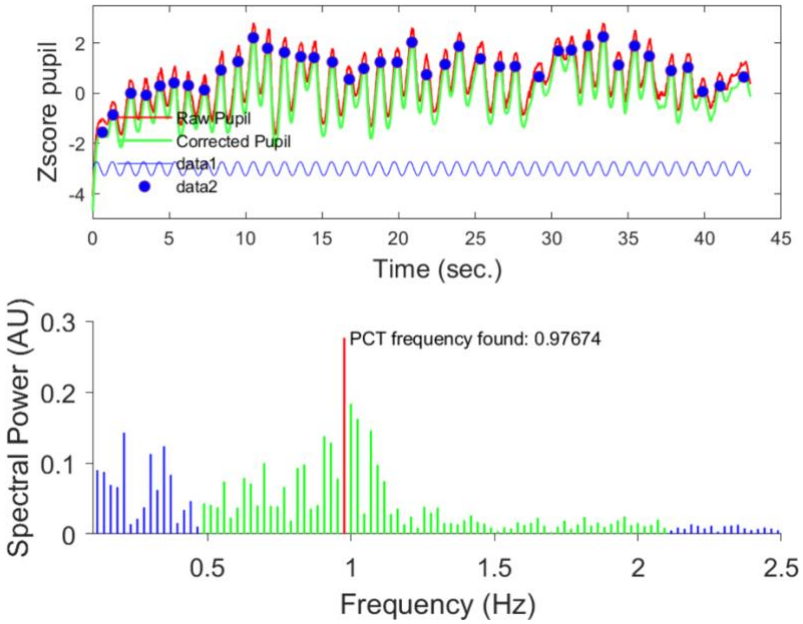


Figure 23 – Analyse du PCT d'un œil sain, exemple du sujet n°7 (œil droit)
Les mesures brutes du diamètre pupillaire en fonction du temps (en rouge) sont corrigées et lissées (en vert) sur la figure du haut, les disques bleus marquent chaque début de cycle, et une fréquence en Hz en est déduite sur la figure du bas

À l'inverse, il est plus difficile de dégager un rythme oscillatoire régulier dans le cas d'un œil souffrant de glaucome, et la fréquence de l'oscillation diminue (Figure 24).

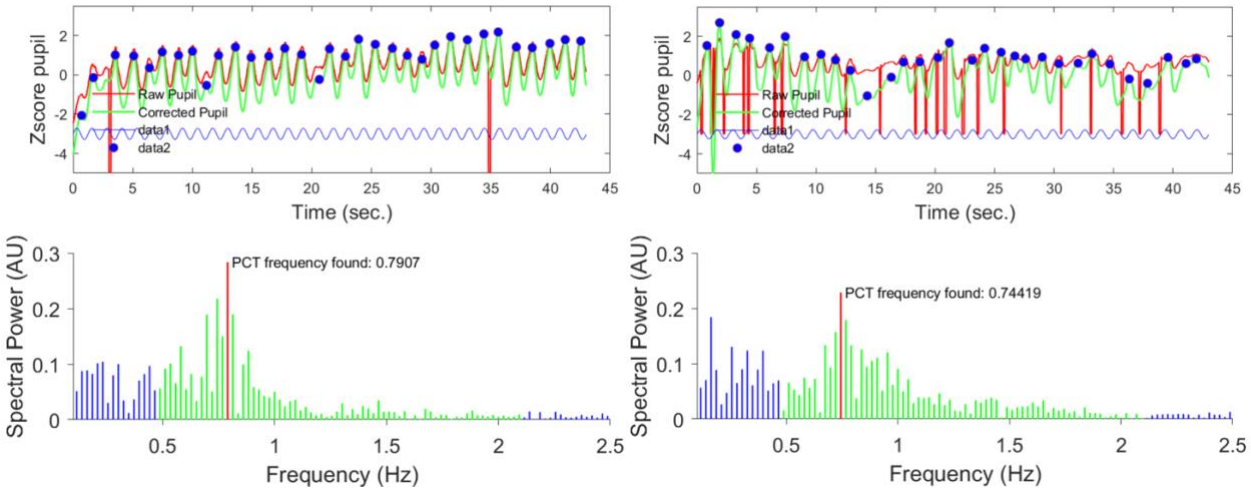


Figure 24 – Analyse du PCT d'un œil glaucomateux, exemples des sujets n°1 (œil droit) à gauche et n°31 (œil gauche) à droite

Les mesures brutes du diamètre pupillaire en fonction du temps (en rouge) sont corrigées et lissées (en vert) sur la figure du haut, les disques bleus marquent chaque début de cycle, et une fréquence en Hz en est déduite sur la figure du bas

Le rythme oscillatoire est nettement plus irrégulier et chaotique

IV. Résultats pupillaires globaux

Les analyses de groupe ont été réalisées sur les données recueillies lors des tests PFT champ large et PCT, en distinguant les yeux droits des yeux gauches.

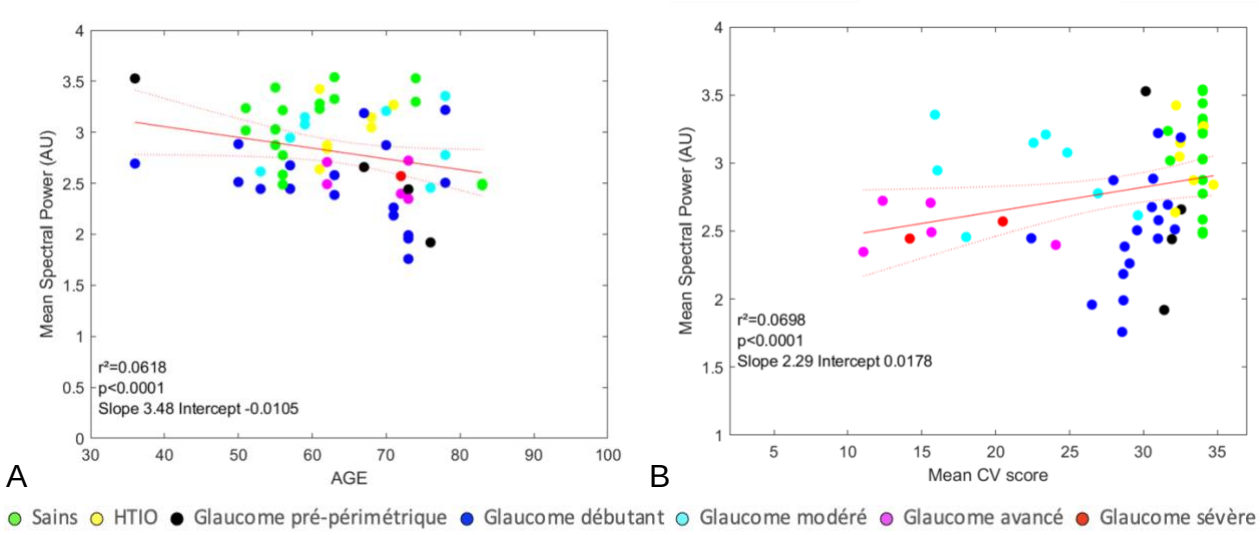
Nous exposons d'abord les corrélations observées entre les variables pupillométriques (essentiellement la moyenne des PPS) et des variables caractéristiques des populations étudiées. Nous présentons ensuite les courbes ROC indiquant la spécificité et la sensibilité des tests réalisés.

IV. 1. Analyses de corrélation

IV. 1. a. Résultats concernant le PFT champ large

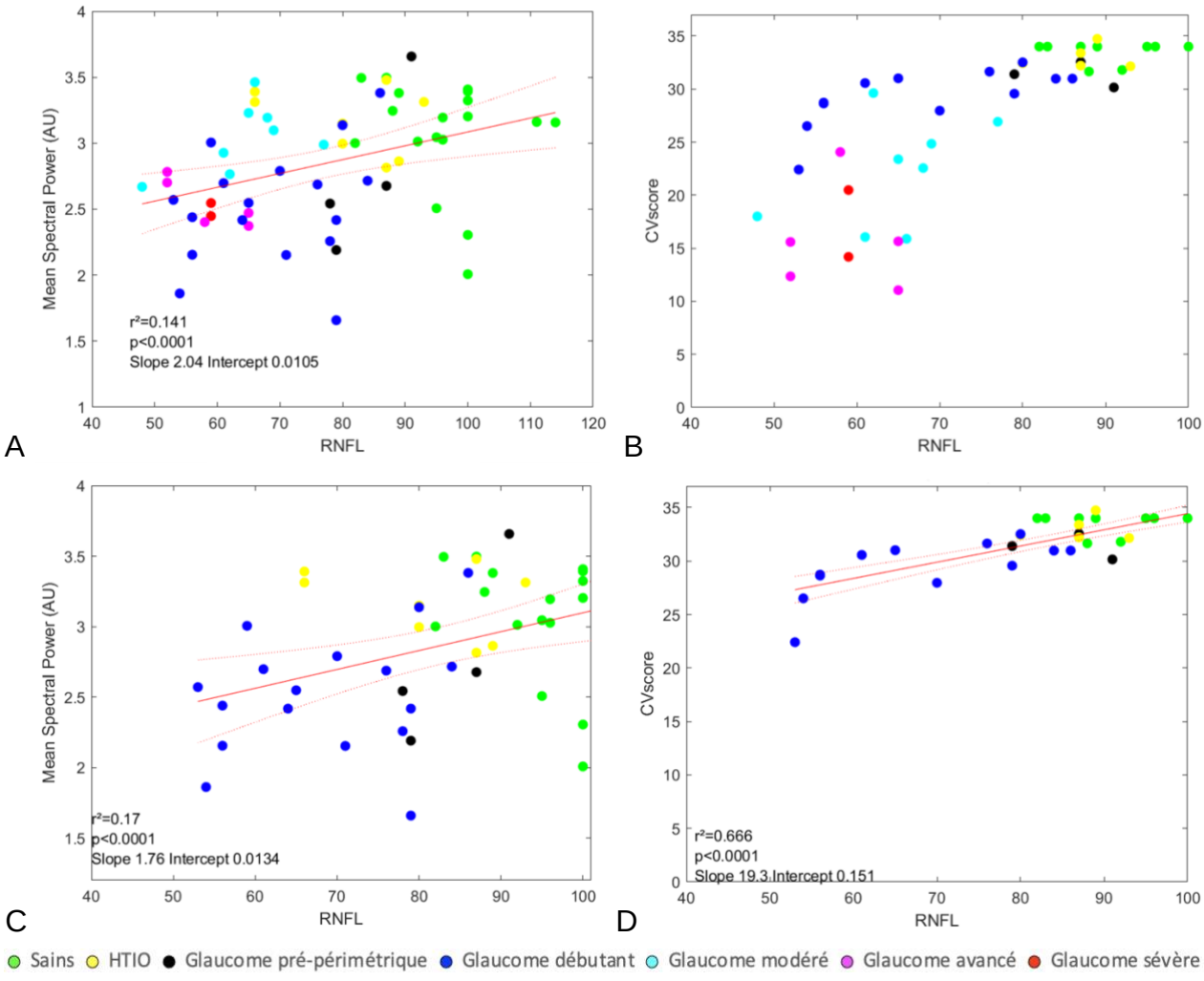
Une corrélation significative est mise en évidence entre la PPS moyenne et d'une part l'âge, et d'autre part le CV score moyen (Graphique 5).

La PPS moyenne décroît avec l'âge. Nous remarquons également qu'à âge comparable, les sujets sains présentent une PPS moyenne plus élevée en moyenne que les patients. Le CV score calculé ici est faiblement corrélé à la PPS moyenne : en effet, pour des CV scores comparables, la PPS moyenne peut varier de façon importante.



Graphique 5 – Représentations des PPS moyennes en fonction A. de l'âge et B. des CV scores moyens

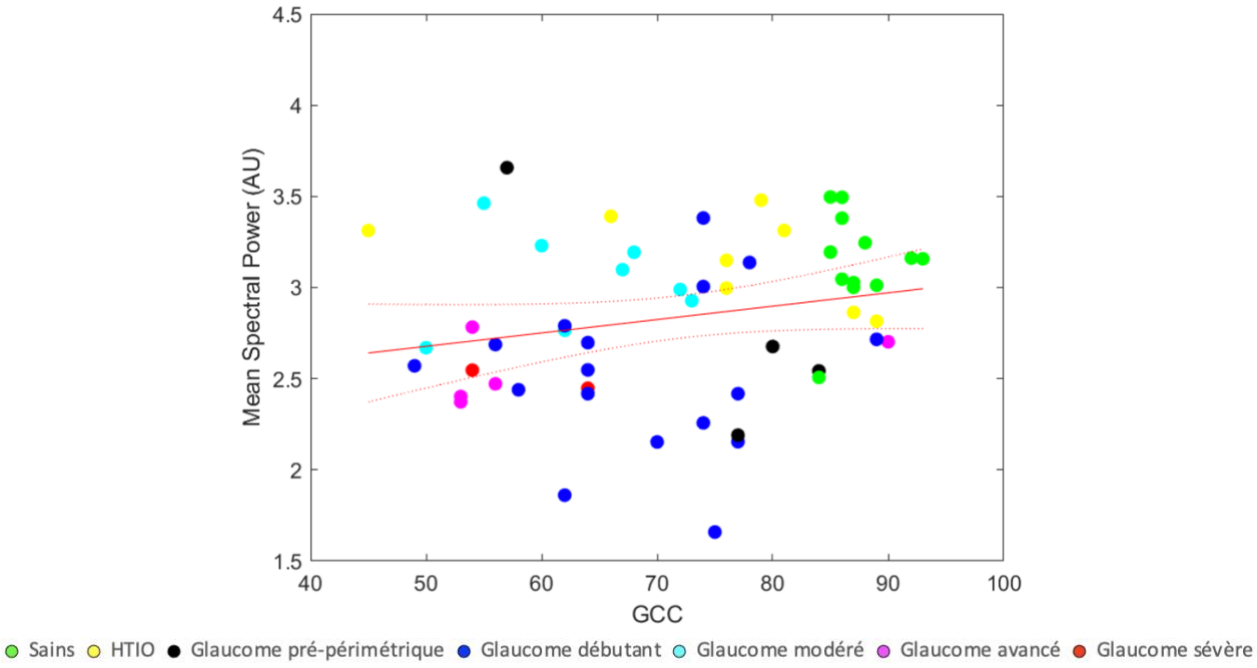
La PPS moyenne est également corrélée à l'épaisseur moyenne RNFL (Graphique 6) : elle diminue de façon linéaire lorsque l'atteinte structurelle mesurée à l'OCT augmente. Cette tendance n'est pas observée pour le CV score qui ne semble pas refléter le niveau de l'atteinte structurelle. Ceci est particulièrement clair lorsque nous ne considérons que les stades 0 et 1.



Graphique 6 – Représentations A. des PPS moyennes et B. des CV scores en fonction des épaisseurs moyennes RNFL

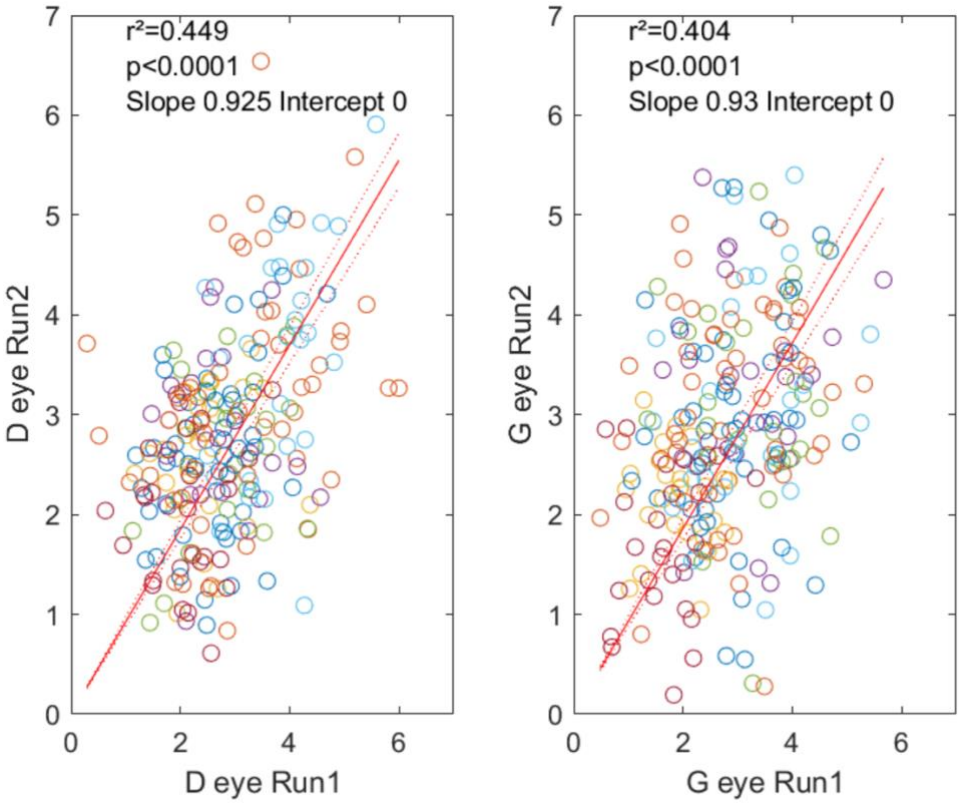
C et D. Mêmes graphiques, ne prenant en compte cette fois que les stades précoces de la maladie (stades 0 et 1) et les sujets sains

Quant à la relation entre PPS et GCC, il n'est pas retrouvé de corrélation significative bien que nous observions une tendance à la diminution des puissances spectrales avec l'amincissement GCC (Graphique 7).



Graphique 7 – Représentation des PPS moyennes en fonction des épaisseurs moyennes GCC

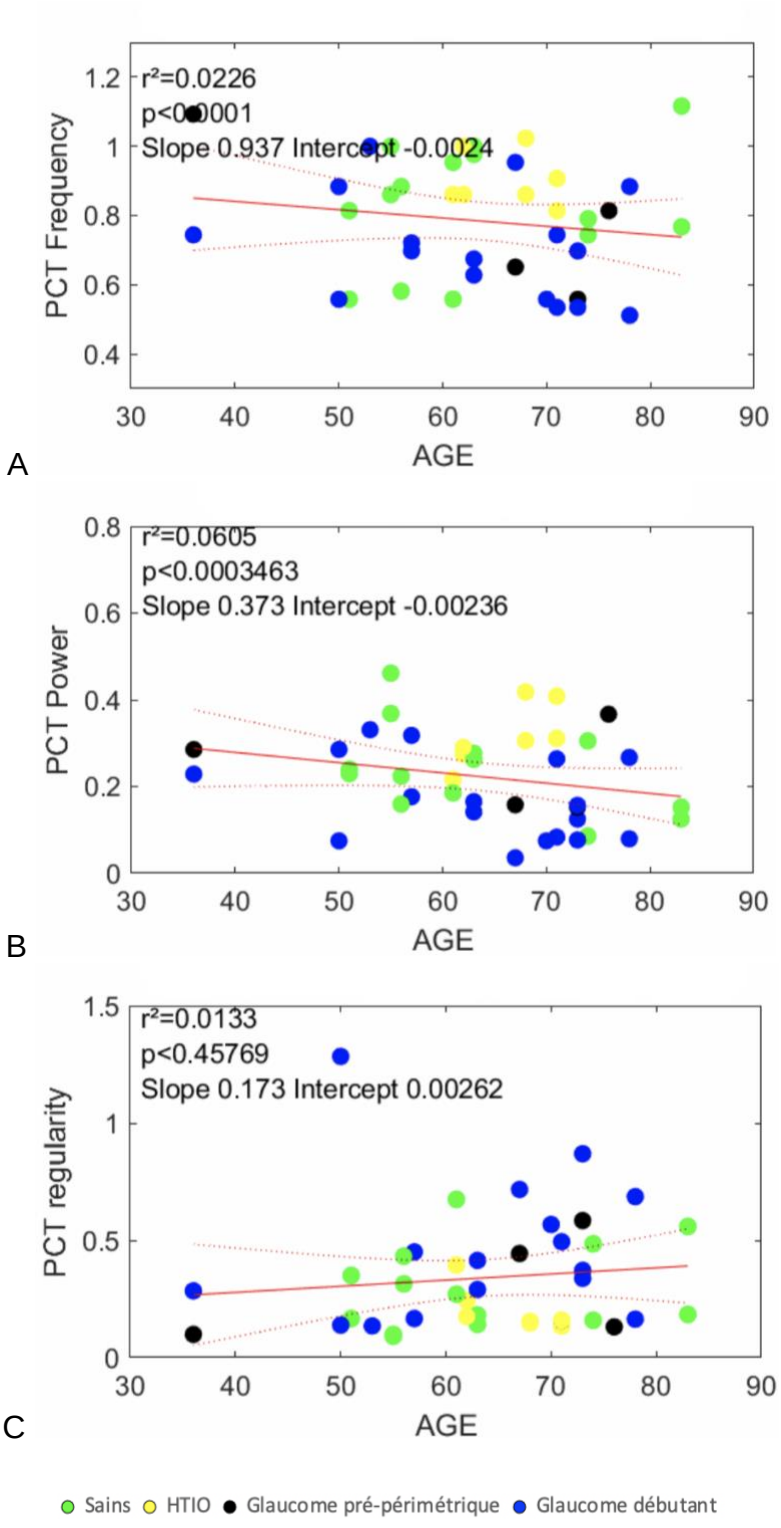
Enfin, entre le premier et le second test réalisés à quelques minutes d'intervalle, la répétition conduit à des résultats similaires : il est effectivement mis en évidence une corrélation entre les deux essais (Graphique 8).



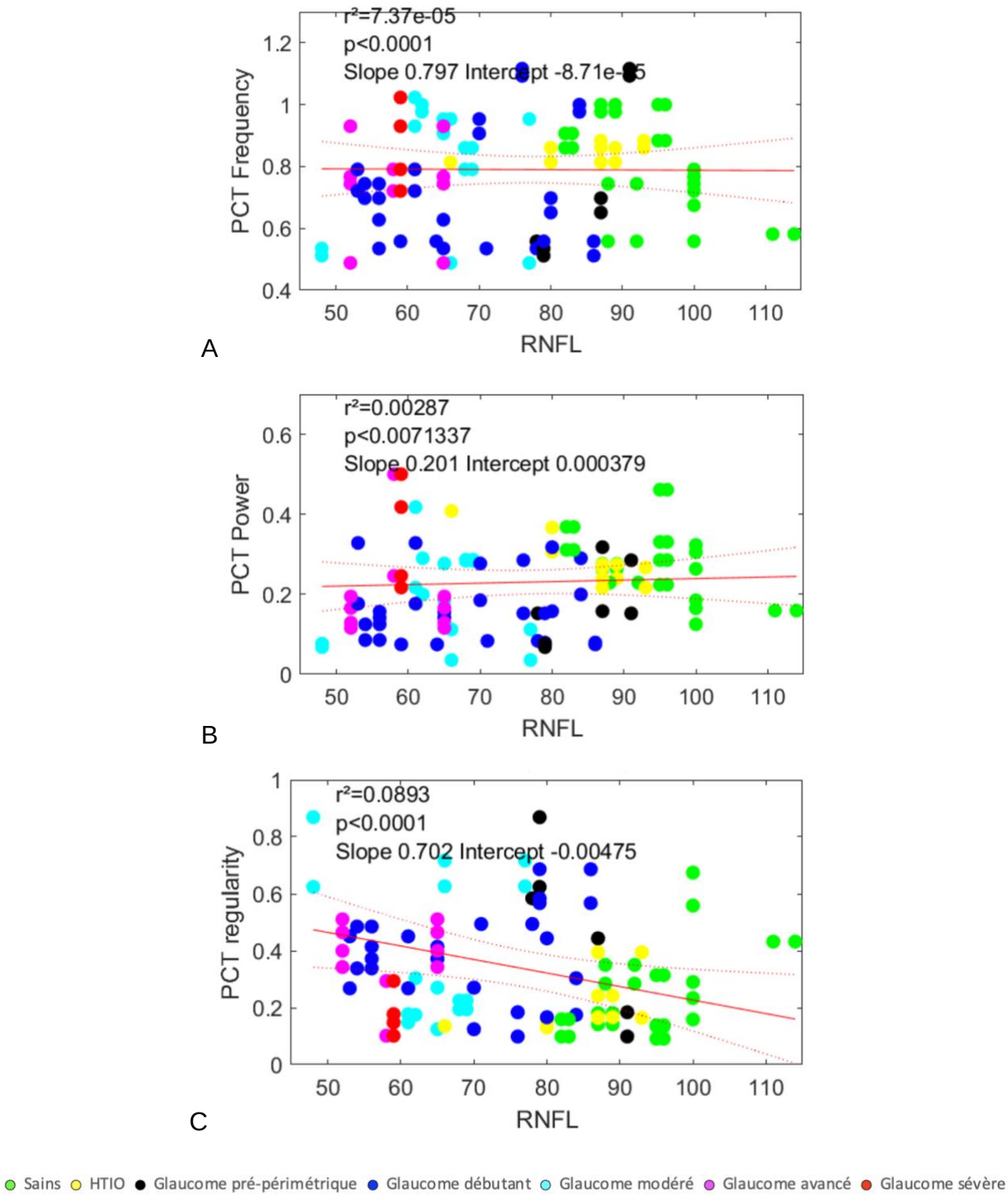
Graphique 8 – Représentation du test-retest du PFT (essai 1 en fonction de l'essai 2) pour les yeux droits (à gauche), et les yeux gauches (à droite)

IV. 1. b. Résultats concernant le PCT

Tout d'abord, plusieurs paramètres du PCT sont significativement corrélés à l'âge (Graphique 9) : sa fréquence et son amplitude diminuent avec le vieillissement, alors qu'il n'y a pas de différence significative concernant sa régularité.



Graphique 9 – Représentations graphiques des caractéristiques du PCT (A. fréquence, B. puissance et C. régularité) en fonction de l'âge



Graphique 10 – Représentations graphiques des caractéristiques du PCT (A. fréquence, B. puissance et C. régularité) en fonction des épaisseurs moyennes RNFL

Ces mêmes paramètres du PCT sont relativement corrélés aux atteintes structurelles, notamment à l'épaisseur moyenne RNFL (Graphique 10).

Ainsi, lorsque l'altération des fibres nerveuses s'aggrave, la régularité de l'oscillation diminue : nous observons des oscillations régulières au cours du temps chez les yeux sains alors que les yeux glaucomateux ont une mesure du PCT plus chaotique.

IV. 2. Classement des yeux grâce aux tests

Pour réaliser des courbes ROC, nous avons labellisé et réparti les sujets en 2 groupes. Pour cela, nous avons utilisé 3 critères différents, afin d'explorer et interpréter nos résultats de façon exhaustive : le stade de la maladie (7 groupes), l'épaisseur moyenne RNFL (reflet de l'atteinte structurelle au cours du glaucome) et le CV score moyen (reflet de l'atteinte fonctionnelle).

Nous avons ensuite considéré plusieurs jeux de variables, dérivées des analyses de la pupille, pour déterminer lesquelles permettaient la meilleure classification des sujets.

Nous avons ainsi considéré :

- les 9 PPS analysées dans le PFT ;
- les variables pupillaires mesurées lors du PFT : diamètres moyens, maximaux et minimaux, variance au cours du temps ;
- les variables du PCT : fréquence, puissance et régularité.

Nous présentons ici les plus significatives obtenues à partir du test PFT champ large (Figures 25 et 26) et à partir du test PCT (Figures 27 et 28).

IV. 2. a. Résultats concernant le PFT champ large

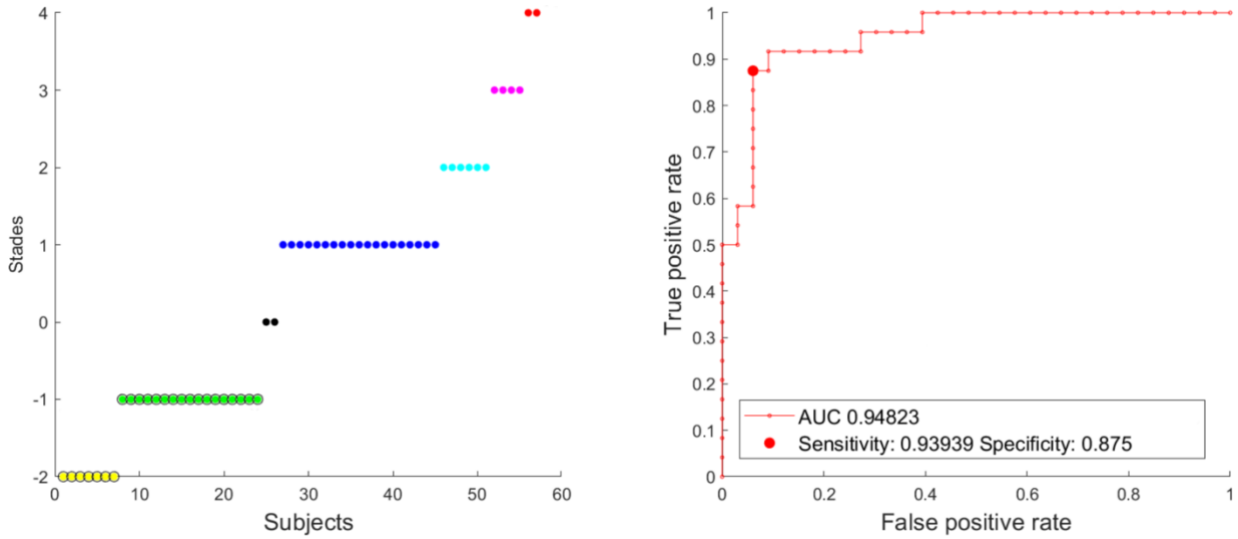


Figure 25 – Courbe ROC utilisant uniquement le test PFT champ large

À gauche, les yeux sont répartis selon leur stade de glaucome et en prenant arbitrairement -1 pour les yeux sains et -2 pour les HTIO isolées

À droite, en utilisant les PPS et les variables pupillaires, le test permet de classer entre sujets sains/HTIO isolées et glaucomes avec une Se de 0,939 et une Sp de 0,875

Ici, les participants ont été classés selon les 7 groupes (avec leur stade de glaucome comme valeur, en prenant -2 pour les HTIO et -1 pour les yeux sains), l'AUC, la Se et la Sp ont été calculées en appliquant comme facteurs les 9 PPS et les variables pupillaires. Ces résultats sont donc issus uniquement du test PFT champ large.

La courbe ROC ainsi obtenue retrouve une Se de 0,939 et une Sp de 0,875, pour une AUC de 0,948.

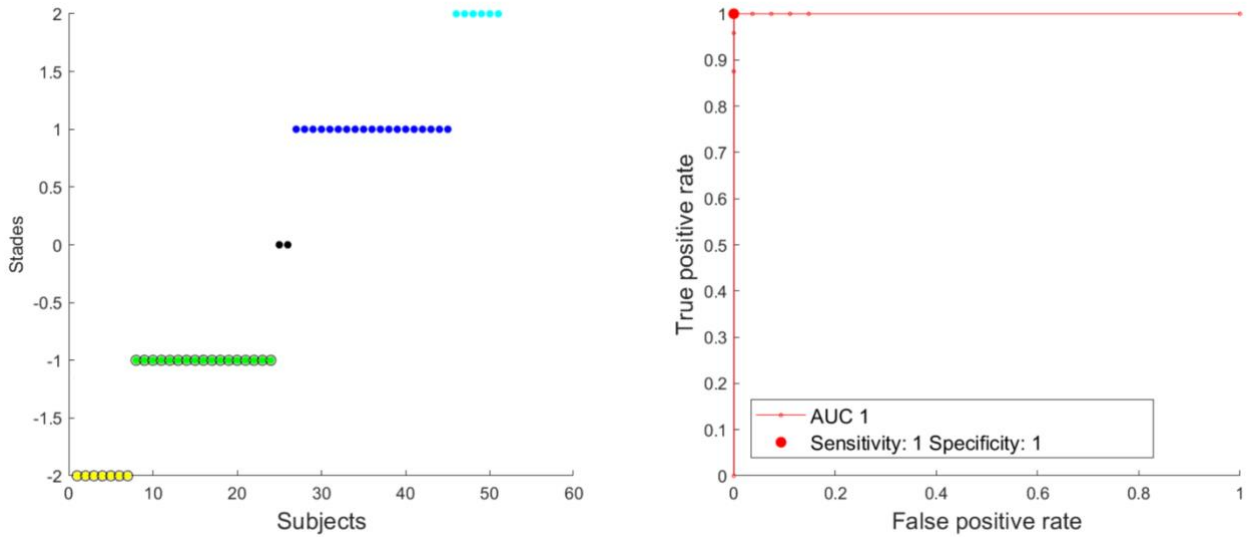


Figure 26 – Courbe ROC utilisant uniquement le test PFT champ large

À gauche, les yeux sont répartis selon leur stade de glaucome et en prenant arbitrairement -1 pour les yeux sains et -2 pour les HTIO isolées

À droite, en utilisant les PPS et les variables pupillaires, le test permet de classer parfaitement entre sujets sains/HTIO isolées et glaucomes avec des Se et Sp de 1,00

À présent, l'analyse est sensiblement la même que précédemment, à la différence près que les yeux trop sévèrement atteints (stades 3 et 4) sont occultés. Pour ces patients, le diagnostic est souvent posé et l'atteinte déjà symptomatique : ils ne constituent pas la population ciblée pour un dépistage.

Cette fois, la capacité du test à discriminer est parfaite : AUC, Se et Sp égalent 1,00.

Les différentes courbes ROC et les valeurs d'AUC, de Se et de Sp présentées ci-dessus indiquent que les variables dérivées du PFT (PPS et paramètres pupillaires) permettent une très bonne classification des sujets sains et des patients.

Il faut cependant ajouter que les effectifs de chaque groupe restent modestes, et que ces résultats encourageants doivent être confirmés sur une population plus importante.

IV. 2. b. Résultats concernant le PCT

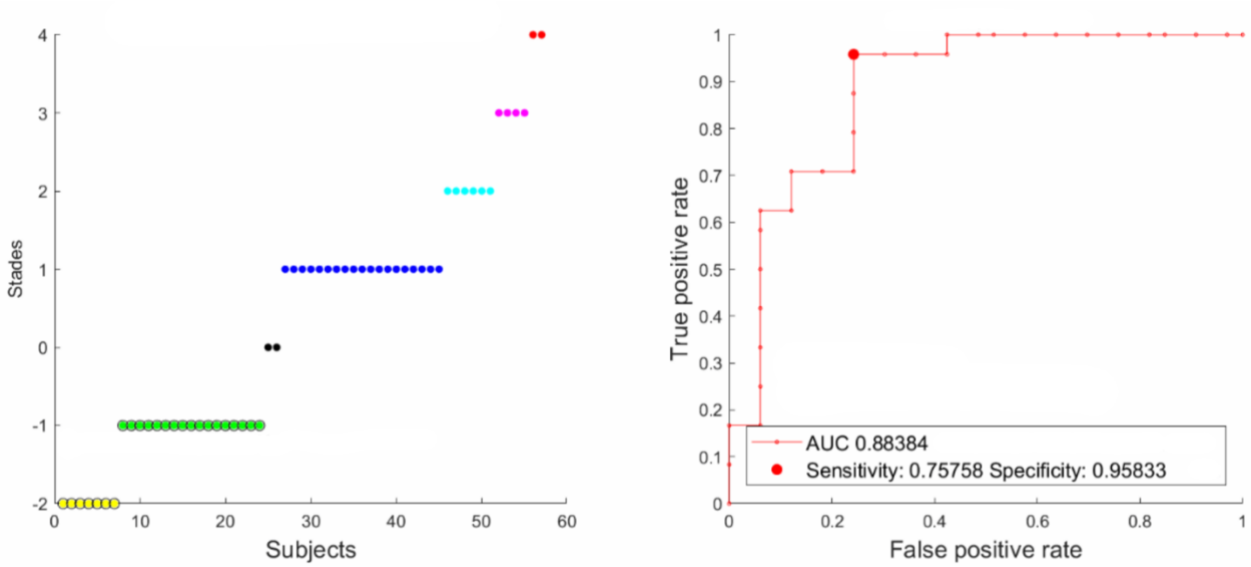


Figure 27 – Courbe ROC utilisant le test PCT seul

À gauche, les yeux sont répartis selon leur stade de glaucome et en prenant arbitrairement -1 pour les yeux sains et -2 pour les HTIO isolées

À droite, en utilisant les variables du PCT, le test permet de classer entre sujets sains/HTIO isolées et glaucomes avec une Se de 0,758 et une Sp de 0,958

Quant au test PCT seul, les variables récoltées permettent d'établir une courbe ROC ayant pour paramètres une Se de 0,758, une Sp de 0,958 et une AUC de 0,884.

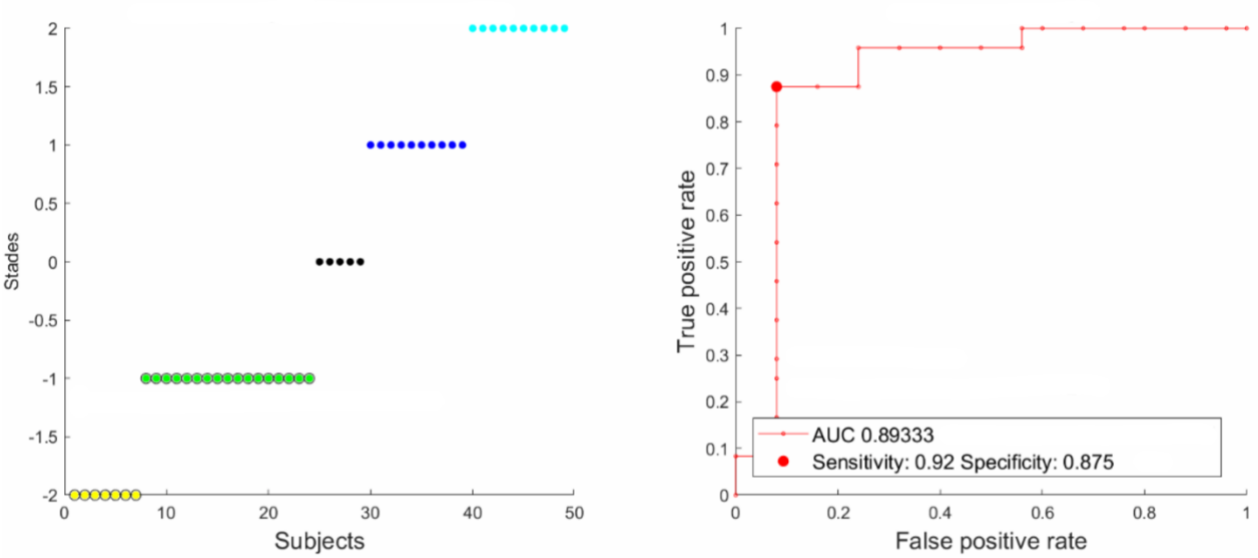


Figure 28 – Courbe ROC utilisant le test PCT seul

À gauche, les yeux sont répartis selon leur stade de glaucome et en prenant arbitrairement -1 pour les yeux sains et -2 pour les HTIO isolées

À droite, en utilisant les variables du PCT, le test permet de classer entre sujets sains/HTIO isolées et glaucomes avec une Se de 0,92 et une Sp de 0,875

De la même façon que pour la seconde courbe ROC issue du premier test, nous ne prenons pas en compte les stades avancés et nous limitons aux stades 0, 1 et 2, pour finalement atteindre une Se de 0,92, une Sp de 0,875 et une AUC de 0,893.

V. Tolérance du test

Tel que précisé auparavant, cette expérience vise à évaluer l'impact fonctionnel de la maladie et se doit d'être confrontée au champ visuel, qui est un examen difficilement toléré par les patients, subjectif et nécessitant une expertise pour l'interprétation.

La totalité des participants ayant déjà réalisé un champ visuel automatisé ont accepté de comparer le confort de ce protocole par rapport au champ visuel, selon quatre paramètres, soit un recueil de 144 réponses pour 36 participants (Figure 29).

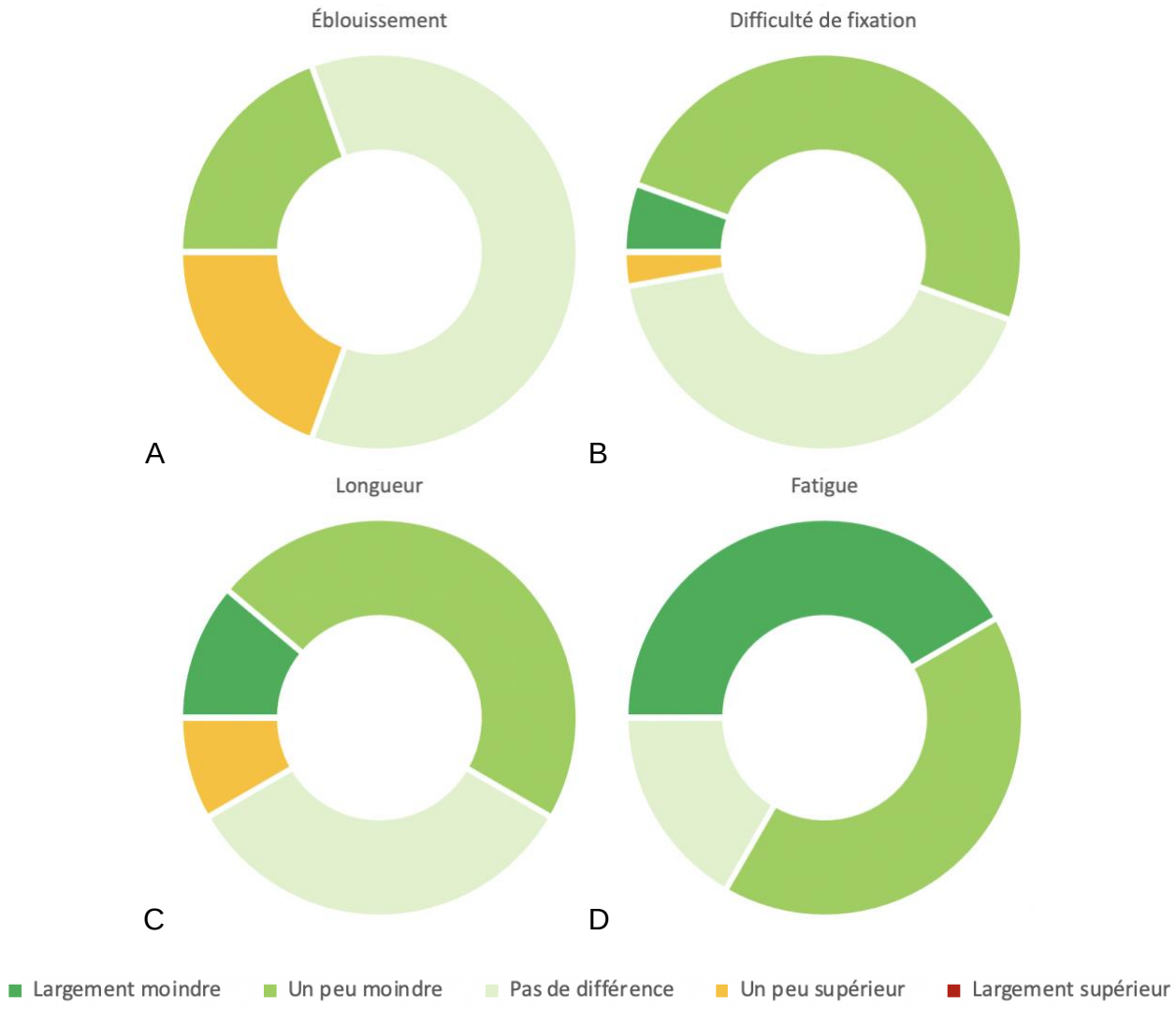


Figure 29 – Représentations graphiques des réponses concernant la tolérance du test en comparaison au champ visuel, sur les plans A. de l'éblouissement, B. de la difficulté à fixer, C. de la longueur ressentie de l'examen et D. de la fatigue perçue au décours

Globalement, l'expérience est mieux supportée par les patients. Aucun des critères étudiés n'est jugé comme largement plus intolérable.

Seule la question relative à l'éblouissement consécutif à l'expérience donne des résultats mitigés : 19,4% ont trouvé le test légèrement plus éblouissant, autant l'ont trouvé légèrement moins éblouissant, tandis que la majorité (61,1%) n'ont pas ressenti de différence entre les deux examens.

Concernant la difficulté de fixation et la longueur du test, la réponse la plus fréquente situe le test légèrement moins inconfortable, avec respectivement 50,0% et 47,2% des réponses obtenues.

Enfin, l'évaluation de la fatigue ressentie après l'examen donne les résultats les plus probants : aucun n'a trouvé le protocole pupillométrique plus fatigant qu'un champ visuel, tandis que 41,7% l'ont même considéré largement moins éprouvant. Au total, 83,3% des participants estiment notre expérience moins fatigante.

DISCUSSION

I. Rappel des principaux résultats

Dans ce travail exploratoire, nous avons évalué un test visant à terme la possibilité de détecter précocement la présence d'un glaucome grâce à une méthode pupillométrique rapide de marquage fréquentiel. La finalité du test est de discriminer les yeux contrôles (dont les HTIO isolées) des yeux atteints de glaucome, même à un stade débutant.

Grâce à un test pupillaire d'une minute réalisé de manière passive où la seule consigne est de fixer le centre de l'écran, et en se servant des puissances spectrales obtenues ainsi que des variables pupillaires, la courbe ROC produite dispose d'une Se de 0,939, une Sp de 0,875 et une AUC de 0,948. Puis en écartant des analyses les yeux les plus sévèrement touchés par la maladie (stades 3 et 4), moins concernés par un programme de dépistage, la capacité du test à discriminer devient parfaite : Se, Sp et AUC de 1,00.
En outre, l'évaluation du PCT avec la méthode proposée, permettant de quantifier plusieurs paramètres du PCT, permet d'obtenir en se limitant aux stades précoces une Se de 0,92, une Sp de 0,875 et une AUC de 0,893.

De plus, la tolérance et l'acceptabilité de cette technique sont meilleures que l'examen de référence qui est le champ visuel automatisé, à propos de quatre paramètres subjectifs

quantifiés par le participant : l'éblouissement, la difficulté de fixation, la longueur de l'examen et surtout la fatigue ressentie.

Par ailleurs, les résultats confirment une corrélation entre les réponses pupillaires et les examens structurels : les puissances spectrales ainsi que la régularité des oscillations lors de l'étude du PCT diminuent avec les épaisseurs RNFL moyennes.

Le champ pupillaire semble par conséquent corrélé aux atteintes structurelles, dont nous savons qu'elles apparaissent avant les altérations mesurables avec le champ visuel, ce qui pourrait justifier une utilisation en routine clinique (entre autres du fait de sa faible durée et de son objectivité) pour le suivi de patients (en complément du champ visuel) et permet d'envisager une utilisation pour le dépistage dans des populations à risque plus tôt que le champ visuel, ce qui le placerait comme un outil pouvant intervenir plus précocement dans le diagnostic du glaucome (Figure 30).

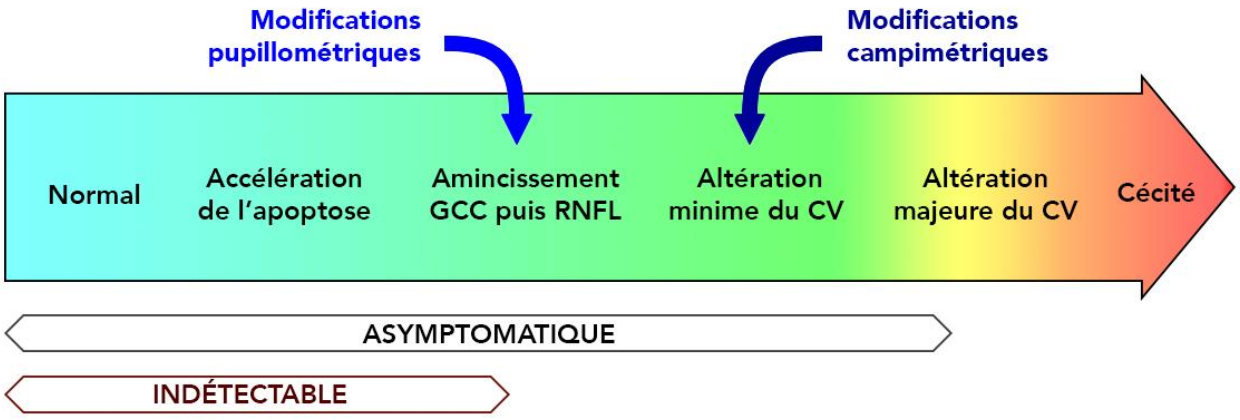


Figure 30 – Représentation du continuum pathologique dans le glaucome, indétectable par les moyens diagnostiques actuels avant l'atteinte structurelle, avec une atteinte fonctionnelle plus précocement décelée via la pupillométrie que le champ visuel

De même, il existe également une corrélation entre les puissances spectrales et le CV score moyen calculé pour chaque patient en fonction de son champ visuel automatisé, soit une corrélation logique entre deux examens fonctionnels.

Enfin, sans qu'il n'y ait eu d'analyse spécifique pour le démontrer formellement, nous pouvons observer dans la majorité des cas une superposition du champ visuel automatisé effectivement réalisé (et traité pour obtenir une cartographie de champ pupillométrique théorique) et du champ pupillométrique recueilli lors de l'expérience.
Cependant, cette constatation doit être nuancée et il subsiste des exemples dans lesquels les deux examens ne sont pas superposables, en raison de réponses pupillaires paradoxales associées à la stimulation de secteurs normalement touchés par un scotome relatif ou absolu.

Notre expérience constitue donc un test rapide, passif, non invasif, objectif et mieux toléré que le champ visuel, capable de dépister le glaucome.

II. Biais et limites de notre étude

II. 1. Effectifs restreints

En premier lieu, le nombre de participants demeure limité, ce qui induit des effectifs déséquilibrés entre les groupes. Malgré des efforts considérables pour recruter un

maximum de sujets contrôles, il n'a pas été possible de résoudre complètement ce problème en raison des contraintes temporelles et de la crise sanitaire liée à la pandémie de COVID-19 : cela a impacté non seulement les consultations prévues des patients suivis à l'hôpital, mais aussi et surtout la venue des accompagnants ou des personnes sans atteinte ophtalmologique de manière générale.

De surcroît, la participation des sujets reste volontaire et requiert du temps passé à l'hôpital, d'où une part non négligeable de refus lors de nos sollicitations dans ce contexte pandémique. Le faible nombre de participants à notre étude explique ainsi le caractère exploratoire de ce travail.

Nonobstant, la répartition des caractéristiques démographiques, notamment l'âge et le sexe, semble comparable entre les différents groupes.

En second lieu, la proportion d'essais qui ont dû être écartés (21,5%) constitue une limite de cette étude. Les données non analysables sont liées à des problèmes techniques d'une part, le LiveTrack étant particulièrement sensible à la mise au point, il suffit que le participant se déplace très légèrement pour provoquer des pertes de signal, les mesures pupillaires s'altérant et devenant irrécupérables. D'autre part, la qualité des mesures dépend des clignements et quelques essais présentent des données trop dégradées pour cette raison, impossibles à corriger pour les traiter. D'ailleurs, il est prouvé que plus de 40% des sujets souffrant de glaucome ou d'HTIO isolée se plaignent de symptômes d'atteinte de la surface oculaire, et notamment de sensations d'œil sec avec majoration des clignements (88). Il serait intéressant de déterminer si ce facteur constitue en soi un marqueur utile pour détecter un glaucome.

Ce taux important indique que le besoin de netteté de l'image analysée par l'oculomètre (qui a une faible profondeur de champ) est un facteur limitant, et que la consigne libérale concernant les clignements devrait probablement être plus stricte pour en limiter le nombre et la durée.

Notons qu'en l'état actuel, les portions valides des enregistrements n'ont pas pu être isolées. Ce filtrage des portions « valides » pourrait être implémenté à l'avenir, permettant ainsi de réduire significativement le nombre des essais écartés. Il pourrait également être envisagé d'utiliser un autre modèle d'oculomètre, disposant d'une plus grande profondeur de champ pour limiter les problèmes techniques liés au modèle utilisé.

II. 2. Résultats paradoxaux

En outre, il convient d'évoquer les observations paradoxales, à l'encontre des hypothèses : les cartographies des réponses pupillaires montrent occasionnellement des réponses issues d'un secteur associé à un scotome sur le champ visuel meilleures que celles issues d'un secteur considéré comme sain (le champ pupillométrique semble meilleur que le champ visuel). Ce constat semble plus fréquent en cas de glaucome évolué, et peut s'expliquer par plusieurs facteurs.

D'abord, nous pouvons suggérer une composante comportementale : les patients atteints de scotome peuvent développer une fixation décentrée afin de compenser leur déficit, ce qui peut conduire à un décentrement des mesures et à des réponses pupillaires attribuées à la stimulation d'un mauvais secteur du champ visuel.

Ensuite, le champ visuel mesure un seuil de sensibilité, mais la stimulation PFT est largement supraliminaire, et pourrait être susceptible d'activer la pupille.

Enfin, une explication scientifique pourrait envisager une différence entre les réponses pupillaires et le champ visuel justifiée par la réorganisation des circuits visuo-pupillaires dans les stades avancés de la maladie, et en particulier ceux impliquant les cellules à mélanopsine. À ce propos, les recherches sont contradictoires : certaines affirment que la densité des ipRGC est similaire dans un œil sain et en cas de glaucome modéré, leur expression ayant tendance à diminuer seulement dans les stades sévères (89), et d'autres objectivent dans le glaucome débutant des réponses pupillaires diminuées à des luminances de bleu et de rouge modérées et élevées, un constat indépendant donc de la longueur d'onde qui semble être en faveur d'une perte ou dysfonction des ipRGC aux stades précoces (83). Une autre publication objective une résistance des ipRGC à la neurodégénérescence dans les neuropathies optiques mitochondriales, comme la neuropathie optique héréditaire de Leber (90).

Par ailleurs, nous observons également la situation inverse de celle discutée ci-dessus : des secteurs sans scotome apparent peuvent néanmoins être associés à une réponse pupillaire faible (champ visuel meilleur que le champ pupillométrique). Dans ces cas, nous ne pouvons exclure la possibilité que la réponse pupillaire soit affectée par la pathologie, sans que les effets de la maladie n'apparaissent dans l'examen du champ visuel. Ce point est particulièrement critique, dans la perspective d'une détection précoce par un test pupillométrique, mais demande à être étudié de façon approfondie. Mieux comprendre ce

point demande une étude longitudinale permettant d'évaluer les évolutions respectives des données pupillométriques et celles du champ visuel automatisé.

Ces observations suggèrent que le test pupillométrique n'est pas directement superposable au champ visuel, ce qui le placerait comme un examen apportant des informations complémentaires utiles au diagnostic et au suivi du glaucome. Des recherches supplémentaires en pupillométrie et dans l'étude des voies pupillo-rétiniennes sont nécessaires. Il serait par exemple intéressant de travailler avec une succession de stimulations de couleurs différentes plutôt qu'avec des milieux de gris, dans le but d'isoler et d'évaluer l'atteinte des différents circuits actuellement reconnus.

II. 3. Limites du protocole expérimental

Le glaucome est une neuropathie optique altérant classiquement le champ visuel central, mais il arrive que les scotomes atteignent des secteurs plus périphériques. Si ces atteintes campimétriques se trouvent en dehors des 40,7° centraux, notre protocole pupillométrique n'est pas capable de les détecter. Cette limite est dans notre cas liée à la distance du stimulus présenté sur un écran d'ordinateur standard.

Notre traitement du champ visuel peut lui aussi être discuté, car les CV scores des 9 secteurs, permettant de calculer un CV score moyen largement utilisé dans nos analyses, ont été déterminés de manière approximative en prenant la moyenne des sensibilités

mesurées des secteurs du champ visuel correspondant aux secteurs stimulés dans notre expérience.

Il convient également de rappeler que les données du PFT régional n'ont pas été analysées, par manque de temps et afin de se concentrer sur les résultats du PFT champ large. Il en est de même pour les mesures recueillies lors du test champ large avec aide sonore, qui ne sont pas toutes exploitables à cause des fixations décentrées notamment. Est donc fournie une analyse partielle et limitée des données issues de notre expérience. Il serait pertinent d'analyser les réponses du PFT régional de la même manière que celles du PFT champ large, car elles devraient offrir une meilleure résolution spatiale et pourraient améliorer le classement des sujets.

Enfin, lors des analyses, les données du PFT n'ont pas été corrigées dans le but de prendre en compte l'âge des sujets. De plus, le fait que les réponses pupillaires soient hétérogènes selon le secteur du champ visuel stimulé n'a pas été un facteur pris en compte pour pondérer la contribution de tel ou tel secteur dans les analyses.

III. Comparaisons avec la littérature

Les résultats montrent des aspects encourageants sur l'efficacité de ce test pupillométrique dans le classement des patients ; d'autres publications ont montré des choses similaires (Tableau 8).

Études sur la pupillométrie et la détection du glaucome	Se	Sp	AUC
Chang et al. (méta-analyse des méthodes pupillométriques)	0,74	0,85	/
Carle et al. (stimulation multifocale, tous stades)	/	/	0,848
Carle et al. (stimulation multifocale, stades débutants)	/	/	0,795
Maddess et al. (stimulation multifocale, stades modérés)	/	/	0,772
Maddess et al. (stimulation multifocale, stades débutants)	/	/	0,661
Notre PFT champ large (tous stades)	0,939	0,875	0,948
Notre PFT champ large (stades débutants et modérés)	1,00	1,00	1,00
Notre PCT (stades débutants et modérés)	0,92	0,875	0,893

Tableau 8 – Comparaison de nos résultats avec la littérature

Pour rappel, une méta-analyse reprenant toutes les techniques pupillométriques (mesure du DPAR, périmétrie pupillaire, PCT) obtient une Se de 0,74 et une Sp de 0,85 (7).

Parmi les protocoles pupillométriques par stimulation multifocale antérieurement détaillés, Carle et al. obtiennent une AUC de 0,848 pour les glaucomes inclus, 0,795 au stade débutant, et 1,00 aux stades au moins modérés (peu de patients inclus) (80), et Maddess et al. rapportent au maximum une AUC de 0,661 pour les glaucomes débutants, 0,772 pour les glaucomes modérés, 0,932 pour les glaucomes « évolués » (81,82).

Quant à l'évaluation du PCT dans la détection du glaucome, aucun autre article à notre connaissance ne l'aborde spécifiquement.

CONCLUSION

En définitive, cette étude exploratoire présente un protocole pupillométrique efficace dans la discrimination des yeux sains et des yeux atteints de glaucome, et qui bénéficie d'une acceptabilité par les patients meilleure que le champ visuel, examen fonctionnel de référence actuellement. Des corrélations sont confirmées entre les réponses pupillaires et les examens structurels (OCT) d'une part, et entre les puissances spectrales et le champ visuel d'autre part. La pupillométrie se place par conséquent comme un outil intéressant dans le cadre du dépistage de la pathologie.

Il semble nécessaire de poursuivre ce travail pour augmenter les effectifs notamment des sujets contrôles, ou pour l'étendre à d'autres pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Diagnostic et prise en charge de l'hypertonie oculaire et du glaucome primitif à angle ouvert. 2014;

2. Camp AS, Weinreb RN. Will Perimetry Be Performed to Monitor Glaucoma in 2025? Ophthalmology. déc 2017;124(12):S71-5.

3. Werner EB, Petrig B, Krupin T, Bishop KI. Variability of automated visual fields in clinically stable glaucoma patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. juin 1989;30(6):1083-9.

4. Gardiner SK, Demirel S. Assessment of Patient Opinions of Different Clinical Tests Used in the Management of Glaucoma. Ophthalmology. déc 2008;115(12):2127-31.

5. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A Novel Human Opsin in the Inner Retina. J Neurosci. 15 janv 2000;20(2):600-5.

6. Zele AJ, Adhikari P, Cao D, Feigl B. Melanopsin and Cone Photoreceptor Inputs to the Afferent Pupil Light Response. Front Neurol. 2019;10:529.

7. Chang DS, Xu L, Boland MV, Friedman DS. Accuracy of pupil assessment for the detection of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. nov 2013;120(11):2217-25.

8. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. Surv Ophthalmol. nov 2008;53 Suppl1:S3-10.

9. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. Am Fam Physician. 15 avr 2016;93(8):668-74.

10. 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. Ophthalmology. nov 2014;121(11):2081-90.

11. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sánchez-Galeana CA, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. juill 2001;119(7):985-93.

12. Harris A, Ishii Y, Chung HS, Jonescu-Cuypers CP, McCranor LJ, Kagemann L, et al. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. Br J Ophthalmol. févr 2003;87(2):184-8.

13. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. Invest Ophthalmol Vis Sci. mars 2000;41(3):741-8.

14. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Liebmann JM, Girkin C, Zangwill LM. Retinal Ganglion Cell Count Estimates Associated with Early Development of Visual Field Defects in Glaucoma. Ophthalmology. avr 2013;120(4):736-44.

15. Sommer A. Clinically Detectable Nerve Fiber Atrophy Precedes the Onset of Glaucomatous Field Loss. Arch Ophthalmol. 1 janv 1991;109(1):77.

16. Harwerth RS, Quigley HA. Visual Field Defects and Retinal Ganglion Cell Losses in Human Glaucoma Patients. Arch Ophthalmol. juin 2006;124(6):853-9.

17. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the Stage of Glaucoma From Pre-Diagnosis to End-Stage Disease. Am J Ophthalmol. 1 janv 2006;141(1):24-30.

18. Société Française d'Ophtalmologie. Glaucome Primitif à Angle Ouvert, Partie II, Ch 12 : Quel bilan à quel stade ? 2014.

19. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol. mai 2012;96(5):614-8.

20. Bourne RRA, Taylor HR, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990 – 2010: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 20 oct 2016;11(10):e0162229.

21. Schweitzer C, Korobelnik J-F, Boniol M, Cougnard-Gregoire A, Le Goff M, Malet F, et al. Associations of Biomechanical Properties of the Cornea With Environmental and Metabolic Factors in an Elderly Population: The ALIENOR Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 avr 2016;57(4):2003-11.

22. Rouland J, Peigné G, Sellem E, Renard JP, Williamson W, Filippi J-J, et al. Étude observationnelle rétrospective de coûts des deux premières années de traitement dans le glaucome primitif à angle ouvert et l'hypertension oculaire en France. J Fr Ophtalmol. 2001;24:233-43.

23. Lindblom B, Nordmann J-P, Sellem E, Chen E, Gold R, Polland W, et al. A multicentre, retrospective study of resource utilization and costs associated with glaucoma management in France and Sweden. Acta Ophthalmol Scand. 2006;84(1):74-83.

24. Denis P, Lafuma A, Berdeaux G. Medical Predictive Factors of Glaucoma Treatment Costs: J Glaucoma. août 2004;13(4):283-90.

25. Traverso CE, Walt JG, Kelly SP, Hommer AH, Bron AM, Denis P, et al. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. Br J Ophthalmol. 1 oct 2005;89(10):1245-9.

26. Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An Assessment of the Health and Economic Burdens of Glaucoma. Am J Ophthalmol. oct 2011;152(4):515-22.

27. Jampel HD, Singh K, Lin SC, Chen TC, Francis BA, Hodapp E, et al. Assessment of Visual Function in Glaucoma. Ophthalmology. mai 2011;118(5):986-1002.

28. Glen FC, Baker H, Crabb DP. A qualitative investigation into patients' views on visual field testing for glaucoma monitoring. BMJ Open. 1 janv 2014;4(1):e003996.

29. Rajan MS, Bremner FD, Riordan-Eva P. Pupil perimetry in the diagnosis of functional visual field loss. J R Soc Med. oct 2002;95(10):498-500.

30. Frisén L. Identification of functional visual field loss by automated static perimetry. Acta Ophthalmol (Copenh). déc 2014;92(8):805-9.

31. Alencar LM, Medeiros FA. The role of standard automated perimetry and newer functional methods for glaucoma diagnosis and follow-up. Indian J Ophthalmol. janv 2011;59(Suppl1):S53-8.

32. Jacob-Lebas M, Vignal-Clermont C. Pathologie pupillaire. EMC - Ophtalmol 2017. 15(2):1-15.

33. Hall CA, Chilcott RP. Eyeing up the Future of the Pupillary Light Reflex in Neurodiagnostics. Diagnostics. 13 mars 2018;8(1):19.

34. Lowenstein O, Loewenfeld IE. Electronic Pupillography: A New Instrument and Some Clinical Applications. AMA Arch Ophthalmol. 1 mars 1958;59(3):352-63.

35. Bremner FD. Pupil assessment in optic nerve disorders. Eye. nov 2004;18(11):1175-81.

36. Levatin P. Pupillary Escape in Disease of the Retina or Optic Nerve. AMA Arch Ophthalmol. 1 nov 1959;62(5):768-79.

37. Thompson HS. Pupillary signs in the diagnosis of optic nerve disease. Trans Ophthalmol Soc U K. sept 1976;96(3):377-81.

38. Kelbsch C, Strasser T, Chen Y, Feigl B, Gamlin PD, Kardon R, et al. Standards in Pupillography. Front Neurol. 22 févr 2019;10:129.

39. Gamlin PD, McDougal DH, Pokorny J, Smith VC, Yau K-W, Dacey DM. Human and Macaque Pupil Responses Driven by Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells. Vision Res. mars 2007;47(7):946-54.

40. Société Française d'Ophtalmologie. Glaucome Primitif à Angle Ouvert, Partie I, Ch 5 : Cellules ganglionnaires rétiniennes et voies visuelles. 2014.

41. Schmidt TM, Do MTH, Dacey D, Lucas R, Hattar S, Matynia A. Melanopsin-Positive Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells: From Form to Function. J Neurosci. 9 nov 2011;31(45):16094-101.

42. Lucas JA, Schmidt TM. Cellular properties of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells during postnatal development. Neural Develop. 30 août 2019;14(1):8.

43. Do MTH. Melanopsin and the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells : biophysics to behavior. Neuron. 23 oct 2019;104(2):205-26.

44. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science. 8 févr 2002;295(5557):1065-70.

45. McDougal DH, Gamlin PD. The Influence of Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells on the Spectral Sensitivity and Response Dynamics of the Human Pupillary Light Reflex. Vision Res. 11 janv 2010;50(1):72-87.

46. Zele AJ, Gamlin PD. Editorial: The Pupil: Behavior, Anatomy, Physiology and Clinical Biomarkers. Front Neurol. 2020;11:211.

47. Schweitzer NMJ. Threshold measurements on the light reflex of the pupil in the dark adapted eye. Doc Ophthalmol. 1956;10(1).

48. Barbur JL, Thomson WD. Pupil Response as an Objective Measure of Visual Acuity. Ophthalmic Physiol Opt. 1987;7(4):425-9.

49. Chiew KS, Braver TS. Temporal Dynamics of Motivation-Cognitive Control Interactions Revealed by High-Resolution Pupillometry. Front Psychol. 29 janv 2013;4.

50. Ellis CJ. The pupillary light reflex in normal subjects. Br J Ophthalmol. nov 1981;65(11):754-9.

51. Lamirel C, Ajasse S, Moulignier A, Salomon L, Deschamps R, Gueguen A, et al. A novel method of inducing endogenous pupil oscillations to detect patients with unilateral optic neuritis. PLoS ONE. 22 août 2018;13(8):e0201730.

52. Cortez MM, Rae N, Millsap L, McKean N, Brennan KC. Pupil Cycle Time Distinguishes Migraineurs From Subjects Without Headache. Front Neurol. 8 mai 2019;10:478.

53. Miller SD, Thompson HS. Pupil cycle time in optic neuritis. Am J Ophthalmol. mai 1978;85(5 Pt 1):635-42.

54. Lee H, Kim Y, Park J. Pupil cycle time and contrast sensitivity in type II diabetes mellitus patients: A pilot study. Indian J Ophthalmol. 2011;59(3):201-5.

55. Clark CV, Mapstone R. Pupil cycle time in primary closed-angle glaucoma. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol. avr 1986;21(3):88-91.

56. Winn B, Whitaker D, Elliott D, Phillips NJ. Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 mars 1994;35:1132-7.

57. Hasegawa S, Ishikawa S. [Age changes in pupillary light reflex. A demonstration by means of a pupillometer]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. oct 1989;93(10):955-61.

58. Tryon WW. Pupillometry: A Survey of Sources of Variation. Psychophysiology. janv 1975;12(1):90-3.

59. Bouma H, Baghuis LCJ. Hippus of the pupil: Periods of slow oscillations of unknown origin. Vision Res. 1 nov 1971;11(11):1345-51.

60. Schmid R, Wilhelm B, Wilhelm H. Naso-temporal asymmetry and contraction anisocoria in the pupillomotor system. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. févr 2000;238(2):123-8.

61. Wilhelm H, Neitzel J, Wilhelm B, Beuel S, Lüdtke H, Kretschmann U, et al. Pupil Perimetry using M-Sequence Stimulation Technique. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 avr 2000;41(5):1229-38.

62. Chougule PS, Najjar RP, Finkelstein MT, Kandiah N, Milea D. Light-Induced

Pupillary Responses in Alzheimer's Disease. Front Neurol. 12 avr 2019;10.

63. Giza E, Fotiou D, Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Karlovasitou A. Pupil light reflex in Parkinson's disease: evaluation with pupillometry. Int J Neurosci. janv 2011;121(1):37-43.

64. Bartošová O, Bonnet C, Ulmanová O, Šíma M, Perlík F, Růžička E, et al. Pupillometry as an indicator of L-DOPA dosages in Parkinson's disease patients. J Neural Transm Vienna Austria 1996. 2018;125(4):699-703.

65. Lowenstein O. Pupillography in the early diagnosis of chronic simple glaucoma. Am J Ophthalmol. sept 1946;29:1162-4.

66. Koch FLP. Pupillometry: A Comment. Trans Am Ophthalmol Soc. 1947;45:415-22.

67. Harms H. Grundlagen, Methodik und Bedeutung der Pupillenperimetrie für die Physiologie und Pathologie des Sehorgans. Albrecht Von Graefes Arch Für Ophthalmol. 1 janv 1949;149(1):1-68.

68. Burke DW, Ogle KN. Comparison of Visual and Pupillary Light Thresholds in Periphery. Arch Ophthalmol. 1 mars 1964;71(3):400-8.

69. Bresky RH, Charles S. Pupil Motor Perimetry. Am J Ophthalmol. 1 juill 1969;68(1):108-12.

70. Kardon RH, Kirkali PA, Thompson HS. Automated Pupil Perimetry Pupil Field Mapping in Patients and Normal Subjects. Ophthalmology. 1 avr 1991;98(4):485-96.

71. Yoshitomi T, Matsui T, Mukuno K, Ishikawa S. [Objective visual field measurement using « pupil perimetry »]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. oct 1996;100(10):825-31.

72. Yoshitomi T, Matsui T, Tanakadate A, Ishikawa S. Comparison of threshold visual perimetry and objective pupil perimetry in clinical patients. J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc. juin 1999;19(2):89-99.

73. Chen Y, Wyatt HJ, Swanson WH. Pupillary evaluation of retinal asymmetry: Development and initial testing of a technique. Vision Res. 1 sept 2005;45(19):2549-63.

74. Jonas JB, Zäch FM, Naumann GO. Quantitative pupillometry of relative afferent defects in glaucoma. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. avr 1990;108(4):479-80.

75. Nakanishi Y, Nakamura M, Tatsumi Y, Nagai-Kusuhara A, Negi A. Quantification of retinal nerve fiber layer thickness reduction associated with a relative afferent pupillary defect. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. nov 2006;244(11):1480-4.

76. Tatsumi Y, Nakamura M, Fujioka M, Nakanishi Y, Kusuhara A, Maeda H, et al. Quantification of retinal nerve fiber layer thickness reduction associated with a relative afferent pupillary defect in asymmetric glaucoma. Br J Ophthalmol. mai 2007;91(5):633-7.

77. Besada E, Frauens BJ, Makhlouf R, Shechtman D, Rodman J, Demeritt M, et al. More sensitive correlation of afferent pupillary defect with ganglion cell complex. J Optom. 2018;11(2):75-85.

78. Karti O, Karahan E. The Assessment of Pupil Cycle Time in Patients with Glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol. 2016;07(01).

79. Adhikari P, Zele AJ, Thomas R, Feigl B. Quadrant Field Pupillometry Detects Melanopsin Dysfunction in Glaucoma Suspects and Early Glaucoma. Sci Rep. 13 sept 2016;6.

80. Carle CF, James AC, Kolic M, Loh Y-W, Maddess T. High-Resolution Multifocal Pupillographic Objective Perimetry in Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 janv 2011;52(1):604-10.

81. Maddess T, Essex RW, Kolic M, Carle CF, James AC. High- versus low-density multifocal pupillographic objective perimetry in glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol. mars 2013;41(2):140-7.

82. Maddess T, Bedford SM, Goh X-L, James AC. Multifocal pupillographic visual field testing in glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol. sept 2009;37(7):678-86.

83. Najjar RP, Sharma S, Atalay E, Rukmini AV, Sun C, Lock JZ, et al. Pupillary Responses to Full-Field Chromatic Stimuli Are Reduced in Patients with Early-Stage Primary Open-Angle Glaucoma. Ophthalmology. 1 sept 2018;125(9):1362-71.

84. Ajasse S. Pupillométrie dynamique : approches fondamentales et cliniques. Sorbonne Université; 2019.

85. Naber M, Roelofzen C, Fracasso A, Bergsma DP, van Genderen M, Porro GL, et al. Gaze-Contingent Flicker Pupil Perimetry Detects Scotomas in Patients With Cerebral Visual Impairments or Glaucoma. Front Neurol. 2018;9.

86. Wang B, Shen C, Zhang L, Qi L, Yao L, Chen J, et al. Dark adaptation-induced changes in rod, cone and intrinsically photosensitive retinal ganglion cell (ipRGC) sensitivity differentially affect the pupil light response (PLR). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. nov 2015;253(11):1997-2005.

87. Link B, Jünemann A, Rix R, Sembritzki O, Brenning A, Korth M, et al. Pupillographic Measurements with Pattern Stimulation: The Pupil's Response in Normal Subjects and First Measurements in Glaucoma Patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 nov 2006;47(11):4947-55.

88. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol. juin 2007;17(3):341-9.

89. Obara EA, Hannibal J, Heegaard S, Fahrenkrug J. Loss of Melanopsin-Expressing Retinal Ganglion Cells in Severely Staged Glaucoma Patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 sept 2016;57(11):4661-7.

90. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Hannibal J, Munarini A, Mantovani V, et al. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. Brain. août 2010;133(8):2426-38.

ANNEXES

1. Fiche de consentement

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Mr / Mme Nom : ..... Prénom : .....

Date et lieu de naissance .....

Adresse : .....

Tél. : .....

Il m'a été proposé de participer à une étude sur la dynamique pupillaire dans le glaucome.

L'investigateur STELANDRE Aurélien, interne en ophtalmologie, m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer.

Afin d'éclairer ma décision, j'ai reçu et compris les informations suivantes : 1) Je pourrai à tout moment interrompre ma participation si je le désire, sans avoir à me justifier. 2) Je pourrai prendre connaissance des résultats de l'étude dans sa globalité lorsqu'elle sera achevée. 3) Les données recueillies demeureront strictement confidentielles.

Compte-tenu des informations qui m'ont été transmises : *cocher les cases appropriées en fonction de votre volonté (OUI / NON)*

1) J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche

OUI ❑
NON ❑

2) J'accepte que les données recueillies puissent être utilisées de manière anonyme pour des publication scientifiques

OUI ❑
NON ❑

Date :

Signature du participant : Signature de l'investigateur :

2. Tableur Excel des données recueillies pour les participants

N°	Date	DDN	Âge	Sexe	Diab	ATCD o	Ttt o	Diag	OD	Type	Stade	RNFL	GCC	MD	VFI	AV	OG	Type	Stade	RNFL	GCC	MD	VFI	AV	Ébloui	Fixer	Long	Fatigue
01	22/09/20	07/04/61	59	2	0	0	1	2007	C	GPAO	2	70	67	-7,75	74	10	C	GPAO	2	72	67	-6,51	76	10	4	3	3	1
02	14/10/20	10/12/44	75	2	0	1	1	2007	D	GPN	3	58	61	-19,74	45	8	C	GPN	2	73	68	-9,53	75	5	3	2	2	3
03	19/10/20	25/09/47	73	1	1	1	1	2004	D	GPAO	3	52	90	-15,49	50	10	D	GPAO	3	65	53	-19,97	32	10	3	3	1	1
04	21/10/20	04/11/55	65	1	1	0	1	2010	B	GPAO	1	60	69	-2,90	91	10	D	GPAO	3	48	49	-13,69	67	8	2	1	1	1
05	21/10/20	12/04/47	73	1	0	1	1	2011	B	GPK	1	70	52	-3,89	98	10	S			96	54	-0,85	99	10	2	1	2	1
06	23/10/20	25/12/37	82	1	1	1	0		D	GPAO	3	70	40	-13,47	60	9	D	GPAO	3	72	35	-18,82	49	10	3	2	2	2
07	23/10/20	21/05/57	63	2	0	0	0		S			89	86			10	S			87	85			10	3	3	3	1
08	16/11/20	12/04/55	65	1	0	0	1	1983	A	GPAO	0	69	66	0,28	98	10	A	GPAO	0	74	69	1,75	100	10	2	2	2	1
09	17/11/20	12/06/49	71	2	0	1	1	2011	B	GPAO	1	71	70	-3,85	95	10	B	GPAO	1	78	74	-3,55	98	10	3	2	2	2
10	17/11/20	11/05/46	74	1	0	0	0		S							10	S							10				
11	17/11/20	07/07/47	73	1	0	0	1	2007	B	GPAO	1	63	48	-2,74	85	8	B	GPAO	1	68	56	-1,90	93	10	3	3	2	1
12	18/11/20	10/08/47	73	2	0	1	1	2009	B	GPAO	1	54	62	-4,72	87	6	B	GPAO	1	56	77	-2,56	98	8	2	2	2	1
13	18/11/20	29/10/44	76	1	0	0	1	2000	C	GPAO	2	48	50	-11,62	63	9	A	GPAO	0	79	77	0,89	99	10	3	3	2	1
14	23/11/20	20/08/52	68	2	0	0	1	2018	H	HTIO		80	76	1,11	99	10	H	HTIO		80	76	0,04	99	10	3	3	2	1
15	23/11/20	13/06/63	57	2	0	1	1	2015	E	GPAO	4	59	64	-25,49	27	10	C	GPAO	2	61	73	-11,01	61	8	2	2	2	1
16	23/11/20	31/05/48	72	1	0	1	1	1995	D	GP	3	58	53	-16,53	59	10	E	GP	4	59	54	-20,22	45	10	3	3	2	2
17	24/11/20	08/10/59	61	1	0	1	1	1999	D	GPAO	3	57	46	-15,39	52	10	B	GPAO	1	64	74	-5,83	85	10	3	3	1	1
18	24/11/20	21/05/63	57	1	0	0	1	2015	C	GPAO	2	53	49	-10,52	74	10	B	GPAO	1	61	64	-2,67	100	10	2	2	3	2
19	24/11/20	21/11/47	73	2	0	0	1	2012	A	GPAO	0	78	84	-0,21	98	10	B	GPAO	1	79	75	-3,29	88	10	3	3	3	3
20	25/11/20	12/01/39	81	1	1	1	1		S			89	88	-2,61	96	10	E	GPAO	4	67	65	-28,08	14	7	3	2	2	1
21	25/11/20	10/06/53	67	1	0	0	0	2020	A	GPAO	0	87	80	0,04	99	9	B	GPAO	1	80	78	-0,39	98	9	3	3	4	3
22	25/11/20	27/02/56	64	2	0	0	1	2020	B	GPAO	1	78	76	-5,74	86	10	B	GPAO	1	84	78	-4,31	92	9	3	2	2	2
23	26/11/20	15/12/51	69	2	0	1	1	2018	B	GPAO	1	76	63	-0,27	98	10	E	GPAO	4	52	50	-24,98	13	10	3	2	3	3
24	26/11/20	16/06/57	63	1	0	0	1	2013	B	GPAO	1	65	64	-1,69	96	10	B	GPAO	1	56	58	-3,83	91	10	4	2	2	2
25	01/12/20	01/01/42	78	1	0	1	1		C	GPAO	2	77	72	-6,08	88	10	C	GPAO	2	66	55	-10,79	66	6	3	3	3	2
26	01/12/20	24/11/40	80	2	0	1	1	2016	E	GPAO	4	51	52	-21,98		6	E	GPAO	4	52	50	-25,85		8	3	2	3	2
27	01/12/20	18/06/37	83	1	1	1	0		S							10	S							10				
28	01/12/20	25/12/57	62	2	1	1	1		D	GPAO	3	52	54	-17,56	45	6	D	GPAO	3	65	56	-15,82	50	7	3	3	3	3
29	01/12/20	05/02/84	36	2	1	0	1	2018	A	GPAO	0	91	57	-0,37	95	10	B	GPAO	1	76	56	-1,31	97	10	2	2	4	3
30	02/12/20	06/09/59	61	2	0	0	0		S							10	S							10				
31	02/12/20	07/01/69	51	2	0	0	0	2018	S	SDP		92	89	-0,91	99	10	S	SDP		88	88	-1,28	98	10	4	2	2	2
32	02/12/20	10/04/50	70	2	0	1	1	2013	C	GPAO	2	65	60	-10,76	71	9	B	GPAO	1	70	62	-5,03	92	7	4	2	2	1
33	03/12/20	02/12/58	62	1	0	1	1	1998	H	HTIO		89	87	2,77	100	10	H	HTIO		87	89	1,16	100	10	3	4	3	2
34	03/12/20	22/03/42	78	1	0	1	1	1982	B	GPAO	1	79	64	-2,13	95	10	B	GPAO	1	86	74	-1,28	99	10	4	2	3	1
35	16/02/21	23/05/67	53	1	1	1	1	2011	C	GPAO	2	62	62	-6,93	87	10	B	GPAO	1	84	89	-1,77	99	10	4	2	4	2
36	03/02/21	30/11/49	71	2	0	0	1	2010	H	HTIO		66	66	2,72	99	10	H	HTIO		66	45	2,70	100	10	3	3	3	2
37	16/02/21	12/09/48	72	2	0	0	0		H	HTIO		87	80	-0,30	99	6	H	HTIO		97	81	0,27	100	8	4	2	3	3
38	08/03/21	08/07/70	50	1	0	0	1	2015	B	GPAO	1	59	74	-3,03	96	10	B	GPAO	1	64	77	-0,88	98	10	3	3	3	2
39	25/03/21	31/01/60	61	1	0	0	1	2020	H	HTIO		93	81	-1,03	99	10	H	HTIO		87	79	-0,52	99	10	3	3	2	2
40	11/07/21	25/06/66	55	2	0	0	0		S			96	87			10	S			95	86			10				
41	11/07/21	06/04/66	55	1	0	0	0		S			82	87			10	S			83	86			10				
42	18/07/21	10/06/55	66	1	0	0	0		S			96	71			10	S			92	63			6				
43	18/07/21	14/02/66	55	1	0	0	0		S			92	77			10	S			88	76			10				
44	25/07/21	28/05/65	56	2	0	0	0		S			114	93			10	S			111	92			10				
45	25/07/21	15/03/65	56	1	0	0	0		S			95	84			10	S			96	85			10				

AUTEUR : STELANDRE Aurélien

Date de soutenance : 29 octobre 2021 à 14 heures

Titre de la thèse : Évaluation d'une nouvelle méthode pupillométrique rapide

pour la détection du glaucome

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Ophtalmologie

DES + spécialité : Ophtalmologie

Mots-clés : pupillométrie, glaucome

Résumé : Le glaucome est une neuropathie optique progressive et longtemps asymptomatique, ce qui rend difficile un diagnostic précoce. Le champ visuel est aujourd'hui l'examen de référence mais il comporte des défauts. L'objectif de cette étude est d'évaluer un test pupillométrique soumis passivement au sujet pendant 1 minute, pour déterminer sa sensibilité et sa spécificité dans le classement des yeux sains et des glaucomes, ainsi que sa tolérance par rapport au champ visuel.

45 participants ont été inclus dans cette étude interventionnelle, monocentrique et prospective. Il leur a été soumis 5 tests pupillométriques monoculaires (10 enregistrements) au cours desquels les réponses pupillaires à un stimulus lumineux ont été enregistrées. Les analyses se sont focalisées sur 2 tests : la stimulation multifocale champ large et l'étude du cycle d'oscillation pupillaire.

Les puissances spectrales et les variables pupillaires enregistrées lors de la stimulation champ large permettent d'obtenir une sensibilité de 0,94 et une spécificité de 0,88, voire une discrimination parfaite pour les stades précoces de la maladie. L'analyse du cycle d'oscillation pupillaire offre une sensibilité de 0,92 et une spécificité de 0,88 pour les stades précoces. L'acceptabilité de ces tests est meilleure que celle du champ visuel.

Les résultats indiquent que les variables dérivées de nos tests pupillométriques permettent une bonne classification des yeux sains et des glaucomes, et doivent être confirmés sur une population plus importante.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Pr Jean-François ROULAND

Assesseurs : Dr Jean LORENCEAU et Dr Maxime LANDRIEUX

Directeur de thèse : Dr Jean LORENCEAU