

ANNEE 2018

N°

**PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA REGLE ISNT ET DE SES VARIANTES POUR LE
DIAGNOSTIC DE GLAUCOME DANS UNE POPULATION FRANCAISE AGEE**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 14 septembre 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Edouard MAUPIN

Né le 22/06/1988

A Chaumont (Haute-Marne)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

ANNEE 2018

N°

**PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA REGLE ISNT ET DE SES VARIANTES POUR LE
DIAGNOSTIC DE GLAUCOME DANS UNE POPULATION FRANCAISE AGEE**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 14 septembre 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Edouard MAUPIN

Né le 22/06/1988

A Chaumont (Haute-Marne)

Année Universitaire 2018-2019
au 1^{er} **Septembre 2018**

Doyen :
Asseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
(Retraite au 31 Décembre 2018)			
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)			
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoît	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Présidente : Madame le Professeur Catherine CREUZOT-GARCHER

Membres : Monsieur le Professeur Alain BRON
Monsieur le Docteur Hervé DEVILLIERS
Madame le Docteur Clémence DESCHASSE
Monsieur le Docteur Jacques BOUCHE-PILLON

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

A notre Présidente de thèse,

Madame le Professeur Catherine CREUZOT-GARCHER,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions également pour votre engagement qui nous a permis d'évoluer durant notre internat dans un des services d'ophtalmologie français des plus réputés, équipés et organisés.

Votre exigence n'a d'égal que votre notoriété dans le monde de l'Ophtalmologie. Nous tenons à saluer votre incroyable dextérité chirurgicale et à vous partager notre fierté et notre satisfaction d'avoir pu apprendre à vos côtés.

Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Alain-Marie BRON,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger et de juger notre travail.

Nous vous remercions aussi pour votre détermination qui nous a permis, à nous comme à bien d'autres promotions d'internes passées et à venir, de bénéficier d'une formation au cœur d'un service d'ophtalmologie dont l'Excellence est indiscutablement reconnue.

Votre disponibilité et votre rigueur intransigeante nous ont permis de beaucoup progresser que ce soit médicalement, chirurgicalement ou scientifiquement parlant. Nous tenons à vous faire part de notre reconnaissance pour tous vos enseignements.

Veillez accepter l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Hervé DEVILLIERS,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous vous remercions également de nous avoir si bien accueilli et si bien transmis la passion dont vous faites preuve à l'égard de votre noble spécialité. Nous nous engageons à poursuivre cette efficiente collaboration qui existe entre nos deux services pour ces deux années à venir.

L'humanité et l'humour dont vous faites preuve au quotidien sont source de soutien et de réconfort pour toutes les personnes qui travaillent à vos côtés.

Veillez recevoir ici l'expression de nos remerciements les plus chaleureux et notre respect.

A notre Juge,

Madame le Docteur Clémence DESCHASSE,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous vous remercions professionnellement pour toutes les précieuses connaissances que vous nous avez apportées et pour toute la confiance que vous nous avez accordée au bloc opératoire comme en consultation. Nous sommes à la fois heureux et honorés d'avoir ensemble tant partagé.

Nous vous remercions personnellement pour le soutien et la fidélité dont vous avez fait preuve à notre égard pendant toutes ces années. Votre humour et votre bonté font de vous une amie précieuse à nos yeux.

Veillez accepter l'expression de notre gratitude et de notre respect, soyez assuré de notre plus sincère amitié et de nos meilleurs vœux pour l'avenir.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Jacques BOUCHE-PILLON,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous vous remercions à titre professionnel pour tous les précieux et innombrables enseignements médico-chirurgicaux que vous nous avez dispensés, pour toute la confiance que vous nous avez accordée durant ces nombreuses heures de chirurgie et pour toute la sérénité qui y était associées. Nous sommes à la fois fiers et honorés de prendre votre succession.

Nous vous remercions personnellement pour votre amitié fidèle, votre soutien indéfectible et votre loyauté à toute épreuve. Votre intégrité et votre humour caustique font de vous un de nos amis les plus chers.

Veillez accepter l'expression de notre reconnaissance et de notre respect, soyez assuré de notre plus sincère amitié et de nos meilleurs vœux pour l'avenir.

A ma Famille ...

A mes parents : Merci Maman, merci Papa. Merci de nous avoir élevé avec amour, tendresse et générosité, Amandine et moi, pendant toutes ces années ... Nous n'avons jamais manqué de rien et nous vous en serons à jamais reconnaissant. Merci aussi de nous avoir inculqué les valeurs du travail et du mérite dès notre plus jeune âge, elles sont sans aucun doute à l'origine de notre réussite. Il est désormais temps de penser à vous et de profiter pleinement des années à venir entourés de proches. Nous vous aimons très fort.

A ma sœur : Souvent on t'a reproché d'avoir un fort caractère ... Mais en y réfléchissant bien, je pense qu'il s'agit de ta plus grande force car c'est ce caractère qui te permet d'être aussi courageuse et volontaire depuis toujours. Tu pourras toujours compter sur ton grand frère. Je t'aime fort et je vous souhaite, à toi et à Florian, que le bonheur que vous vivez depuis plusieurs années dure toujours. Pensez quand même bientôt à me faire des neveux et nièces !!!

A ma grand-mère : Merci « Marie, ma douce ». Merci pour le soutien (moral comme financier) que tu m'as toujours apporté et pour la bienveillance dont tu as toujours fait preuve à mon égard. C'est toujours un grand plaisir d'être en ta compagnie que ce soit pour une partie de « Touché-Coulé » ou une virée shopping au « Jardinier ». Je t'aime fort.

A mes oncles et tantes : Mémé et Jean-Pierre (merci de m'avoir gâté tout au long de ces 30 dernières années ! Mémé, tu es la meilleure des marraines), Marie-Ange et Michel, Marinette et Jean-Paul (merci pour votre soutien inéluctable pendant ma première année de Médecine, rien de tel qu'une bonne partie de billard pour le moral ^^), Jean-François et Sylvette (merci pour toutes les séances de bricolage dans mon appartement ^^), Jean-Romain et Christiane, Jean-Michel (merci pour tous ces conseils de comptabilité auxquels je ne comprends pas grand chose ^^), Véro et Pierre (merci pour toutes vos attentions, les macarons de chez Gillotte n'ont plus de secret pour moi ^^), Philippe et Martine.

A mes cousin(e)s : Eddy et Angélique, Christelle et Damien, Arnaud et Stéphanie, Romain, Séba et Florence, Bertrand, Jean-Christophe et Marlène, Caro, Marie et Baptiste, Céline et Franck, Anne-So, Thomas et Elise, Charlotte, Jean-Baptiste et Aurore, Marjolaine et Jérémy.

A mes petit(e)s-cousin(e)s : Salomé, César, Emma, Charles, Jules, Mattéo, Louis, Margot, Eléa, Katalina, Lili, Manon, Louisa, Anaé, Maverick, Lilou et Mahé.

A mes Amis de longue date...

A « Foufoune » : Merci pour tous ces moments partagés, toutes ces soirées de débauche et tous ces inoubliables voyages depuis tant d'années. De notre rencontre au lycée à nos aventures au Costa Rica, nos vies n'ont cessé d'évoluer, notre amitié de grandir et nos projets de se multiplier ... Ta simplicité, ta sincérité et ta joie de vivre font de toi une amie fidèle et précieuse. Te voilà désormais Maman, alors laisse-moi te souhaiter tout le bonheur possible et inimaginable, entourée de Thierry et de Paul.

A « Mumu » : Et dire que tout a commencé par une simple session de « coloriage » ... Depuis ce jour, une grande complicité est née. Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté et que tu continues de m'apporter malgré les kilomètres qui nous séparent depuis quelques années : un soutien moral, physique (pour tous les lendemains de soirées difficiles qu'on a passé ensemble) mais aussi professionnel (pour toutes ces longues heures de sous-colles passées à me rajouter des points et à engloutir des « Modena »). Je suis certain que notre amitié nous réserve encore bien des périples pour l'avenir. Je te souhaite une vie des plus heureuses aux côtés de Rami.

A « Nabé » : Toujours fidèle et toujours partante pour me suivre aux quatre coins de la planète, on en aura écumé des destinations tous les deux et j'ai bien l'impression que ce n'est pas demain que ça va s'arrêter ... Et oui, j'adore te voir péter un câble en pleine randonnée, quitte à pousser des cris parce que je me fais attaquer par un serpent ^^ ! Ton caractère bien trempé et ton franc-parler n'ont d'égal que ton courage et ta détermination, faisant de toi une amie intègre et une urgentiste exemplaire. Je ne te souhaite que le meilleur pour les années à venir.

A tous les autres (Babouch, Max, Soso, Clem, Yoyo, Sofie, Alex, Do, Tof, Elise, Nath, Claire, Broc, Amandine, Bidon, Laura, Adrien) : Même si la vie nous a éloigné, je n'oublierai jamais tous les innombrables moments qu'on a partagé ensemble pendant toutes ces années d'externat ;)

A mes Amis et Collègues ophtalmologistes ...

A mes anciens chefs et/ou co-internes (Firas, Philippe, Denis, Yann, Olivier et Arthuro) : Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en consultation pour les uns, au bloc opératoire pour les autres.

A Cyril : Toujours de bonne humeur, toujours bien sapé et toujours partant pour une bonne bière ... Je dois bien avouer que tu as été mon modèle quand je suis arrivé dans le service. Je tiens à te remercier de m'avoir soutenu dans les moments difficiles tout au long de cet internat et de m'avoir accordé ta confiance que ce soit au bloc pour mes premières cataractes ou dans le service pour nos longs mardis matins de consultations. Je suis très heureux et rassuré de continuer ces deux prochaines années à tes côtés.

A « Jacky » : Merci pour tout. Merci professionnellement d'abord, pour les connaissances médicales innombrables que tu m'as transmises et pour les nombreux conseils chirurgicaux qui m'ont fait progresser durant cette dernière année. Ton intelligence, ta sérénité et ta curiosité font de toi un « grand » ophtalmologiste et un chirurgien hors-pair. Je tiens ensuite à te remercier plus personnellement pour ton soutien quotidien, pour ta franchise impartiale et pour ton humour caustique qui te caractérise tant. Au final, plus qu'un ami, c'est un peu un « grand » frère que j'ai trouvé en toi (même si dans la famille, on est bon au balltrap ^^). C'est désormais sur les courts de tennis que nous nous croiserons le plus, même si je suis persuadé que nous retravaillerons ensemble un jour. Je te souhaite le meilleur avec Perrine.

A « Clémy » : Ma Clémy, quel bonheur d'avoir appris à te connaître au gré des semestres. Il est vrai qu'on a d'abord partagé la passion de l'inflammation et de la neuro-ophtalmologie. Mais nous avons découvert plus récemment qu'on partageait aussi un petit grain de folie, je ne compte plus le nombre de fous rires partagés et de « story » publiées sur Instagram (Hélène Ségara et Lara Fabian ont du soucis à se faire!!!). C'est cette folie et cette bonté naturelle qui font de toi une amie si particulière. Un grand merci aussi pour m'avoir permis de reprendre confiance au bloc opératoire. Je ne te souhaite que du bonheur pour l'avenir.

A Charlotte : Travailleuse organisée et dévouée, il aura été facile et plaisant de travailler à tes côtés pendant toutes ces années. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir initié à l'ophtalmo-pédiatrie que tu affectionnes tant. Je te souhaite de profiter pleinement de ta nouvelle vie de Maman entourée de Julien et de ton petit Eliott.

A Aurélie : Un petit bout de femme avec une grande force de caractère et un franc parler à toute épreuve ... Attention, quand la « trottinette » est lancée, mieux vaut s'écarter de son chemin ! Tu mets toujours et sans retenue ta rigueur et ta méticulosité au service des patients, faisant de toi une brillante ophtalmo. Je te souhaite le meilleur avec Maxime.

A « Ghizou » : Ah, ma Ghizou ! Tu es notre perle orientale, notre rayon de soleil quotidien avec tes cheveux bouclés et ton sourire charmeur permanent. Malgré ta passion pour les ptérygions (#massacre ^^), tu as su brillamment dompter la chirurgie de la « paupiette » ... Plus aucun tarse ou organe à rouleau ne te résiste désormais. Je vous souhaite à toi et à Cyril le plus grand bonheur.

A « PH » : Roi de la choroïdopathie et ambassadeur de l'angio-OCT, tes diagnostics affûtés dépassent souvent mes connaissances. Te voilà désormais un Papa comblé ! Je te souhaite le meilleur entouré de Clémence et d'Hugo.

A « Youyou » : Il y a deux moyens de rassembler ses souvenirs en lendemain de soirée difficile, les photos de Sophia et ... Toi ! Sobre en toutes circonstances (#coca, #kebab), merci d'avoir été la boîte noire de nos soirées trop arrosées.

A « Luigi » : Responsable des relations interservices et grand amateur de protocoles de recherche, ton chemin universitaire semble tout tracé. N'oublie pas cependant de pratiquer de temps en temps ton sport de prédilection : le « saut de fenêtre » !

A « JB » : Merci d'avoir eu la folie de quitter tes montagnes natales pour venir à Dijon ... Tu as provoqué sans le savoir la plus belle rencontre de mon internat ! J'ai trouvé en toi à la fois une amie fidèle et une confidente. Notre épicurisme toujours nous rassemble, que ce soit autour d'un bon repas, d'une bonne bouteille ou dans un grand magasin. Tu es toujours bienveillante et prête à me remettre dans le droit chemin quand je me mets à déconner. Un peu comme Tic et Tac, le service a désormais sa paire de jumeaux inséparables (bon ok, on ressemble plutôt aux Bogdanov après une bonne séance de BOTOX). Soutenir nos thèses ensemble ce soir semblait être une évidence quand on y repense ... Je te souhaite le meilleur à venir avec François.

A « Kit » : Que serait la « triplète » sans son troisième membre incontournable ? Tantôt princesse, tantôt démon, ta folie égaye chaque moment passé en ta présence et potentialise la mienne (« Oh ça va, Elsa, rhabille toi ! »). C'est un réel plaisir de te compter parmi mes amies les plus chères depuis quelques années. Ta franchise légendaire et ta loyauté sans faille me permettent de me remettre en question chaque fois qu'il le faut (#crise). Je suis impatient d'être ton futur co-chef et de continuer à croquer la vie à pleines dents à tes côtés mais comme tu le sais « on l'a bien mérité ! ». Je te souhaite le meilleur à venir avec Simon.

A Sophia : Partenaire dans le travail mais aussi à la scène, on en aura passé des moments cultes et inoubliables. La salle de bain du Méridien doit encore s'en souvenir d'ailleurs. Mélange subtil d'élégance et d'assurance (« oui, je sais » ^^), il est toujours très agréable de passer une soirée en ta compagnie. Je te souhaite le meilleur à venir avec Jocelyn.

A « Flo » : Complice de la première heure quand nous débutions à Nevers, tu en as parcouru du chemin ces cinq dernières années pour devenir un patriarche comblé. Cornéologue, contactologue, statisticien, cinéaste ... Ton intérêt illimité pour toutes ces disciplines et ta curiosité scientifique expliquent facilement pourquoi tu es si brillant. Je te souhaite l'épanouissement familial et professionnel le plus total entouré de Cam' et Léo.

A « Méli » : Tu es probablement celle qui me ressemble le plus dans le service (avec quelques défauts en moins tout de même, je te l'accorde ^^) : une bonne dose de caractère et de franchise (« J'ai décidé ... »), un esprit maniaque développé (#tornades), une affection particulière pour les soirées (#Balthouz) et un grand cœur. Surtout, ne change rien ! PS : il va falloir qu'on s'attelle à l'organisation du premier de nos cinq mariages !

A « Soso » : Un esprit sain et vif dans un corps sain et musclé. Il y a des amitiés qu'on n'explique pas ! Ce n'est en tout cas pas mon amour pour le sport ou ton amour pour la bière qui en est à l'origine ! Cependant, j'ai immédiatement apprécié ta sincérité, ta détermination et ta rigueur lors de ton arrivée dans le service. Ce sont ces qualités qui font de toi une personne d'une grande fiabilité. Tu vas me manquer ces six prochains mois, reviens-nous vite. Je te souhaite le meilleur à venir avec Guillaume.

A « Chick' » : C'est derrière ta douce féminité et ton look « girly hippie chic » que se cache ta grande détermination. Toujours prête à bondir avec un porte-aiguille pour faire une tarsorrhaphie sauvage, les patients n'ont qu'à bien se tenir !

A « LuLu » : Ta spontanéité légendaire et ta franchise instantanée te rendent si appréciable, si attachante mais surtout si drôle. Tu possèdes de manière innée un effet antidépresseur que bien des boîtes de SEROPLEX pourraient t'envier. Je te souhaite le meilleur avec Thibaut.

A « Nènès » : Ta grande bonté et ta discrétion sont sublimes par ton look « hipster » toujours parfaitement dosé et maîtrisé. Je suis très heureux de ton retour imminent parmi nous. Je ne te souhaite que le meilleur pour les années à venir.

A « Martin's » : Probablement le plus discret et le plus introverti d'entre nous, tu n'en es pas moins un des plus efficaces et des plus polyvalents. Il est très appréciable de travailler avec toi, surtout quand tu commences à râler et à t'impatienter ^^ ! Je t'attends désormais sur les courts de tennis ;)

A Alicia, Déa et « Marco » : Quand les filles du Sud rencontrent le mec du Nord ... Quand Brigitte Bardot rencontre Bob le bricoleur ... Votre promotion est riche de votre complémentarité et de votre motivation (après une bonne sieste pour Alicia ^^). Continuez sur votre lancée !

A mes futurs internes (Anthony, Victoire, Chloé, Mohammed, Pétra, Malik, Samuel et Sarah) : Le chemin est long mais il en vaut la peine. A très vite pour de nouvelles aventures !
PS : Samuel, j'espère que tu seras meilleur en ophtalmologie qu'au tennis !!!

A mes Amis ...

A François : Qui aurait pu croire il y a quelques années que nous deviendrions un jour ami ??? Toujours une bouteille de grand vin à la main, ta générosité est sans doute ta plus grande qualité (attention tout de même aux quelques tomates toscanes qui ont failli avoir raison de ta virginité anale ^^). Ta grande connaissance de l'Histoire tantôt nous cultive (désolé pour les quelques réponses de quizz absurdes) et tantôt nous amuse (« Ceci est un cheval » ^^). Je te souhaite le meilleur avec Julie.

A Maud : Si je n'avais pas la chance de t'avoir comme amie, il aurait fallu t'inventer ! Passer une soirée à tes côtés, c'est s'assurer de faire travailler ses abdos pour la semaine : un accès d'hystérie par ici (« Qu'est ce que je dois mettre comme antibiothérapie ??? »), un accès de paranoïa par là (les pauvres serrures de l'appartement ont failli ne pas survivre ^^) ... Toujours fidèle au poste et prête à se déhancher sur le dancefloor, on peut compter sur toi en toutes circonstances. Je te souhaite le meilleur avec Eric.

A Agathe : Je tenais d'abord à te témoigner mon admiration pour la détermination sans faille dont tu as fait preuve tout au long de ton internat et à te remercier pour toutes les soirées ou autres sessions d'accrobranche qu'on a passé ensemble. Comment ne pas se marrer en repensant à cette fin de soirée où je t'ai ramenée chez toi en mode « désarticulée » ??? Ne t'éloigne pas trop pour les deux années à venir !

A Nahina : Quelle énergie ! Toujours en action (un festival, un after puis un autre festival) et pourtant toujours prête à cuisiner généreusement pour nous recevoir chez toi ! J'apprécie ta joie de vivre et ton ouverture d'esprit. Ne change rien !

A Luce : C'est depuis mon séjour en radiologie il y a quelques années que nous sommes devenus amis. Ta bienveillance et ta sincérité sont de précieuses qualités que bien des personnes devraient t'envier. A très vite pour de nouvelles aventures (#escapegame).

A Gilles : Notre séducteur musclé (à qui le bonnet va si bien ^^) ! Tu vas nous manquer à partir de Novembre mais j'espère que tu viendras nous rendre visite de temps en temps ! PS : il te reste peu de temps pour m'initier à la musculation avant ton départ.

A tous les autres (Julie et Pierre, Marie et FX, Delphy, Mike, Karim, Maëva, Alex, Gwendo, Antoine et Sana, Etienne et Mylène, Maxime et Dorothée, Caro, Léa, Justine et Marie-Thiphaine) : Big up et merci pour tous ces moments passés en votre présence !

A l'ophtalmologie neversoise ...

A Akram Ghrer, Louay Najjar, Martine Bouillot-Goutorbe et toute l'équipe : Merci d'avoir été si accueillant et si bienveillant pendant ces six premiers mois d'internat : vous avez su brillamment me transmettre votre passion de l'ophtalmologie.

A mes co-internes de premier semestre (Max, Hélène, JB, Michel, Arthur, Laura, Océane et Carla) : Merci pour la convivialité et la festivité que vous avez apporté à ce semestre.

A l'ophtalmologie dijonnaise ...

A « Pascalou » : Une oreille maternelle toujours à l'écoute des internes ... Quel plaisir de s'être marré pendant nos sessions d'IVT (#humoursouslaceinture) et d'avoir pu se confier à toi (#coupsdecoeur, #coupsdunsoir) ... Je te souhaite la plus heureuse des retraites !

A toutes les infirmières du service (Anne-Claude, Sarah, Grande Fafa, Christelle, Eve et Gaëlle) : La Dream Team ! Ne changez rien les filles, vous êtes au top !

A toute l'équipe de l'UCA (Véro, Babeth, Pascale, petite Fafa, Marion, Amélie et Ghislaine) : Quelle équipe de choc ! Ne vous inquiétez pas, je passerai toujours vous embêter régulièrement ;))

A toute l'équipe du bloc (Marie-Chatoune, Cécile, Delphine, Séverine, Sophie, Marie-Claude, Sandrine et Danielle) : Merci pour votre efficacité, votre soutien hebdomadaire et votre réconfort ! Merci aussi à Tic et Tac de prévenir nos hypoglycémies ^^

A toutes les orthoptistes (Aurélie, Clémence, Magali, Sophie et tous leurs élèves) : Merci pour tous les bilans orthoptiques ... PS : sois tranquille Aurélie, tu n'as pas de glaucome !!!

A toutes les secrétaires (Françoise, Annick, Anna, Amandine, Emilie, Laure, Aude et Audrey) : Quelle efficacité ! J'espère ne pas vous avoir trop donné de fil à retordre ...

A toutes les ARC (Emmanuella, Hélène et Perrine) : Toujours en quête du patient à inclure ! N'oubliez pas de changer la couleur de ma fiche pour les deux prochaines années ^^

A l'orthopédie beaunoise ...

A Didier Jobard, Jean-Marie M'Bagira Bahati et Joël Scalici : Merci de m'avoir fait confiance pendant deux semestres et d'avoir été si patient au bloc opératoire (#vilain) !!! N'oublions pas notre projet d' « ophtalmorthopédie » : « une prothèse de hanche posée, un implant intraoculaire injecté » !

A toute l'équipe du service (Vaness, Véro, Audrey, Rachelle et Steph) : Merci pour tous les bons moments passés dans le service. PS : c'est quand même le premier service où j'ai pu faire la visite sur un trône royal ;))

A toute l'équipe du bloc opératoire (Céline, Pascale, Marie-Thé, Laurent et Aurélie) : Merci de m'avoir accompagné et guidé dans cette initiation à l'orthopédie. Il va falloir désormais vous former à l'ophtalmologie pour que l'aventure continue ;))

A la médecine interne dijonnaise ...

Au Professeur Besancenot, Philip Bielefeld, Hervé Devilliers, Géraldine Muller, Alin Turcu, et Jean-Baptiste Picque : Merci pour la confiance et la patience dont vous faites preuves à l'égard des internes d'ophtalmologie. Merci aussi pour l'efficente collaboration qui existe entre nos deux services. Je m'appliquerai à l'entretenir pour ces deux années à venir.

A mes co-internes internistes (Thibault et Alex) : Vous êtes des types géniaux les gars, ne changez rien ! Je vous souhaite le meilleur pour l'avenir.

A la radiologie dijonnaise ...

Au Professeur Ricolfi, Nathalie Baudoin, Martine Coudert, Charlotte Voguet, Marie-Charlotte Lelaurin-Roche, Pierre Thouant et Adrien Chavent : Merci de m'avoir si bien accueilli et de m'avoir si bien initié à la radiologie diagnostique et interventionnelle !

A mes co-internes de radio (Pauline, Julien, Grégoire, Lucie et Benjamin) : Merci de m'avoir adopté et surtout assisté pendant ces 3 mois de radiologie ! Je vous regrette autant que les demi-journées OFF ^^

A l'ophtalmologie beaunoise ...

A Géraldine : Un caractère bien trempé (Michel Sardou s'en souvient encore ^^) ! J'ai hâte de te retrouver à Beaune pour reprendre nos accès maniaques de rangement et nos petites bouffes du midi ;)

A Leslie : Je suis ravi que tu sois désormais des nôtres à temps plein ! PS : j'attends toujours ma carte VIP de la dérobadé ;)

Quelques remerciements particuliers ...

Au « Jeff » : Plus qu'un simple médecin traitant, vous avez été un ami fidèle pour la famille et un véritable coach pour moi ! Merci pour tous vos conseils et tous vos encouragements pendant toutes ces années de médecine. Je vous souhaite la plus belle des retraites, elle est tant méritée.

A Alassane : Un grand merci pour ton aide statistiquement significative sans laquelle cette thèse n'aurait pas été aussi aboutie. Un grand pardon pour t'avoir embêter pendant tes vacances aussi ...

Aux ophtalmologistes libéraux (Joël Mettey, Marie Passemard, Jean-Louis Therond, Laurent Chirpaz, Marie-Christine Petit et Brigitte Cosmidis) : merci de m'avoir accordé votre confiance !

A mes délégués préférés (Coco, Peggy, Arnaud, Audrey, Sylvain, Patrick, Aline, Nadia, Fabienne, Floriane, Patricia, Marie-Caroline, Benjamin, Eric, Thibaut et Alexandre) : Merci pour vos diverses contributions dans notre formation.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	24
INTRODUCTION	25
ARTICLE	27
Abstract	29
Introduction	30
Methods	32
Results	35
Discussion	36
Acknowledgments	39
CONCLUSIONS	40
REFERENCES	42
TABLES AND FIGURES	45

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1: Clinical assessment of the ISNT rule for a normal optic disc	46
FIGURE 2: SD-OCT RNFL printout of a normal optic disc	46
FIGURE 3: Flowchart of study population selection	47

TABLE DES TABLEAUX

TABLE 1: Demographic and ocular characteristics of normal subjects and glaucoma patients 48

TABLE 2: Distribution of the eyes according to the rules and the diagnosis group for neuroretinal rim width and RNFL thickness measurements 49

TABLE 3: Diagnostic indicators differentiating glaucomatous from normal eyes with neuroretinal rim width measurements by optic disc photographs and with RNFL thickness measurements by SD-OCT, n = 1856 eyes 50

LISTE DES ABREVIATIONS

3C: Three-City

BMO-MRW: Bruch's membrane opening minimum rim width

CI: Confidence Interval

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

HRA: Heidelberg Retinal Angiograph

IOP: Intraocular Pressure

ISGEO: International Society Geographical and Epidemiological Ophthalmology

LR-: Negative Likelihood Ratio

LR+: Positive Likelihood Ratio

NI: Nasal-Inferior

NPV: Negative Predictive Value

NS: Nasal-Superior

OR: Odds Ratio

PPV: Positive Predictive Value

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer

SD: Standard Deviation

SD-OCT: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography

SITA: Swedish Interactive Thresholding Algorithm

FDT: Frequency-Doubling Technology

TI: Temporal-Inferior

TS: Temporal-Superior

CDR: Cup-to-Disc Ratio

INTRODUCTION

Le glaucome est une neuropathie optique chronique, progressive et irréversible définie par des altérations structurales du nerf optique et des altérations fonctionnelles du champ visuel. Il résulte d'une perte des cellules ganglionnaires rétiniennes le plus souvent liée à une hypertension oculaire responsable d'un stress mécanique axonal au niveau de la lame criblée. Il représente la deuxième cause de cécité dans le monde après la cataracte en atteignant 64,3 millions de personnes. D'après une méta-analyse récente, les projections de sa prévalence dans le futur sont en constante augmentation puisqu'il devrait toucher 76 millions de personnes en 2020 et 111,8 millions en 2040.

Le dépistage du glaucome constitue un enjeu majeur de Santé Publique. Malheureusement, il n'existe encore aucun examen de nos jours dont les performances diagnostiques sont suffisantes pour être utilisé dans une stratégie de dépistage de masse. Son diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. L'analyse de l'aspect morphologique du nerf optique au fond d'œil reste à elle seule subjective et sujette à une relative variabilité interindividuelle. La quantification des fibres optiques grâce à la mesure du RNFL en SD-OCT est rapide, peu coûteuse et reproductible bien que non spécifique de la neuropathie glaucomateuse. La présence de déficit campimétrique sur le champ visuel ne permet de dépister le glaucome que plus tardivement puisqu'il existe un délai entre l'apparition des atteintes structurale et fonctionnelle.

Jonas a décrit en 1998 ce que Werner a ensuite nommé la « règle ISNT » : l'anneau neurorétinien d'un nerf optique sain est le plus souvent plus large en inférieur qu'en supérieur, en supérieur qu'en nasal et en nasal qu'en temporal. Certaines études ont cherché à décrire et à optimiser les performances diagnostiques de cette règle en étudiant différentes variantes (la « règle IST » et la règle « IS » notamment). Cependant, aucune n'a été réalisée sur une étude de population de grand effectif.

L'étude MONTRACHET (Maculopathy, Optic Nerve, nuTRition, neurovAsCular and HEarT diseases) est une étude de population transversale menée à Dijon et nichée dans la cohorte 3C, dont l'objectif était d'évaluer les associations entre maladies oculaires liées à l'âge (glaucome, DMLA, cataracte et syndrome sec oculaire) et facteurs nutritionnels (acides gras, pigment maculaire et antioxydants) chez des sujets âgés de plus de 75 ans. Entre 2009 et 2013, 1153 participants ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet incluant une mesure de la PIO, une pachymétrie, une photographie du nerf optique, un SD-OCT des fibres optiques et un champ visuel FDT en mode screening (Frequency-Doubling Technology). Les sujets suspects de glaucome au cours du premier examen ont été recontactés et ont bénéficiés d'un bilan complémentaire incluant une nouvelle mesure de la PIO, une gonioscopie et un champ visuel automatisé type Humphrey 24-2 SITA standard.

Aucun consensus n'existe à ce jour en ce qui concerne la stratégie de dépistage du glaucome en population générale comme l'a montré le rapport ANAES de 2006. L'objectif de ce travail était de déterminer les performances diagnostiques de la règle ISNT et de ses variantes appliquées à la largeur de l'anneau neurorétinien sur rétinophotographie et au RNFL en SD-OCT pour différencier les sujets glaucomateux des sujets sains dans une population française âgée de plus de 75 ans.

ARTICLE

Accuracy of the ISNT Rule and its Variants for Differentiating Glaucomatous from Normal Eyes in a Population-Based Study

Edouard Maupin,¹ Florian Baudin,¹ Jacques Bouché-Pillon,¹ Clémence Deschasse,¹ Allassane Seydou,² Alain-Marie Bron,^{1, 3} Catherine Creuzot-Garcher^{1, 3}

¹ Department of Ophthalmology, University Hospital, Dijon, France

² Department of Epidemiology, University Hospital, Dijon, France

³ Eye and Nutrition Research Group, CSGA, UMR1324 INRA, 6265 CNRS, Burgundy, Dijon, France

Corresponding author and contact address for reprints:

Professor Alain-Marie Bron

Department of Ophthalmology, University Hospital

14 rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon, France

Tel: +33 (0)380295173

Fax: +33 (0)380293589

E-mail: alain.bron@chu-dijon.fr

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the accuracy of the ISNT rule and its variants with neuroretinal rim width and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurement differentiating normal from glaucomatous eyes.

DESIGN: Cross-sectional, population-based study.

METHODS: **SETTING:** Institutional setting. **STUDY POPULATION:** 940 normal subjects and 93 glaucoma patients. **OBSERVATION PROCEDURES:** Neuroretinal rim widths were measured on monoscopic optic disc photographs with an image-processing program. RNFL thickness measurements were obtained with spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). **MAIN OUTCOME MEASURES:** Diagnosis accuracy of the ISNT rule and its variants.

RESULTS: The sensitivity of the ISNT rule with optic disc photographs was 94.1% (95% confidence interval [CI] 90.2-98.1) whereas its specificity was 49.2% (46.9-51.6). When using the IST rule, the specificity raised to 87.0% (85.3-88.6) with a lower sensitivity 69.9% (62.1-77.6). The whole diagnosis indicators were relatively lower for the different rules using RNFL thickness: the sensitivity of the ISNT rule on SD-OCT was 79.4% (72.6-86.2) and its specificity was 34.1% (31.9-36.4). With the IST rule, the specificity increased to 64.9% (62.7-67.2) and sensitivity decreased to 50.0% (41.6-58.4).

CONCLUSIONS: The clinical ISNT rule on optic disc photographs has a high sensitivity but a low specificity differentiating normal from glaucomatous eyes. Application of the IST rule led to an increase of specificity with a relative decrease of sensitivity. The translation of the ISNT rule to RNFL thickness on SD-OCT is of limited value for the diagnosis of glaucoma.

INTRODUCTION

Glaucoma is a chronic, irreversible and progressive disease of the optic nerve defined by structural optic nerve head damage and functional visual field loss.^{1, 2} It represents the second cause of blindness worldwide with an increased rate from 4.4% in 1990 to 6.3% in 2010.³ Its prevalence was estimated around 57.5 million in 2015, with increasing projections from 65.5 to 79.6 million by 2020.^{4, 5} The mainstay of early diagnosis of glaucoma is detection of the structural optic nerve head damage preceding visual field loss.⁶ It can be achieved clinically by fundus ophthalmoscopy, by retinophotography or by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).⁷

The neuroretinal rim in normal eyes respects a characteristic configuration described by Jonas and associates in 1988:⁸ it is commonly widest in the inferior rim, followed by the superior, the nasal and the temporal rim. This pattern of rim width is known as the ISNT rule (I = inferior, S = superior, N = nasal, T = temporal).⁹ Even though the ISNT rule was derived from group mean data and individual normal optic discs may not follow the rule,¹⁰ this pattern of the normal eyes was confirmed by other studies.¹¹ It has been shown that the retinal nerve fibre layer (RNFL) respects a similar pattern in normal eyes as well.¹²⁻¹⁴ The ISNT rule has been utilized widely as one of evaluation landmarks of the optic disc in differentiating normals from glaucoma.^{15, 16}

Many studies aimed to determine the accuracy of the ISNT rule for the diagnosis of glaucoma. Optic disc photography ISNT rule studies are contradictory, some finding the ISNT rule clinically useful^{17, 18} whereas others not.^{19, 20} Regarding RNFL on OCT, several reports stated that the ISNT rule is not helpful in the diagnosis of glaucoma.^{21, 22} ISNT rule variants, such as the IST rule (exclusion of the nasal sector from the analysis) and the IS rule (exclusion of the nasal and temporal sectors from the analysis), should be considered since some studies have shown their validity in 70.0% of normal eyes.^{22, 23}

Most of the studies taking in consideration the neuroretinal rim and the RNFL simultaneously were undertaken in glaucoma patients and controls recruited from glaucoma units. Therefore we prompted this study in a population-based study to overcome the bias related to case-series reports. We aimed to assess the accuracy of the ISNT rule, the IST rule and the IS rule differentiating glaucomatous from

normal eyes with neuroretinal rim width measurement by optic disc photography and RNFL thickness measurements by SD-OCT.

METHODS

This study was approved by the regional ethics committee and was registered as 2009-A00448-49. All participants gave their informed and written consent for participation. This study followed the tenets of the Declaration of Helsinki. The procedures reported here are in accordance with the STROBE statement for cross-sectional studies.²⁴

MONTRACHET POPULATION: The Montrachet Study (Maculopathy Optic Nerve and nuTRition neurovAsCular and HEarT disease) was a prospective population-based study investigating the prevalence of age-related eye diseases and their relation with nutritional, environmental and vascular factors. Subjects were recruited from an ongoing population-based study, the three-city (3C) study that examined the vascular risk factors for dementia.²⁵ The 3C study included 9294 subjects aged 75 years old and over, selected from the electoral rolls of three French cities (Bordeaux, Dijon and Montpellier). In Dijon, 4931 participants were included in 1999, and followed-up every two years. The Montrachet study is an ancillary eye study proposed to all these participants ten years after inclusion. From October 2009, until March 2013, 1153 volunteers were included. Methodologies of the Montrachet Study and baseline characteristics have already been described.²⁶

EYE EXAMINATION: All participants underwent a complete eye examination in the Department of Ophthalmology of the Dijon University Hospital (France) including assessments of best-corrected visual acuity with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts, intraocular pressure (IOP) with a non-contact tonometer (Tonoref II, Nidek, Gamagori, Japan), central corneal thickness measurement resulting from the average of three measures (DGH500, DGH Technology Exton, PA, USA), 2 color optic disc photographs (TRC NW6S, Topcon, Tokyo, Japan), SD-OCT examination of the macula and the optic disc (Heidelberg Retinal Angiograph [HRA] Spectralis, Heidelberg Engineering Co., Heidelberg, Germany), axial length and a visual field in screening (Frequency-Doubling Technology, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Identified glaucoma patients were re-examined with gonioscopy and a Humphrey SITA 24-2 visual field. Every kinds of glaucoma were enrolled. Eyes with optic disc long axis rotated > 30 degrees from vertical meridian, eyes with $\leq -5D$ of myopia and $\geq + 5D$ of hypermetropia or eyes with evident disc pathology different from glaucomatous optic neuropathy were excluded.

CLASSIFICATION OF GLAUCOMA: Glaucoma patients were classified according to the International Society for Geographical and Epidemiological Ophthalmology (ISGEO).¹

NEURORETINAL RIM WIDTH MEASUREMENT: Neuroretinal width measurements were obtained using optic disc monoscopic photographs, masked from glaucoma diagnosis. The rim width was defined as the distance from the edge of the cup (which is the inner edge of the rim) and the edge of the disc (which is the outer edge of the rim). The widths of the superior and inferior rims were measured during a masked review along the vertical axis at the 12 and 6 o'clock positions, and the temporal and nasal rim widths were obtained along the horizontal axis at the 3 and 9 o'clock positions, Figure 1. The central retinal vessel trunk was not considered part of the nasal neuroretinal rim. The length of line drawn with the ImageJ processing program was in pixel units. It was not necessary to convert the pixel measurement to absolute measurement because comparisons were made between rim widths of the same optic disc.

RNFL THICKNESS MEASUREMENT: Retinal nerve fiber layer thickness measurements were obtained using the HRA Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering Co., Heidelberg, Germany) after pupil dilatation. Technicians specially trained to control the signal strength, the quality of the segmentation and artefacts performed it. In case of errors of layer segmentation, the technician manually corrected the inner and outer segmentations of the RNFL. HRA Spectralis SD-OCT has an acquisition rate of 40 000 A-lines scan per second with an axial resolution of 7 μm . The RNFL thickness was measured around a B-scan circle of 3.4 mm diameter centred on the optic disc. The system calculates the RNFL thickness at each point and generates average and quadrants peripapillary thickness. The RNFL thickness was divided into 6 sectors by the machine software including the supero-nasal (SN), the supero-temporal (ST), the infero-nasal (IN), the infero-temporal (IT), the nasal and the temporal sectors, Figure 2. The average of the mean RNFL thickness in the SN and the ST sectors was calculated, which yielded the mean RNFL thickness in the superior region. Similarly, the average of the mean RNFL thickness in the IN and the IT sectors was calculated, yielding the mean RNFL thickness in the inferior region. Signal strength lower than 15dB, acquisitions with artefacts and incomplete data of RNFL thickness in at least one quadrant were excluded from the analysis. If

two quadrants had equal RNFL thickness measurements, the eye was excluded from the analysis.

STATISTICAL ANALYSIS: Categorical variables were expressed as n (%) and continuous variables using mean \pm standard deviation (SD) since the distribution of continuous variables was normal according to the Shapiro test. In order to identify a non-response bias, the participants and non-participants were compared with chi-square test or Student's t-test as appropriate. Demographic and clinical characteristics of controls and glaucoma participants were calculated using chi-square tables for categorical variables and means for continuous variables. The frequency of glaucoma was estimated using generalized estimating equation (GEE) regression models with eye as unit of analysis. Frequencies of glaucoma eyes with ISNT, IST and IS rules violation diagnosis with fundus photography and SD-OCT in the participants were also estimated using GEE regression models to take into account intra-individual correlations between both eyes and expressed as odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI)). The sensitivities and specificities, positive and negative predictive values of ISNT, IST and IS rules with fundus photography and SD-OCT discriminating normal from glaucoma eyes were calculated. Positive and negative likelihood ratios were calculated from sensitivity and specificity. If positive likelihood ratio is large and negative likelihood ratio is small, the diagnostic test is considered to be useful in discriminating disease from normal, which represents a test with high sensitivity and specificity. For all tests, *P* Values < .05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using statistical software SAS (version 9.4; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

A total of 1856 eyes of 1033 subjects were included in the analysis, Figure 3. There were 940 subjects (1720 eyes) used as control participants and 93 individuals (136 eyes) as glaucoma patients. Patient demographic and ocular characteristics are described in Table 1. Glaucoma patients were more likely to be older, male and pseudophakic ($P < .001$, $P = .029$, $P = .008$, respectively). They also were more likely to have a longer axial length (23.7 ± 1.4 vs 23.3 ± 1.1 mm, $P < .001$) and a lower mean RNFL (79.6 ± 19.0 vs 95.3 ± 11.7 μm , $P < .001$).

Table 2 summarizes the percentages of eyes that fitted the ISNT rule and its variants for neuroretinal rim width measurement on optic disc photography and for RNFL thickness measurements by SD-OCT. The ISNT rule was valid for a minority of normal eyes (49.2% with neuroretinal rim width measurement and 34.1% with RNFL thickness measurements) while the IST and IS rules were respectively valid for 87.0% and 90.3% with neuroretinal rim width measurement and for 64.9% and 68.3% with RNFL thickness measurement. The ISNT and IST rule for neuroretinal rim width were significantly more violated in glaucomatous eyes than in normal eyes: 128 (94.1%) vs 873 (50.8%) violated the ISNT rule ($P < .001$). Similarly, 95 (69.9%) vs 224 (13.0%) violated the IST rule ($P < .001$). There was no significant difference for the clinical IS rule and for the SD-OCT rules.

The diagnostic indicators of the ISNT, IST and IS rule in differentiating normal from glaucomatous eyes with neuroretinal rim width measurements by disc photography are summarized in Table 3. The ISNT rule had a higher sensitivity than specificity with 94.1% and 49.2%, respectively. On the contrary, the IS rule showed higher specificity than sensitivity with 90.3% and 30.9%. For the IST rule, the sensitivity and specificity were 69.9% and 87.0%, respectively. The IST rule had the higher positive likelihood ratio ($\text{LR}+ = 5.4$) whereas the ISNT rule had the higher negative likelihood ratio ($\text{LR}- = 0.1$). The diagnostic indicators were lower with RNFL thickness measurements by SD-OCT, Table 3.

DISCUSSION

In this study, we found that the sensitivity of the ISNT rule using neuroretinal rim width measurement by optic disc photography was high while its specificity was comparatively low, thus displaying the best negative likelihood ratio among the 3 rules. Conversely, the IS rule had a high specificity and a low sensitivity. The IST rule displayed a good sensitivity and specificity with the best positive likelihood ratio. The diagnostic indicators of the 3 rules were lower when using RNFL thickness measurement by SD-OCT with HRA.

As Poon and associates²³, we found that the exclusion of the nasal quadrant of the ISNT rule increased the validity of its variants in normal eyes. In their study, the ISNT rule was only valid for 37.0% of normal eyes on disc photo rim assessments vs 70.9% and 76.4% for the IST and IS rule, respectively. Similarly, the ISNT rule was only valid for 43.8% of normal eyes on RNFL thickness vs 70.9% and 71.8% for the IST and IS rule, respectively.²³ The validity of these rules was higher in our study regarding the neuroretinal rim width. This difference is probably due to the qualitative clinical evaluation used in their study. Indeed, the quantitative pixel measurement may detect smaller difference between neuroretinal rims width than the clinical qualitative observation.

Regarding the neuroretinal rim width measurement by optic disc photography, our results were in agreement with those of Law and associates.¹⁸ In their study, sensitivity and specificity of ISNT rule were 85.0% and 46.0%, respectively. The use of the IS rule decreased the sensitivity to 41.0% and raised the specificity to 85.0%.¹⁸ The close results of these two studies probably come from the similar observation method consisting in a quantitative pixel measurement on digitized optic disc photography. In the study of Harizman and associates, sensitivity and specificity of ISNT rule were 72.0% and 79.0%, respectively.¹⁷ Even if our findings were partly consistent, we have found a higher sensitivity and a lower specificity. As for Poon and associates, this variation is probably due to the two different methods of measurement used leading to underestimation of the sensitivity and overestimation of the specificity. Morgan and associates applied ISNT rule quantitative measurements on digitized optic disc photography based on the neuroretinal rim area in 10, 30, 40 and 90-degree segment centred along the vertical and horizontal axes.¹⁹ The sensitivity was close to ours, ranging from 92.0% to 100.0% depending

on the segmentation and the investigator but their specificity was very low ranging from 0.0% to 14.0%.¹⁹

Regarding the RNFL thickness measurement by SD-OCT, our results were also partially consistent with those of Dave and associates and Pradhan and associates.^{21, 22} In the study of Dave and associates, the sensitivity and the specificity of the ISNT rule with HRA were 63.2% and 55.0%, respectively. The use of IST rule decreased the sensitivity to 47.4% and raised the specificity to 60.0%.²¹ In their study, they considered ISNT and IST rule violation only when the difference between two quadrants was greater than 10 μm , probably leading to underestimation of the sensitivity and overestimation of the specificity. For Pradhan and associates, the sensitivity and the specificity of the ISNT rule with HRT were 73.8% and 25.9%, respectively. Application of IST rule decreased the sensitivity to 45.2% and raised the specificity to 70.4%. In the same study, the sensitivity and the specificity of the ISNT rule with Stratus OCT were 76.2% and 47.1%, respectively. The application of the IST rule decreased the sensitivity to 50.0% and raised the specificity to 58.7%.²² Some studies have shown that the ISNT rule was only followed in a minority of normal eyes with HRA or Cirrus HD-OCT.^{27, 28} In our study, LR+ and LR- for ISNT and IST rules were 1.2/0.6 and 1.4/0.8, respectively. All these values are closed to 1 and therefore do not provide any additional information for the diagnosis of glaucoma. Our results are in agreement with previous studies stating that the RNFL ISNT rule and its variants were not helpful in the diagnosis of glaucoma.^{21, 22} Bruch's membrane opening minimum rim width (BMO-MRW) was recently proposed as a new SD-OCT parameter, which provides geometrically accurate assessment of the neuroretinal rim.²⁹ BMO-MRW was defined as the minimum thickness from the inner opening of the Bruch's membrane to the internal limiting membrane. Application of the ISNT rule using BMO-MRW showed better performance differentiating healthy and glaucomatous optic disc than using optic disc photographs, even in discs with indistinguishable neuroretinal rim such as myopic tilted discs.³⁰

We acknowledge several limitations to our study. First, the neuroretinal rim was not analysed using stereoscopic but with monoscopic optic disc photographs. Although this is a matter of controversy, Chan and associates demonstrated that monoscopic optic disc photographs did not represent any significant disadvantage compared to stereoscopic photographs in the evaluation of the optic disc for glaucoma likelihood among expert observers.³¹ Second, absolute dimensions of the

optic disc were not calculated and no correction was made for magnification errors of the optic disc images. However, magnification errors would not have affected our analysis because the comparison of the different rim widths was made individually for each eye. Third, we did not take in consideration the optic disc size which can influence RNFL measurements leading to a reduction of measured RNFL thickness with increasing distance from the disc margins.^{32, 33} Fourth, our results can only be applied to a Caucasian population and cannot be translated to other ethnic groups, particularly those of African descent who generally manifest a larger disc area than those of white ethnicity.³⁴⁻³⁶ Finally, it may not be applicable to patients with high refractive error, particularly patients suffering from high myopia who generally manifest distinct features of the optic disc.³⁷ Additionally, even if the effect of age is discussed on the different clinical features of the optic nerve,³⁸⁻⁴⁰ our study included only adults over 75 years old, so our results may not be applicable to young patients.

The strength of our study is its design. To our knowledge, we are not aware of population-based studies having studied simultaneously the yield of the rim rules and RNFL SD-OCT for the diagnosis of glaucoma.

In conclusion, our results confirmed the conclusions of previous studies: the violation of the ISNT rule has a high sensitivity detecting glaucomatous from normal eyes on disc photographs. However, its relatively low specificity may lead to false-positive diagnosis, which can be decreased when combining the clinical IST rule. The translation of these rim rules to RNFL on SD-OCT is of limited value for the diagnosis of glaucoma.

ACKNOWLEDGMENTS

a. Funding/Support: This work was supported by an inter-regional grant (PHRC) and the regional Council of Burgundy.

b. Financial Disclosures: The following authors have no financial disclosures: Edouard Maupin, Florian Baudin, Jacques Bouché-Pillon, Clémence Deschasse, Allassane Seydou. Alain-Marie Bron acknowledges consultant fees from Aerie, Allergan, Bausch-Lomb and Théa. Catherine Creuzot-Garcher acknowledges consultant fees from Allergan, Bayer, Novartis and Théa.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

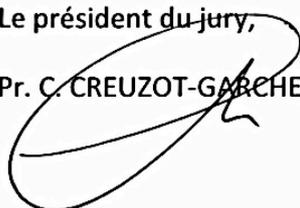
Le glaucome représente de nos jours la deuxième cause de cécité dans le monde. Il s'agit d'une cause de cécité irréversible pour lequel il n'existe aucune stratégie de dépistage validée en France en raison de l'absence d'examen aux performances diagnostiques suffisantes. Son diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. L'analyse de l'aspect morphologique du nerf optique au fond d'œil ou sur rétinophotographie ainsi que la mesure de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires en OCT Spectral-Domain sont des outils indispensables à son diagnostic. L'objectif de notre étude était d'évaluer les performances diagnostiques de la règle ISNT (décrite par Jonas en 1998) et de ses variantes pour différencier les yeux glaucomateux des yeux sains dans une population française âgée de plus de 75 ans.

Dans notre étude, 1856 yeux ont été inclus. Parmi eux, 136 yeux étaient glaucomateux alors que 1720 étaient sains. Il existait une différence significative en ce qui concerne la violation de la règle ISNT et de la règle IST appliquée à la mesure de la largeur de l'anneau neurorétinien sur les clichés monoscopiques de papille entre les yeux sains et glaucomateux. Alors que 49.2 % des yeux sains respectaient la règle ISNT contre 5.9% des yeux glaucomateux, 87.0% des yeux sains respectaient la règle IST contre 30.2% des yeux glaucomateux. La sensibilité de la règle ISNT appliquée à la mesure de la largeur de l'anneau neurorétinien était de 94.1% alors que sa spécificité était de 49.2%. Au contraire, l'utilisation de la règle IST permettait une augmentation notable de la spécificité à 87.0% au prix d'une relative diminution de la sensibilité à 69.9%. Le rapport négatif de vraisemblance de la règle ISNT clinique était de 0.1 (IC95% : 0.1-0.2) et le rapport positif de vraisemblance de la règle IST de 5.4 (IC95% : 4.5-6.3), confirmant leur apport diagnostique respectif. Conformément à la littérature, la règle ISNT et ses variantes appliquées à l'OCT Spectral-Domain ne semblaient pas avoir d'apport diagnostique particulier.

La règle ISNT clinique a une importante sensibilité mais une relativement basse spécificité pour différencier les yeux glaucomateux des yeux sains. L'application de la règle IST conduit à une importante augmentation de cette spécificité, au prix d'une baisse relative de sa sensibilité. La règle ISNT reste donc l'outil le plus performant pour dépister le glaucome, même si l'application de la règle IST semble très intéressante afin d'en limiter le nombre de faux positifs. Ces deux règles doivent cependant être combinées à d'autres éléments cliniques, paracliniques et anamnestiques pour en confirmer le diagnostic.

Le président du jury,

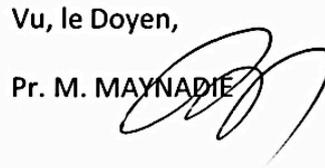
Pr. C. CREUZOT-GABCHER



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 20 Août 2018

Vu, le Doyen,

Pr. M. MAYNADIE



REFERENCES

1. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002;86:238-42.
2. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet* 2017;390:2183-2193.
3. Bourne RR, Taylor HR, Flaxman SR, et al. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990 - 2010: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0162229.
4. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016;100:86-93.
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
6. Keltner JL, Johnson CA, Anderson DR, et al. The association between glaucomatous visual fields and optic nerve head features in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006;113:1603-12.
7. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:1-40.
8. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151-8.
9. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43:293-320.
10. Arvind H, George R, Raju P, et al. Neural rim characteristics of healthy South Indians: the Chennai Glaucoma Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3457-64.
11. Wang Y, Xu L, Jonas JB. Shape of the neuroretinal rim and its correlations with ocular and general parameters in adult chinese: the beijing eye study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:462-4.
12. Dichtl A, Jonas JB, Naumann GO. Retinal nerve fiber layer thickness in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:474-9.
13. Varma R, Skaf M, Barron E. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. *Ophthalmology* 1996;103:2114-9.
14. Alasil T, Wang K, Keane PA, et al. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2013;22:532-41.
15. Law SK, Tamboli DA, Ou Y, Giaconi JA, Caprioli J. Development of a resident training module for systematic optic disc evaluation in glaucoma. *J Glaucoma* 2012;21:601-7.
16. Fingeret M, Medeiros FA, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Five rules to evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer for glaucoma. *Optometry* 2005;76:661-8.
17. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1579-83.
18. Law SK, Kornmann HL, Nilforushan N, Moghimi S, Caprioli J. Evaluation of the "IS" Rule to Differentiate Glaucomatous Eyes From Normal. *J Glaucoma* 2016;25:27-32.
19. Morgan JE, Bourtsoukli I, Rajkumar KN, et al. The accuracy of the inferior>superior>nasal>temporal neuroretinal rim area rule for diagnosing glaucomatous optic disc damage. *Ophthalmology* 2012;119:723-30.
20. Jonas JB, Budde WM, Lang P. Neuroretinal rim width ratios in morphological glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1366-71.

21. Dave P, Shah J. Applicability of ISNT and IST rules to the retinal nerve fibre layer using spectral domain optical coherence tomography in early glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1713-7.
22. Pradhan ZS, Braganza A, Abraham LM. Does the ISNT Rule Apply to the Retinal Nerve Fiber Layer? *J Glaucoma* 2016;25:e1-4.
23. Poon LY, Sola-Del Valle D, Turalba AV, et al. The ISNT Rule: How Often Does It Apply to Disc Photographs and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements in the Normal Population? *Am J Ophthalmol* 2017;184:19-27.
24. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9.
25. Group CS. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316-25.
26. Creuzot-Garcher C, Binquet C, Daniel S, et al. The Montrachet Study: study design, methodology and analysis of visual acuity and refractive errors in an elderly population. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e90-7.
27. Iester M, Bertolotto M, Recupero SM, Perdicchi A. The "ISN'T rule" in healthy participant optic nerve head by confocal scanning laser ophthalmoscopy. *J Glaucoma* 2011;20:350-4.
28. Hwang YH, Kim YY. Application of the ISNT Rule to Neuroretinal Rim Thickness Determined Using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma* 2015;24:503-7.
29. Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol* 2013;156:218-227 e2.
30. Park DY, Lee EJ, Han JC, Kee C. Applicability of ISNT Rule Using BMO-MRW to Differentiate Between Healthy and Glaucomatous Eyes. *J Glaucoma* 2018;27:610-616.
31. Chan HH, Ong DN, Kong YX, et al. Glaucomatous optic neuropathy evaluation (GONE) project: the effect of monoscopic versus stereoscopic viewing conditions on optic nerve evaluation. *Am J Ophthalmol* 2014;157:936-44.
32. Savini G, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Ross-Cisneros FN, Barboni P. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:489-92.
33. Hirasawa H, Tomidokoro A, Araie M, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness determined by spectral-domain optical coherence tomography in ophthalmologically normal eyes. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1420-6.
34. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:22-8.
35. Girkin CA, Sample PA, Liebmann JM, et al. African Descent and Glaucoma Evaluation Study (ADAGES): II. Ancestry differences in optic disc, retinal nerve fiber layer, and macular structure in healthy subjects. *Arch Ophthalmol* 2010;128:541-50.
36. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1068-76.
37. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disk morphometry in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226:587-90.
38. Tsai CS, Ritch R, Shin DH, Wan JY, Chi T. Age-related decline of disc rim area in visually normal subjects. *Ophthalmology* 1992;99:29-35.

39. Ramrattan RS, Wolfs RC, Jonas JB, Hofman A, de Jong PT. Determinants of optic disc characteristics in a general population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1999;106:1588-96.
40. Bourne RR, Foster PJ, Bunce C, et al. The morphology of the optic nerve head in the Singaporean Chinese population (the Tanjong Pagar study): part 1--Optic nerve head morphology. *Br J Ophthalmol* 2008;92:303-9.

TABLES AND FIGURES

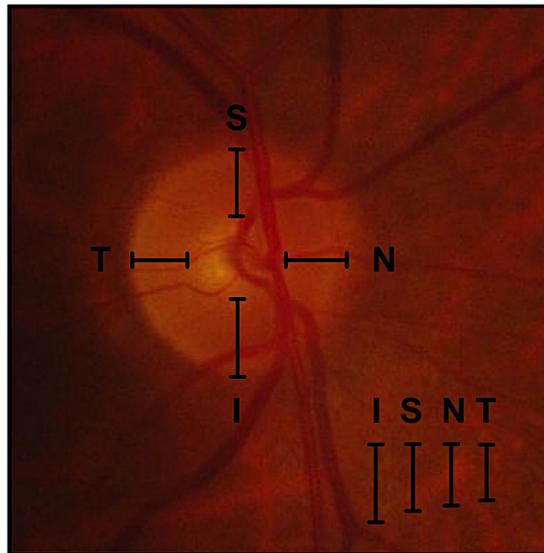


FIGURE 1. Clinical assessment of the ISNT rule for a normal optic disc. When the neuroretinal rim was assessed using monoscopic optic disc photographs, rim width decreases in the order of inferior (I) > superior (S) > nasal (N) > temporal (T) quadrants not violating the ISNT rule.

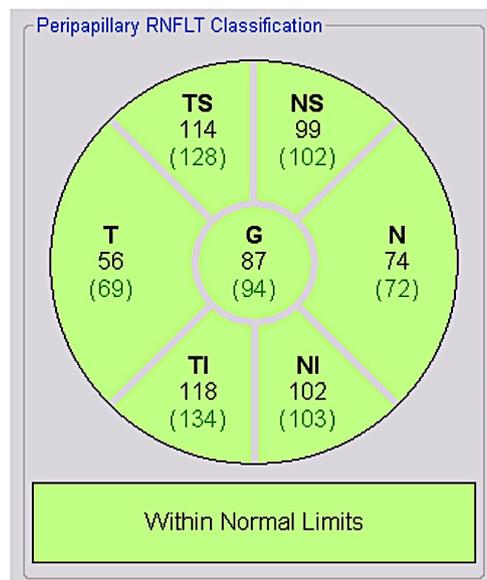


FIGURE 2. SD-OCT RNFL printout of a normal optic disc. The disc was divided into 6 sectors by the machine software. The average of the mean RNFL thickness in the supero-nasal and the supero-temporal sectors yielded the mean RNFL thickness in the superior region. Similarly, the average of the mean RNFL thickness in the infero-nasal and the infero-temporal sectors yielded the mean RNFL thickness in the inferior region. ISNT (inferior > superior > nasal > temporal), IST (inferior > superior > temporal) and IS rules (inferior > superior) on the RNFL are not violated.

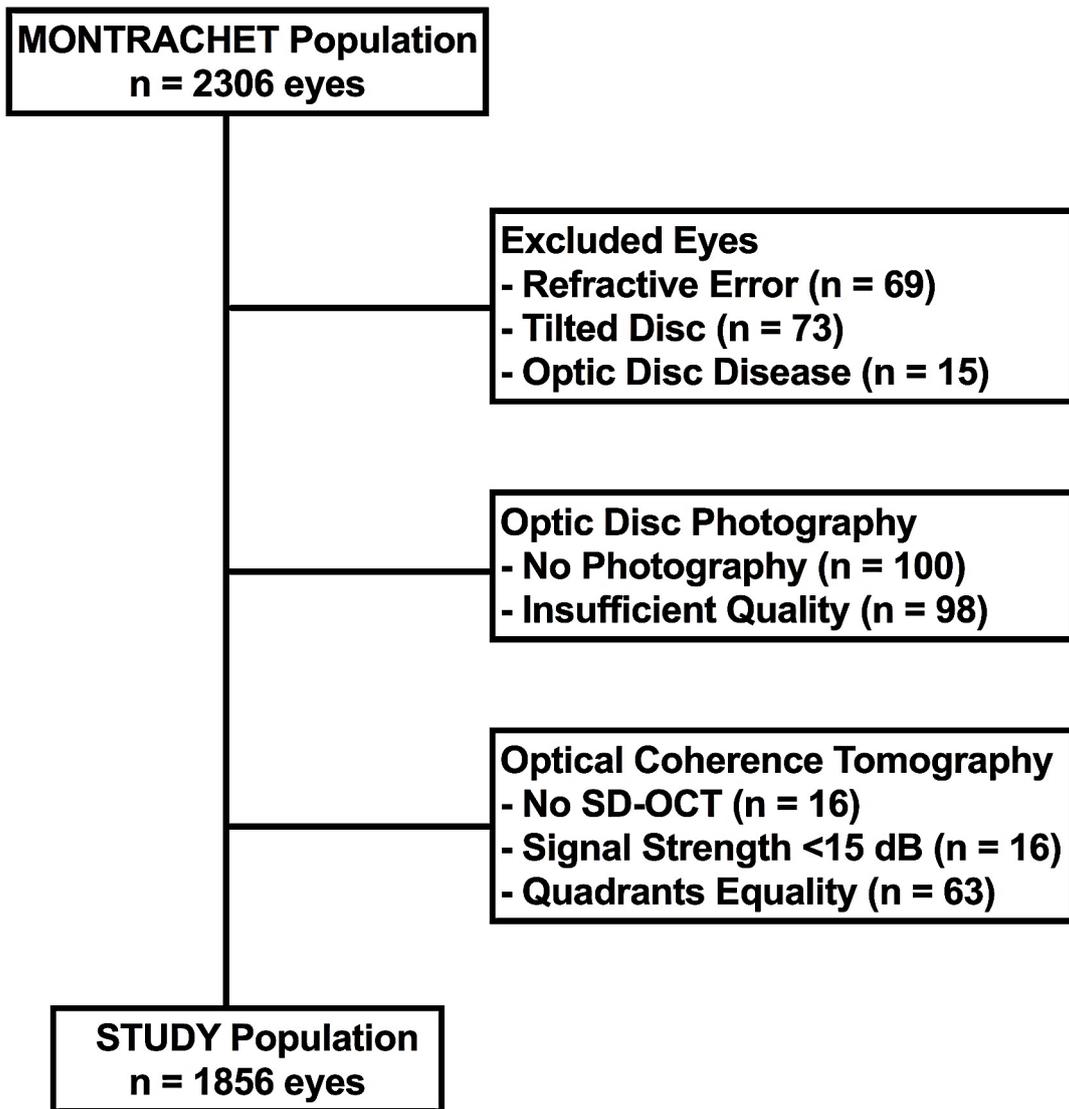


FIGURE 3. Flowchart of study population selection.

TABLE 1. Demographic and ocular characteristics of normal subjects and glaucoma patients

	Total (n = 1033)	Normal (n = 940)	Glaucoma (n = 93)	Eyes (n = 1856) OR (95% CI) ^a	<i>P</i> Value ^b
Age (y)	82.2 ± 3.8	82.1 ± 3.7	83.8 ± 4.2	1.1 (1.1-1.2)	<.001*
Sex					
Female	648 (62.7)	597 (63.5)	51 (54.8)	Ref	
Male	385 (37.3)	343 (36.5)	42 (45.2)	1.6 (1.1-2.6)	.029*
Cataract extraction					
No	524 (50.8)	492 (52.4)	32 (34.4)	Ref	
Yes	508 (49.2)	447 (47.6)	61 (65.6)	1.9 (1.2-3.0)	.008*
IOP (mmHg)	15.4 ± 3.4	15.4 ± 3.3	15.6 ± 4.3	1.0 (0.9-1.1)	.931
Axial length (mm)	23.3 ± 1.2	23.3 ± 1.1	23.7 ± 1.4	1.3 (1.1-1.5)	<.001*
Mean RNFL (µm)	93.9 ± 13.3	95.3 ± 11.7	79.6 ± 19.0	0.9 (0.9-1.0)	<.001*
CDR	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.7 ± 0.2	NA	

OR = odds ratio; CI = confidence interval; IOP = intraocular pressure; RNFL = retinal nerve fiber layer; CDR = cup-to-disc ratio; NA = not applicable.

Values are displayed as mean ± standard deviation for continuous variables and as n (%) for categorical variables.

Asterisk (*) indicates statistically significant *P* values.

^a Generalized estimating equation (GEE) regression models.

^b Student's t-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables.

Missing data for: cataract extraction (n=1) and axial length (n=180).

TABLE 2. Distribution of the eyes according to the rules and the diagnosis group for neuroretinal rim width and RNFL thickness measurements

	Total eyes (n = 1856)	Normal eyes (n = 1720)	Glaucoma eyes (n = 136)	OR (95% CI) ^a	P Value ^b
Neuroretinal rim width					
ISNT rule					
Adhesion	855 (46.1)	847 (49.2)	8 (5.9)	Ref	
Violation	1001 (53.9)	873 (50.8)	128 (94.1)	3.2 (2.5-4.1)	<.001*
IST rule					
Adhesion	1537 (82.8)	1496 (87.0)	41 (30.2)	Ref	
Violation	319 (17.2)	224 (13.0)	95 (69.9)	4.2 (2.8-6.4)	<.001*
IS rule					
Adhesion	1647 (88.7)	1553 (90.3)	94 (69.1)	Ref	
Violation	209 (11.3)	167 (9.7)	42 (30.9)	1.5 (0.9-2.4)	.085
RNFL thickness					
ISNT rule					
Adhesion	615 (33.1)	587 (34.1)	28 (20.6)	Ref	
Violation	1241 (66.9)	1133 (65.9)	108 (79.4)	1.2 (0.9-1.5)	.276
IST rule					
Adhesion	1185 (63.9)	1117 (64.9)	68 (50.0)	Ref	
Violation	671 (36.2)	603 (35.1)	68 (50.0)	1.3 (1.0-1.6)	.092
IS rule					
Adhesion	1256 (67.7)	1175 (68.3)	81 (59.6)	Ref	
Violation	600 (32.3)	545 (31.7)	55 (40.4)	1.0 (0.8-1.3)	.979

OR = odds ratio; CI = confidence interval; RNFL = retinal nerve fiber layer.

Values are displayed as n (%).

Asterisk (*) indicates statistically significant *P* values.

^a Generalized estimating equation (GEE) regression models.

^b Chi-square test for categorical variables.

Missing data for: cataract extraction (n=1) and axial length (n=180).

TABLE 3. Diagnostic indicators differentiating glaucomatous from normal eyes with neuroretinal rim width measurements by optic disc photographs and with RNFL thickness measurements by spectral-domain optical coherence tomography, n = 1856 eyes

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
Neuroretinal rim width						
ISNT rule	94.1 (90.2-98.1)	49.2 (46.9-51.6)	12.8 (10.7-14.9)	99.1 (98.4-99.6)	1.9 (1.7-2.0)	0.1 (0.1-0.2)
IST rule	69.9 (62.1-77.6)	87.0 (85.3-88.6)	29.8 (24.8-34.8)	97.3 (96.6-98.1)	5.4 (4.5-6.3)	0.4 (0.3-0.4)
IS rule	30.9 (23.1-38.7)	90.3 (88.9-91.7)	20.1 (14.7-25.5)	94.3 (93.2-95.4)	3.2 (2.3-4.1)	0.8 (0.7-0.9)
RNFL thickness						
ISNT rule	79.4 (72.6-86.2)	34.1 (31.9-36.4)	8.7 (7.1-10.3)	95.5 (93.8-97.1)	1.2 (1.1-1.3)	0.6 (0.4-0.8)
IST rule	50.0 (41.6-58.4)	64.9 (62.7-67.2)	10.1 (7.9-12.4)	94.3 (92.9-95.6)	1.4 (1.2-1.7)	0.8 (0.6-0.9)
IS rule	40.4 (32.2-48.7)	68.3 (66.1-70.5)	9.2 (6.9-11.5)	93.6 (92.2-94.9)	1.3 (1.2-1.6)	0.9 (0.8-1.0)

CI = confidence interval; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio.

TITRE DE LA THESE : Performances diagnostiques de la règle ISNT et de ses variantes pour le diagnostic de glaucome dans une population française âgée.

AUTEUR : EDOUARD MAUPIN

RESUME :

Objectif : Evaluer les performances diagnostiques de la règle ISNT et de ses variantes par les mesures de la largeur de l'anneau neurorétinien et de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires pour différencier les yeux glaucomateux des yeux sains.

Matériel et méthodes : L'étude MONTRACHET est une étude de population incluant 1153 patients âgés de 75 ans et réalisée à Dijon entre 2009 et 2013. Le diagnostic de glaucome a été déterminé par la classification ISGEO. La largeur de l'anneau neurorétinien a été mesurée sur des clichés monoscopiques de papille en utilisant le logiciel ImageJ au cours d'une procédure masquée. La mesure de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires a été mesurée en OCT Spectral-Domain. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative, le rapport de vraisemblance positif et négative ont été calculés.

Résultats : 136 yeux glaucomateux et 1720 yeux sains ont été inclus. En ce qui concerne la mesure de la largeur de l'anneau neurorétinien sur les clichés papillaires, les sensibilités de la règle ISNT et de la règle IST sont respectivement de 94.1% et de 69.9%, tandis que leurs spécificités respectives sont de 49.2% et de 87.0%. Le rapport négatif de vraisemblance de la règle ISNT est de 0.1 (IC95% : 0.1-0.2). Le rapport positif de vraisemblance de la règle IST est de 5.4 (95%IC: 4.5-6.3). L'ensemble des indicateurs de performance diagnostiques était plus faible pour chacune des trois règles lorsqu'on utilisait l'OCT Spectral-Domain.

Conclusion : La règle ISNT clinique a une importante sensibilité mais une relativement basse spécificité pour différencier les yeux glaucomateux des yeux sains. L'application de la règle IST conduit à une importante augmentation de cette spécificité, au prix d'une baisse relative de la sensibilité. La règle ISNT reste donc l'outil le plus performant pour dépister le glaucome, même si l'application de la règle IST semble très intéressante afin d'en limiter le nombre de faux positifs. L'application de ces règles à l'OCT Spectral-Domain semble d'intérêt limité en ce qui concerne le diagnostic de glaucome.

MOTS-CLES : glaucome, étude de population, règle ISNT, rétinophotographie, OCT Spectral-Domain