

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en OPHTALMOLOGIE

Recherche d'une signature métabolomique dans les cellules sanguines de patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert

ZIANE Yasmina

Née le 22/05/1996 à Casablanca (Maroc)

Sous la direction du Dr GOHIER Philippe

Membres du jury

Monsieur le Professeur REYNIER Pascal | Président

Monsieur le Docteur GOHIER Philippe | Directeur

Monsieur le Docteur MAINGUY Adam | Membre

Soutenue publiquement le :
21/10/2024



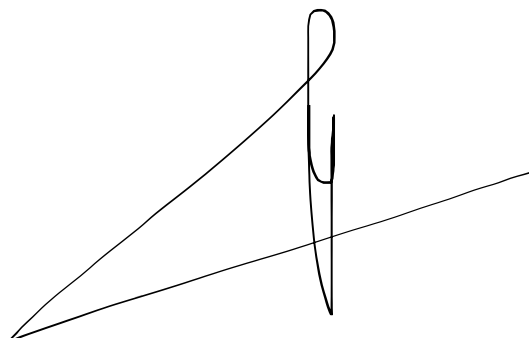
**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée **ZIANE Yasmina**
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **06/07/2024**

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'Z' followed by a vertical line and a horizontal stroke, likely representing the name ZIANE Yasmina.

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 ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine

DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine

MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine

MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

A mon jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Philippe GOHIER

Je vous exprime ma profonde gratitude pour avoir accepté de superviser ce travail, pour la confiance que vous m'avez témoignée, ainsi que pour votre engagement envers le service et l'ensemble des internes. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez enseigné, tout au long de ces années d'internat au sein du service. Votre disponibilité et votre accessibilité ont été d'une grande valeur pour moi. Recevez l'expression de mon plus sincère respect et de ma reconnaissance la plus profonde.

A Monsieur le Professeur Pascal REYNIER

Dès mes débuts en PACES, vous avez été une figure de bienveillance, m'encourageant à travailler avec rigueur au cours de mon cursus. Je vous suis reconnaissante de m'avoir offert l'opportunité de mener à bien cette étude et d'avoir eu l'honneur de présider ce jury. Votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de ce travail ont été d'une aide inestimable.

A Monsieur le Docteur Adam Mainguy

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Ton accompagnement en tant que co-interne au début de mon internat a été d'une aide précieuse, et il a été encore plus enrichissant de t'avoir comme chef par la suite. Je te suis profondément reconnaissante pour tes conseils avisés, tant sur le plan médical que chirurgical.

Merci à **Jeanne Muller, Cinzia Bocca** et **Mathieu Michel** pour leur immense implication dans ce projet.

Au **Docteur Lionel BIHL**, je te suis infiniment reconnaissante de m'avoir fait confiance et d'avoir guidé mes débuts chirurgicaux. Je te remercie pour tes qualités pédagogiques, toujours dans la sérénité et la bonne humeur. Je garde de merveilleux souvenirs des moments partagés à l'hôpital comme en dehors, et je suis convaincue que d'autres suivront.

Au **Docteur Adib Hemade**, merci pour ta bienveillance et tes précieux conseils.

A tous mes autres actuels et anciens chefs

Aux Docteurs Angélique Caignard, Anaïs Vautier, Laurie Mourozeau, Aude Rocatcher, Anthony Schutte, Camille Delibes, Sarah Lebrize, Claire Herpe, Jeanne Céline Le Ber, Valentin Pipelart, Wassim Soal, Ramzi Aidaoui, Marta Dorvault, Sophie Assad-Bordure, Victor Bielefeld pour ces moments d'apprentissage à vos côtés.

À toutes les équipes paramédicales du CHU d'Angers, du CH de Laval, du CH du Mans et du CH Saumur

Je vous exprime ma sincère gratitude pour votre accueil dynamique et l'atmosphère familiale que vous avez su instaurer. Votre expérience et votre bienveillance jouent un rôle crucial dans la formation des internes. Une mention spéciale à ma petite Véro, ma chouchou, merci pour ces doux moments passés ensemble et ces diners chaleureux, à très vite.

A tous mes co-internes

Pour tous ces semestres passés en votre compagnie, et pour l'excellente entente entre nous tous, qui a permis d'évoluer dans un environnement de travail agréable. Merci à Tristan, Alix, Thibault, Marin, Anne-Laure, Mathieu, Majid, Anthony, Mohamed, Arthur, Juliette, Cyrille, Godefroy, Jofrey, Jerome et Loan.

À Marion et Sorayah, mes acolytes. Vous êtes mon rayon de soleil. Merci de me faire rire tous les jours et de me soutenir. Travailler à vos côtés est un vrai bonheur.

Au **service de neurochirurgie du CHU d'Angers** qui m'a immergée dans le rythme effervescent de l'internat. À Mr Menei, Mr Fournier, Matthieu, Luc, Edmond, Jean-Michel et Rogatien, merci pour ces mois denses mais formateurs. À Abir et Edouard, vous m'avez permis de vivre ce semestre avec plus de légèreté.

REMERCIEMENTS

A **Rania et Héroïse**, d'avoir fait de mon externat une période inoubliable. Merci pour tous ces fous-rires. Malgré la distance, vous êtes dans mes pensées et dans mon cœur.

A **Soundous**, mon amie de toujours. Des bancs de la maternelle à aujourd'hui, merci pour tous ces bons souvenirs et ton amitié loyale. J'admire ton courage.

A **Soufiane**, tu es comme un frère. Merci pour tous tes encouragements, je sais que je peux toujours compter sur toi.

A **mes grands-parents**, j'espère vous rendre fiers de là où vous êtes.

A mes **parents**, pour m'avoir tout donné. Aucun mot ne pourra exprimer pleinement la reconnaissance, l'amour et la gratitude que je ressens pour vous. Pour votre amour inconditionnel et votre soutien sans faille. Merci de m'avoir toujours épaulée, encouragée, réconfortée à chaque étape de ma vie. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui et je vous en remercie du fond du cœur.

A **Ali**, mon frère jumeau. Merci d'avoir toujours été là pour moi, de me comprendre en un regard, et de toujours avoir les mots qu'il faut. Merci de m'avoir supportée et d'avoir pris soin de moi pendant mes longues périodes de révision. Pour notre complicité inébranlable et ce lien si précieux qui nous unit. Je n'aurai pas pu rêver meilleur jumox.

Et enfin, à **Mohamed**. Pour ton amour et ton soutien quotidien infaillible. Tu es un modèle de réussite, je suis tellement fière de toi. Merci de me faire rire tous les jours, d'être à l'écoute et de toujours trouver les mots justes. La vie à tes côtés est une si belle aventure. A tous nos projets futurs dont je me réjouis d'avance.

Liste des abréviations

[illegible]

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

I. INTRODUCTION

1.1. Le glaucome primitif à angle ouvert

1.1.1. Définition

1.1.2. Épidémiologie

1.1.3. Physiopathologie

1.1.4. Traitement

1.2. Revue de la littérature : métabolomique et GPAO

1.2.1. Métabolites

1.2.2. Voies métaboliques

1.2.3. Rôle particulier du nicotinamide

1.3. Question posée

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. Population étudiée

2.2. Méthode de l'analyse métabolomique

3. RÉSULTATS

4. DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

ANNEXE

I. INTRODUCTION

1.1. Le glaucome primitif à angle ouvert

1.1.1. Définition

Dans l'Antiquité, le terme « glaucome » n'était pas employé pour désigner une pathologie spécifique, mais était utilisé pour décrire un œil de couleur bleu gris, de même teinte que l'eau stagnante dite « glauque » (1). Cet aspect peut en effet résulter d'un changement de couleur de l'iris ou de la cornée lors de pathologies variées allant des uvéites aux infections cornéennes en passant par les crises aiguës de fermeture de l'angle.

La définition de ce terme a évolué avec le développement d'appareils optiques permettant la visualisation du fond d'œil. Ainsi, après la mise au point de l'ophtalmoscope par Van Helmholtz au milieu du XIXe siècle, la description de cette pathologie s'est précisée. Von Graefe a pu identifier l'excavation de la papille, qu'il estimait due à l'hypertonie oculaire, et il notait que « les vaisseaux de la partie moyenne [de la papille] se trouvaient dans un plan creux »(2).

Aujourd'hui, le glaucome est défini comme une neuropathie optique progressive causée par une apoptose accélérée des cellules ganglionnaires rétiniennes à l'origine du nerf optique. Il se caractérise par une excavation anormale de la papille optique et une altération du champ visuel, pouvant mener à la cécité à un stade avancé.

Il existe de nombreux types de glaucomes, que l'on sépare classiquement en glaucomes primitifs et glaucomes secondaires. Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est le plus répandu (3). Parmi les glaucomes secondaires à une pathologie, on peut citer le glaucome

pigmentaire, le glaucome pseudo-exfoliatif, le glaucome néovasculaire, le glaucome post-traumatique, le glaucome uvéitique ou encore le glaucome chronique par fermeture de l'angle.

Pour l'*European Glaucoma Society*, le GPAO se définit comme suit (3) :

« Maladie oculaire chronique évolutive, potentiellement cécitante et irréversible, causant une perte de l'ANR (anneau neuro-rétinien) et des RNFL (*retinal nerve fiber layer*) avec des déficits du champ visuel associés. L'aspect de l'angle est normal, et les principaux facteurs de risque comprennent le niveau de pression intraoculaire (PIO) et l'âge avancé. L'incapacité visuelle est habituellement évitée par un diagnostic et un traitement précoce »(4).

1.1.2. Épidémiologie

Le glaucome représente la première cause de cécité irréversible dans le monde (5,6). En 2020, le nombre total de patients atteints de glaucome était estimé à 79,6 millions dont 5,9 millions de personnes en état de cécité à cause de cette pathologie (7). On estime que 111,8 millions de personnes seront touchées par le glaucome en 2040 (8). En France, un rapport de l'INSERM estime que 10% des personnes de plus de 70 ans seraient affectés par cette pathologie.

Le GPAO constitue environ 74% de tous les glaucomes (7). Le taux de GPAO non diagnostiqués dans la population caucasienne est d'environ 50% pour l'ensemble des études (8-14).

Cristina Leske, célèbre épidémiologiste, soulignait déjà en 1983 la complexité du GPAO, tant sur le plan du diagnostic, des indications de traitement ou de la perspective d'un dépistage efficace. Pour elle, la connaissance de l'épidémiologie du GPAO constitue une étape essentielle pour tenter de résoudre ces difficultés (15).

La prévalence du GPAO varie en fonction des origines ethniques. Elle est plus élevée chez les individus d'origine africaine ou afro-caribéenne (4%), intermédiaire chez les Caucasiens et les Hispaniques (2%), et moins élevée chez les individus d'origine asiatique (1,4%) (16).

L'un des principaux facteurs de risque est l'hypertonie oculaire, c'est-à-dire l'augmentation de la tension oculaire, classiquement au-dessus de 21 mmHg. L'autre facteur de risque principal est l'âge. En effet, Rudnicka et al. (16) ont montré dans leur méta-analyse que la prévalence du GPAO est multipliée par deux tous les 10 ans chez les caucasiens. Les autres principaux facteurs de risque identifiés sont l'origine africaine, les antécédents familiaux de glaucome et la myopie, d'autant plus que celle-ci est forte (17,18).

1.1.3. Physiopathologie

La neuropathie glaucomateuse est une pathologie complexe, à la fois génétique et multifactorielle, dont les mécanismes sous-jacents sont encore largement méconnus.

L'apoptose des cellules ganglionnaires rétinienne semble jouer un rôle clé dans cette pathologie. Elle résulte d'un déséquilibre entre les facteurs intrinsèques et extrinsèques de protection et les signaux pro-apoptotiques. Les principaux facteurs d'agression qui ont été mis en évidence sont la carence en neurotrophines, l'excitotoxicité du glutamate, l'ischémie, le stress oxydatif et l'activation gliale (19–22).

De nombreuses preuves soutiennent l'existence d'une désorganisation des connexions synaptiques rétinienne au cours de la neuropathie glaucomateuse. Chez l'animal, une hypotrophie et une perte des ramifications dendritiques des cellules ganglionnaires rétinienne (CGR) semblent survenir bien avant la perte axonale (23).

La théorie biomécanique combine les deux principales hypothèses physiopathogéniques du glaucome, mécanique et vasculaire. La théorie mécanique est liée à l'augmentation de la PIO. Quigley et al. (24,25) ont montré que l'HTO provoquait un étirement, une compression et un réarrangement des tissus conjonctifs au sein de la tête du nerf optique, en particulier au niveau de la lame criblée, conduisant à la destruction axonale. La théorie vasculaire résulte de plusieurs études ayant retrouvé un flux sanguin oculaire (FSO) diminué chez les patients atteints de GPAO (26–28). Le flux sanguin mesuré par LDF (*laser Doppler flowmetry*) au niveau de la tête du nerf optique est réduit de 30% dans le GPAO (29). L'hypothèse d'une hypoperfusion chronique de la tête du nerf optique pourvoyeuse de stress oxydatif est ainsi avancée.

L'élévation de la pression intraoculaire, reconnue comme le principal facteur de risque - mais non indispensable - reste à ce jour le seul élément pathogénique accessible aux traitements médicaux ou chirurgicaux (30). La neurorétine semble pourtant être le siège de nombreuses modifications pathologiques, résultant d'agressions extrinsèques (élévation de la PIO) mais aussi probablement à des phénomènes intrinsèques.

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la neuropathie glaucomateuse pourrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement les processus neurodégénératifs concernés.

1.1.4. Traitement

L'abaissement de la PIO représente la pierre angulaire du traitement du GPAO. De nombreuses études prospectives ont mis en évidence l'efficacité statistique de la réduction de la PIO. A titre d'exemple, l'Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) a montré qu'une réduction de 25% de la PIO diminuait de 45% le risque de progression du glaucome débutant sur un

suivi de cinq ans (31). Dans la Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS), aucune progression n'est observée pour les glaucomes débutants si la PIO est diminuée de 35 à 48 %, après quatre ans au moins de suivi (32).

Cependant, la progression de la maladie n'est pas similaire d'un individu à l'autre, malgré des PIO initiales identiques et une réduction de PIO égale : certains patients sont dits « progresseurs rapides », tandis que d'autres sont « progresseurs lents ». Le concept de « PIO cible » est alors mis en place, correspondant à la valeur seuil de PIO en dessous de laquelle le glaucome n'évolue plus, pour un individu donné. Selon l'EGS, elle doit prendre en compte plusieurs facteurs : l'âge et l'espérance de vie du patient, la PIO initiale, l'importance des altérations glaucomateuses au moment du diagnostic ainsi que le taux de progression (3). Le choix du traitement initial dépend donc de la PIO cible.

Les collyres hypotonisants se divisent en quatre groupes : les analogues de prostaglandines qui augmentent l'évacuation de l'humeur aqueuse, ainsi que les beta bloquants, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les agonistes alpha-2-adrénergiques qui diminuent la sécrétion de l'humeur aqueuse.

La trabéculoplastie au laser argon a été réalisée pour la première fois en 1976. Elle est aujourd'hui largement concurrencée par la trabéculoplastie dite sélective ou SLT (*selective laser trabeculoplasty*), utilisant un laser YAG Q-switched, dont l'énergie endommage beaucoup moins les structures trabéculaires (33), avec des résultats globalement identiques et autorisant théoriquement la possibilité de retraitements. La trabeculectomie représente le traitement chirurgical de référence. Elle consiste en l'excision d'un segment de trabécule et de canal de Schlemm, sous un volet scléral afin de permettre le passage sous conjonctival de l'humeur aqueuse. L'autre alternative chirurgicale est la sclérectomie profonde non perforante qui tend à respecter la paroi sclérale en réalisant un pelage du canal de Schlemm.

Depuis peu, les MIGS (Minimally Invasive Glaucoma Surgeries) ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique du GPAO. Il s'agit de drains pouvant être ab interno comme l'iStent® et le XEN® ou ab externo à l'image du PreserFlo MicroShunt®.

1.2. Revue de la littérature : métabolomique et GPAO

Depuis quelques années, plusieurs équipes à travers le monde s'intéressent aux biomarqueurs du glaucome et cherchent à mettre en évidence des altérations métaboliques chez les patients glaucomateux. Ainsi, de nombreuses études cas/témoins ont été menées, dont plusieurs au CHU d'Angers (34–37) sur différents types d'échantillons biologiques comme le sérum, le plasma, l'humeur aqueuse ou encore les larmes, analysés à l'aide de la spectrométrie de masse pour quantifier les métabolites. La spectroscopie par résonance magnétique a également été utilisée dans deux études afin d'analyser le nerf optique et la région occipitale. Wang et al ont établi récemment une revue à ce sujet (38).

Tableau I : Principales caractéristiques des études incluses dans la revue de Wang et al (38).

First Authors (Year)	Country	Case (n)	Co ntrol (n)	Sample	Mean Age, Year Case/Control	F/M Case/ Control
Cabrerizo (2017) ²⁰	Spain	OAG (10)	Myopia (10)	AH	68.8:55.9	6/4:6/4
Buisset (2019) ²¹	France	POAG (26)	Cataract (26)	AH	74.69:74.92	12/14:12/14
Myer (2020) ²²	USA	POAG (23)	Cataract (35)	AH	73.74:70.71	3/20:0/35
Pan (2020) ²³	China	POAG (16)	Cataract (24)	AH	72.5:74.2	9/16:15/9
Burgess (2015) ²⁴	USA	POAG (72)	Healthy (72)	Plasma	67.8:68.5	45/27:41/31
Leruez (2018) ²⁵	France	POAG (36)	Cataract (27)	Plasma	72.00:73.04	21/15:12/15
Kouassi Nzoughet (2019) ²⁶	France	POAG (34)	Cataract (30)	Plasma	—	—
Javadiyan (2012) ²⁷	Australia	POAG (211)	Healthy (295)	Serum	78:76	100/111:160/135
Umeno (2019) ¹⁷	Japan	POAG (198)	Control (119)	Serum	70.4:70.6	106/92:83/36
Gong (2020) ²⁸	China	POAG (30)	Healthy (30)	Serum	54.77:53.80	16/14:16/14
Rossi (2019) ²⁹	Italy	POAG (16)	Healthy (17)	Tear	64.63:61.53	9/7:10/7
Boucard (2007) ³⁰	Netherlands	POAG (7)	Control (12)	Occipital brain region	73:62	1/6:4/8
Sidek (2016) ³¹	USA	Mild POAG (15) Severe POAG (15)	Healthy (15)	ON	64.9&69.7:53.9	9/6&6/9:3/12
Rong (2017) ³²	China	PACG (38)	Healthy (48)	Serum	60.45:60.25	19/19:24/24
Chen (2019) ³³	China	PCG (30)	Cataract (20)	AH	—	—
Myer (2020) ³⁴	USA	PEXG (31)	Cataract (25)	AH	—	—
Barbosa Breda (2020) ³⁵	Belgium	Glaucoma (54)	Cataract (29)	AH	71:75	38/16:16/13
Doganay (2012) ¹⁸	USA	Glaucoma (29)	Healthy (13)	LGB & Vitreous body	65.8:62.8	13/16:7/6

PACG, primary angle-closure glaucoma; PEXG, pseudoexfoliation glaucoma; PCG, primary congenital glaucoma; ON, optic nerve; LGB, lateral geniculate body.

1.2.1. Métabolites

Tableau II : Principales analyses métabolomiques réalisées chez les patients GPAO d'après Wang et al (38).

Metabolite Name	HMDB ID	Hits	Biological Samples to Be Analyzed
Arginine	HMDB0000517	4	(↑): AH ²² , Plasma ^{25,26} ; (↓): Tear ²⁹
Glycine	HMDB0000123	3	(↑): AH ^{21,22} ; (↓): Serum ²⁸
Alanine	HMDB0000161	2	(↑): AH ²¹ ; (↓): Tear ²⁹
Acetylcarnitine	HMDB0000201	2	(↑): AH ²¹ ; (↓): Tear ²⁹
Butyrylcarnitine	HMDB0002013	2	(↑): AH ²¹ , Plasma ²⁵
Carnitine	HMDB0000062	2	(↑): AH ²¹ ; (↓): Tear ²⁹
Glutamine	HMDB0000641	2	(↑): AH ²¹ ; (↓): AH ²²
Hypoxanthine	HMDB0000157	2	(↑): Plasma ²⁶ ; (↓): Serum ²⁸
Lysine	HMDB0000182	2	(↑): AH ²² , Serum ²⁸
Methionine	HMDB0000696	2	(↑): Plasma ²⁵ ; (↓): Tear ²⁹
Propionylcarnitine	HMDB0000824	2	(↑): AH ²¹ , Plasma ²⁵
PC aa C34:2	HMDB0007880	2	(↑): AH ²¹ , Plasma ²⁵
PC aa C36:4	HMDB0007982	2	(↑): AH ²¹ , Plasma ²⁵
Phenylalanine	HMDB0000159	2	(↓): AH ²² , Tear ²⁹
Spermine	HMDB0001256	2	(↓): AH ²¹ , Plasma ²⁵
Spermidine	HMDB0001257	2	(↓): Plasma ²⁵ , AH ²³
Tyrosine	HMDB0000158	2	(↑): Plasma ²⁵ ; (↓): Tear ²⁹

Les altérations les plus fréquemment retrouvées concernent l'arginine et la glycine. Cependant, ces modifications varient en fonction du liquide biologique étudié. L'arginine est un élément important de la voie du métabolisme de l'arginine et de la proline, qui a été signalée comme étant impliquée dans la voie de production du monoxyde d'azote. Celui-ci est un antioxydant essentiel, qui régule la dynamique de l'HA, le flux sanguin oculaire, le traitement visuel neuronal et l'apoptose des cellules ganglionnaires de la rétine (39,40).

Plusieurs études ont révélé que la glycine jouait un rôle dans la neurotransmission rétinienne et qu'elle pouvait également participer au stress oxydatif cellulaire en induisant une peroxydation lipidique et en diminuant les concentrations de glutathion (41).

L'augmentation de la butyrylcarnitine (C4), de la lysine, de la propionylcarnitine (C3), du PC aa C34:2 et du PC aa C36:4, et la diminution de la phénylalanine, de la spermine et de la spermidine ont été observées de manière cohérente dans différentes études. Des rapports antérieurs ont montré que la spermidine et la spermine agissaient en tant que régulateurs métaboliques des mitochondries dans l'apoptose cellulaire (35,42).

L'activation chronique du complément a été suggérée comme étant une caractéristique importante du glaucome (43), ce qui semble cohérent avec l'augmentation retrouvée de C3 et C4, qui sont les unités d'activation du complément.

1.2.2. Voies métaboliques

Plasma

Quatre voies métaboliques, dont le métabolisme des sphingolipides, le métabolisme de l'arginine et de la proline, et le métabolisme de la bêta-alanine, apparaissent augmentées significativement.

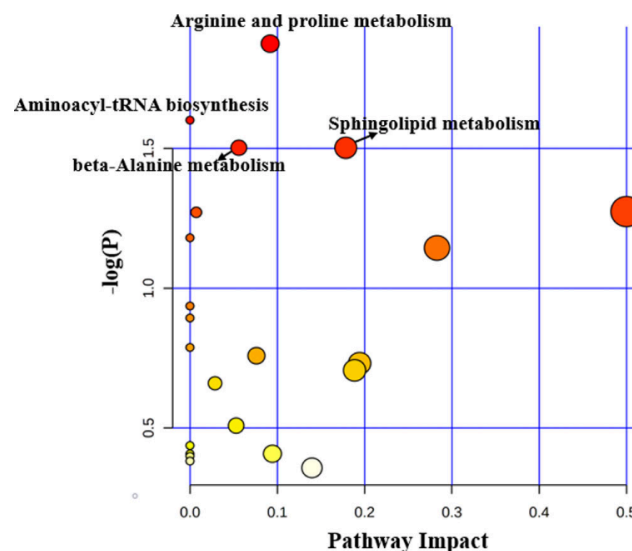


Figure 1: analyse des voies métaboliques dans le plasma de patients GPAO d'après Wang et al (38).

Sérum

Le métabolisme du glutathion, du glyoxylate et du dicarboxylate, la biosynthèse de l'acétyl-CoA et le métabolisme de la biotine ont été retrouvés significativement élevés dans le sérum des patients glaucomateux. En tant que cofacteur de cinq carboxylases, la biotine serait impliquée non seulement dans la biosynthèse des acides gras, la gluconéogenèse

et le catabolisme des acides aminés et des acides gras (44), mais aussi dans le maintien de la structure et de la fonction normales des mitochondries (45).

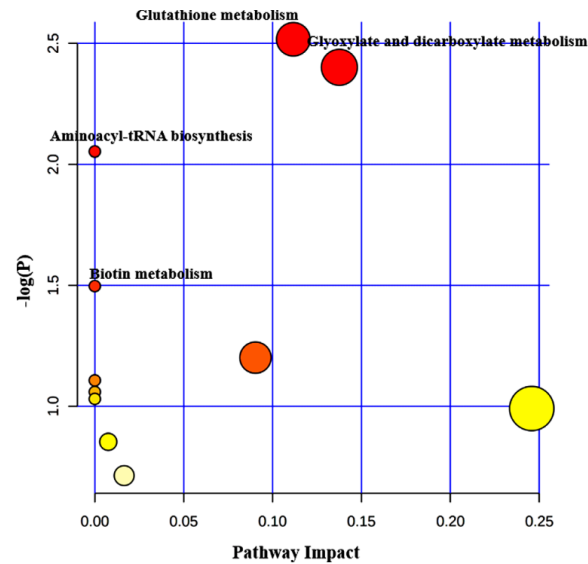


Figure 2 : analyse des voies métaboliques dans le sérum de patients GPAO d'après Wang et al (38).

Humeur aqueuse

Il a été retrouvé une augmentation significative de onze voies métaboliques, y compris le métabolisme de la taurine et de l'hypotaurine, le métabolisme de la glycine, de la sérine et de la thréonine, et le métabolisme de l'alanine, de l'aspartate et du glutamate.

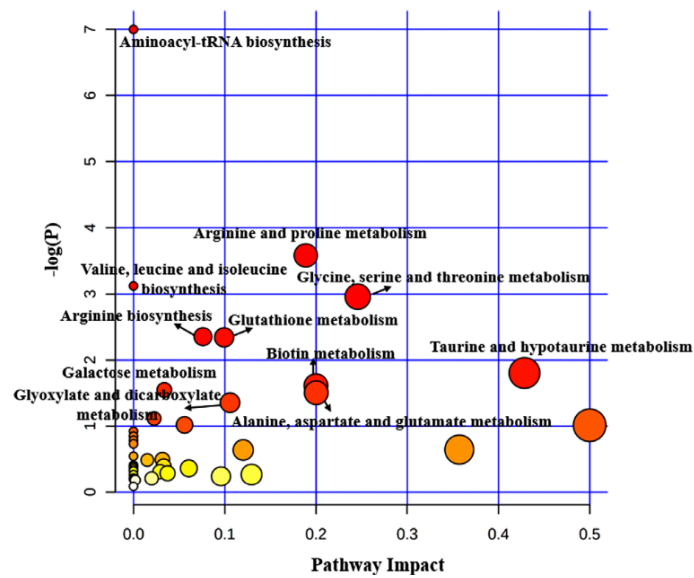


Figure 3: analyse des voies métaboliques dans l'humeur aqueuse de patients GPAO d'après Wang et al (38).

Larmes

En ce qui concerne l'analyse des voies métaboliques dans les échantillons de larmes, cinq ont été retrouvées augmentées, parmi lesquelles la biosynthèse de la phénylalanine, de la tyrosine et du tryptophane ont présenté l'impact le plus important.

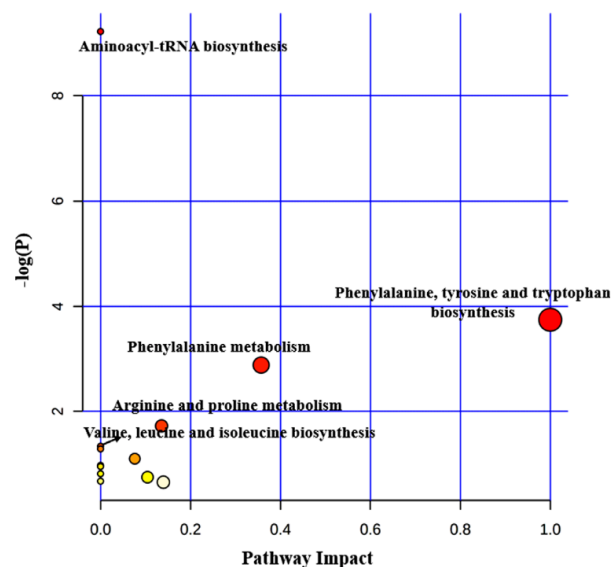


Figure 4 : analyse des voies métaboliques dans les larmes de patients GPAO d'après Wang et al (38).

Récemment, une étude britannique de grande ampleur portant sur trois cohortes réunissant 599 glaucomes incidents et 599 patients sains a été publiée (46). Elle avait pour but d'identifier des métabolites plasmatiques associés au risque de développer un GPAO. Les résultats ont montré que des niveaux plus élevés de diglycérides et de triglycérides étaient associés au glaucome.

1.2.3. Rôle particulier du nicotinamide

Le nicotinamide, l'un des composants de la vitamine B3 avec l'acide nicotinique, est un précurseur de la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), un cofacteur d'oxydo-réduction essentiel aux mitochondries et à la production énergétique dans l'ensemble de l'organisme. Les niveaux tissulaires de NAD dans les mitochondries de la rétine diminuent avec l'âge (47). Williams et al. ont rapporté que la diminution des niveaux de NAD et le dysfonctionnement mitochondrial constituaient les premiers changements ayant lieu dans la rétine d'un modèle murin de glaucome (48).

John et al. ont publié une étude en 2018 décrivant les différents changements pathologiques glaucomateux se produisant avant le dysfonctionnement et l'altération des cellules ganglionnaires de la rétine chez la souris. L'analyse de ces étapes a permis d'identifier la baisse de concentration de NAD comme étant le facteur ayant la plus forte association avec l'altération de la couche des cellules ganglionnaires. Plus précisément, cette étude a identifié que la diminution de NAD semble augmenter la sensibilité des cellules ganglionnaires aux dommages métaboliques, en particulier dans les périodes où la PIO est élevée, ce qui suggère une vulnérabilité au développement du glaucome précipité par une diminution de NAD (49).

Une étude menée au CHU d'Angers en 2019 par Kouassi Nzougnet et al. a mis en évidence des concentrations plasmatiques de nicotinamide significativement plus faibles chez

des patients atteints de GPAO par rapport à des patients sains (37). Le nicotinamide étant un biomarqueur des taux de NAD cellulaires, tous ces travaux, chez l'homme et la souris vont dans le sens d'un rôle clef joué par l'altération des fonctions mitochondriales et du métabolisme du NAD dans le glaucome. La carence en nicotinamide identifiée dans le sang des patients GPAO plaide aussi dans le sens d'une atteinte systémique sous-jacente. Cette baisse du nicotinamide a aussi plus récemment été observée par notre équipe, dans l'humeur aqueuse des patients GPAO en comparaison aux contrôles sains (en préparation, Bocca et al).

Supplémentation en nicotinamide

Hui et al. (50) ont réalisé un essai clinique randomisé en cross-over et en double aveugle, montrant qu'une supplémentation en nicotinamide pendant 12 semaines chez des patients atteints de glaucome par rapport à un placebo, améliorait la fonction rétinienne, évaluée par électrorétinogramme (ERG). De Moraes et al. (2021) ont aussi mené un essai clinique randomisé de phase 2, combinant nicotinamide et pyruvate, qui a montré également une amélioration à court terme de la fonction visuelle (51).

1.3. Question posée

Au cours de ce travail de thèse, je me suis intéressée aux leucocytes des patients GPAO afin de réaliser une étude métabolomique. En effet, selon l'hypothèse que le GPAO est une atteinte systémique mitochondriale avec une expression oculaire, cette étude visait à savoir si une signature métabolomique était perceptible dans ces cellules sanguines, en plus de celles déjà identifiées dans le sérum et le plasma. Notre hypothèse était que si une signature métabolomique était identifiée dans ces cellules, elle pourrait apporter des éléments de

compréhension physiopathologiques différents de ceux obtenus avec les liquides biologiques, compte tenu du contexte cellulaire.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une collection biologique réalisée au CHU d'Angers dans le service d'Ophtalmologie avec autorisation du CPP (N° DC-2016-27000 et AC-2016-2799), en respectant les principes éthiques de la convention d'Helsinki. Un consentement écrit et oral a été systématiquement recueilli pour chaque patient avant l'inclusion dans la collection. Une lettre d'information a été remise pour expliquer les objectifs de la biocollection. Les prélèvements ont été réalisés le matin à jeun entre septembre 2021 et mars 2024.

Pour le recueil des échantillons, nous avons recruté 40 patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert et 40 patients témoins opérés pour une cataracte dans le service d'Ophtalmologie du CHU d'Angers. Tous les participants ont d'abord été interrogés, et leurs traitements généraux et locaux ainsi que leurs antécédents ont été enregistrés. Un examen ophtalmologique a ensuite été réalisé, comprenant une évaluation de l'acuité visuelle à l'aide de l'échelle décimale de Monoyer (convertie en logMAR pour l'analyse), un examen à la lampe à fente, une tonométrie de Goldmann et un examen du fond d'œil.

Les sujets atteints de glaucome ont également bénéficié d'une tomographie par cohérence optique (OCT, appareil Cirrus, Carl Zeiss Meditech, Dublin, CA) et un champ visuel automatisé 24.2 (analyseur de champ Humphrey, Carl Zeiss, Dublin, CA). Le diagnostic de glaucome était basé sur les critères suivants : PIO > 21 mmHg, déficit focal ou diffus sur l'OCT papillaire, excavation papillaire avec rapport cup/disc supérieur ou égal à 0,7, chambre antérieure profonde, absence d'argument pour un glaucome secondaire et d'autres pathologies ophtalmologiques. Le diagnostic de cataracte a été posé par l'examen à la lampe à fente.

Les témoins ont été sélectionnés sur la base des critères d'inclusion suivants : présence d'une cataracte lors de l'examen préopératoire, pression intraoculaire normale, absence de glaucome chronique à angle ouvert et aucune autre pathologie rétinienne. Les critères de non-inclusion étaient des antécédents de glaucome ou toute autre pathologie ophtalmologique ou neuropathie optique. Une patiente du groupe contrôle a été exclue parce qu'elle prenait un médicament hypotonisant, portant l'effectif du groupe control à 39.

Les tableaux III et IV présentent les principales caractéristiques des différentes populations étudiées. Le résultat a été considéré comme significatif avec une valeur p inférieure à 0,05. Aucune différence significative n'a été observée en comparant l'âge, le sexe ratio ou les comorbidités (hypertension, dyslipidémie, diabète, dysthyroïdie, etc.).

Tableau III : Caractéristiques démographiques et comorbidités des patients glaucomateux versus les témoins.

	GLAUCOMES (N = 40)	TEMOINS (N = 39)	P VALUE
AGE MOYEN	74 (49-86)	74 (51-89)	0,77
FEMMES %	42 (17)	51 (20)	0,43
IMC MOYEN (KG/M²)	25	26	0,65
DIABETE %	10 (4)	15 (6)	0,47
HYPERTENSION %	55 (22)	51 (20)	0,74
DYSLIPIDEMIE %	35(14)	23 (9)	0,24
DYSTHYROÏDIE %	2,5 (1)	13 (5)	0,10
TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR %	58 (23)	51 (20)	0,58
STATINES/FIBRATES %	35 (14)	33 (13)	0,87
ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES %	35 (14)	26 (10)	0,36
ANTIDIABETIQUES ORAUX %	10 (4)	15 (6)	0,51
INSULINE %	2,5 (1)	8 (3)	0,36
CORTICOÏDES %	5 (2)	5 (2)	0,9

Tableau IV : Caractéristiques de l'examen ophtalmologique des patients glaucomateux versus les témoins.

	GLAUCOMES (N = 40)	TEMOINS (N = 39)	P VALUE
AGE MOYEN	74	74	-
FEMMES % (N)	42 (17)	51 (20)	0,43
ACUITE VISUELLE (LOGMAR)	+0,1	+0,1	-
PIO MOYENNE (MMHG)	14	15	0,1
PACHYMETRIE MOYENNE (MM)	528	-	
RNFL MOYEN (MM)	66	-	
MD MOYEN (EN DB)	-7,28	-	
TRAITEMENTS % (N)	95 (38)		
BETA BLOQUANT	65 (26)	-	
ANALOGUES DES PROSTAGLANDINES	85 (34)	-	
ALPHA-2 ADRENERGIQUE	10 (4)	-	
INHIBITEUR DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE	28 (11)	-	
SLT	48 (19)	-	
CHIRURGIE	43 (17)	-	
MONOTHERAPIE	28 (11)	-	
BITHERAPIE	38 (15)	-	
TRITHERAPIE	20 (8)	-	
QUADRITHERAPIE	5 (2)	-	

Indice de Masse Corporelle (IMC), Acuité visuelle moyenne (AV), Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL), Pression intraoculaire (PIO), Mean Deviation (MD). Collyres hypotonisants : Bêta bloquants (BB), Analogues de Prostaglandines, Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC), Analogues alpha 2 adrénérigiques. Selective Laser trabeculoplasty (SLT), chirurgie : trabéculéctomie ou MIGS.

2.2. Méthode de l'analyse métabolomique

Une analyse métabolomique quantitative ciblée a été réalisée dans ce laboratoire à l'aide du kit MxP® Quant 500 XL (Biocrates Life Sciences AG, Innsbruck, Autriche). Utilisé conjointement avec un spectromètre de masse (QTRAP 5500 ; SCIEX, Villebon-sur-Yvette, France), ce kit permet de quantifier jusqu'à 1000 métabolites endogènes impliqués dans de nombreuses voies métaboliques (liste des métabolites dosés en annexe). L'analyse par injection de flux couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (FIA-MS/MS) a été

utilisée pour analyser les lipides et les hexoses. La chromatographie liquide (LC-MS/MS) a été utilisée pour analyser les autres métabolites polaires.

Les culots de leucocytes ont été préparés au Centre de ressources Biologiques (CRB) du CHU d'Angers. Le tube EDTA a été centrifugé et la couche intermédiaire contenant les cellules (buffy coat) a été récupérée dans un milieu de lyse des globules rouges. Trois cycles de centrifugation, récupération du culot et reprise du culot dans du milieu tampon (PBS) ont été réalisés pour purifier les leucocytes. Les culots secs de leucocytes ont ensuite été conservés à -80°C après quantification précise du nombre de cellules (entre 5 et 20 millions de cellules par culot).

L'extraction des métabolites de ces culots de leucocytes a été réalisée dans le Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire. Les culots ont été repris dans un mélange de méthanol et d'eau, en adaptant le volume au nombre de leucocytes pour que les conditions d'extraction soit le plus proche possible d'un échantillon à l'autre.

La préparation et l'analyse des extraits de métabolites ont été effectuées conformément au manuel d'utilisation du kit Biocrates. Chaque extrait a été soigneusement vortexé après décongélation et centrifugé à +4°C pendant 5 minutes à 5000 g. Ensuite, 10 microlitres de chaque échantillon ont été ajoutés au filtre dans le puits supérieur de la plaque à 96 puits. Les métabolites ont été extraits et dérivés pour la quantification des acides aminés et des amines biogènes. Enfin, les extraits ont été dilués avec le solvant de fonctionnement de la SM avant d'être analysés par FIA et LC-MS/MS.

Trois contrôles de qualité (CQ) constitués d'échantillons de plasma humain à trois niveaux de concentration - faible (QC1), moyen (QC2) et élevé (QC3) - ont été utilisés pour évaluer les performances de l'essai analytique. Une dilution en série en sept points des calibrateurs a été ajoutée à la plaque du kit à 96 puits afin de générer des courbes d'étalonnage pour la quantification des acides aminés et des amines biogènes.

Les analyses univariées des métabolites ont été réalisées à l'aide de tests U de Mann-Whitney avec correction de Benjamini-Hochberg. Les tests ont été considérés comme statistiquement significatifs si la valeur p corrigée était inférieure à 0,05. Une analyse multivariée non supervisée en composantes principales (ACP) a été utilisée pour identifier les valeurs aberrantes et les groupes spontanés. Enfin, un pipeline d'apprentissage automatique (machine learning) a été utilisé pour analyser l'ensemble des données.

3. RÉSULTATS

Le métabolome des leucocytes de 40 patients glaucomateux a été comparé à celui de 39 témoins indemnes de toute pathologie oculaire hormis leur cataracte opérée. Sur les 1063 métabolites mesurés, 279 ont été correctement dosés et analysés par la suite sur le plan statistique.

L'analyse statistique univariée a montré 37 métabolites dont la concentration était significativement diminuée dans les leucocytes des glaucomes par rapport aux témoins ($p < 0,05$) (Tableau V). Cependant cette significativité ne persistait pas après correction du risque alpha (false discovery rate) qui est une correction que l'on doit appliquer lorsque plusieurs paramètres sont analysés simultanément, comme c'est le cas en métabolomique (le fait que l'on analyse 279 métabolites simultanément augmente le risque de révéler des métabolites artéfactuellement significatifs). Cette signature univariée est donc à considérer comme relativement discrète et modeste. Parmi les métabolites dont la concentration était significativement modifiée, on retrouvait sept acides aminés (leucine, sérine, tyrosine, proline, asparagine, cystine, glutamine), l'hypoxanthine, l'acide 5-aminovalérique (5-ava), onze phosphatidylcholines (PC), quatre lysophosphatidylcholines (LPC), quatre lysophosphatidyléthanolamines (LPE), une lysophosphatidylinositol (LPI), une phosphatidylsérine (PS), deux phosphatidylglycérol (PG), trois sphingomyélines (SM) et deux sphingosines (SBP).

Tableau V : Présentation des métabolites significativement modifiés dans les leucocytes de patients glaucomateux par rapport au groupe témoin.

Metabolite	Fold Change	log2FC	P-Value	P-Value corrected
Leu	0.71	-0.49	0.002	0.178
LPC 26:0	0.86	-0.23	0.002	0.178
LPE P-16:0	0.73	-0.46	0.003	0.178
SPB d18:1	0.72	-0.48	0.003	0.178
Ser	0.79	-0.34	0.004	0.178
LPE 18:0	0.78	-0.35	0.004	0.178
PC 38:6	0.82	-0.29	0.008	0.287
LPC 17:0	0.75	-0.42	0.008	0.287
LPC 24:0	0.85	-0.23	0.011	0.287
PC 32:3	0.85	-0.24	0.012	0.287
PC O-28:1	0.88	-0.18	0.012	0.287
PC 40:6	0.85	-0.24	0.013	0.287
Tyr	0.8	-0.33	0.013	0.287
Pro	0.82	-0.28	0.016	0.292
PC 38:5	0.83	-0.27	0.017	0.292
PG 20:4_22:4	0.81	-0.3	0.017	0.292
PG 18:2_20:4	0.81	-0.3	0.019	0.31
LPI 18:0	0.88	-0.18	0.022	0.312
Asn	0.81	-0.31	0.023	0.312
SM 34:2	0.84	-0.26	0.024	0.312
Cys	0.73	-0.45	0.025	0.312
LPE P-18:0	0.8	-0.33	0.026	0.312
PC 36:3	0.83	-0.27	0.026	0.312
LPC 20:4	0.87	-0.2	0.028	0.312
SM 36:2	0.84	-0.26	0.028	0.312
PS 40:8	0.88	-0.18	0.03	0.312
PC 36:4	0.84	-0.25	0.031	0.312
PC O-40:1	0.83	-0.27	0.033	0.312
Glu	0.83	-0.27	0.034	0.312
PC 40:5	0.84	-0.24	0.034	0.312
SM 33:1	0.89	-0.17	0.035	0.312
PC 34:2	0.85	-0.24	0.038	0.332
Hypoxanthine	0.7	-0.51	0.042	0.354
PC 38:4	0.85	-0.24	0.043	0.355
LPE P-20:0	0.84	-0.24	0.046	0.357
SPB d14:0	0.79	-0.34	0.046	0.357
5-AVA	0.81	-0.3	0.047	0.357

LPC : lysophosphatidylcholines ; LPE : lysophosphatidyléthanolamines ; SBP : sphingosines ; PC : phosphatidylcholines ; PG : phosphatidylglycérol ; LPI : lysophosphatidylinositol ; SM : sphingomyélines ; PS : phosphatidylsérine ; 5-ava : l'acide 5-aminovalérique.

Ces métabolites discriminants sont aussi présentés sous la forme d'un volcano-plot (figure 5) et d'une heat-map (figure 6).

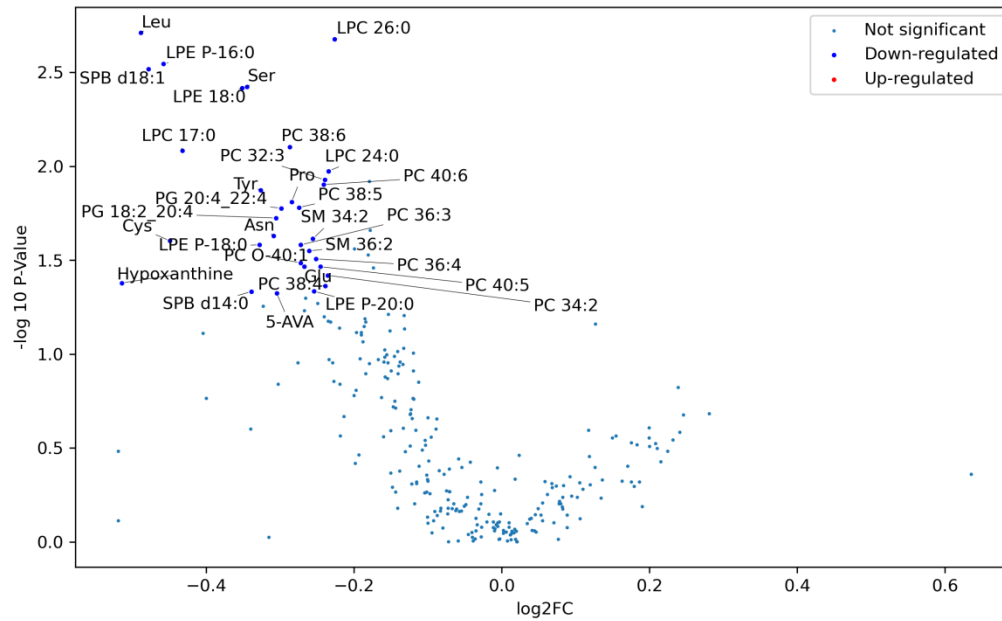


Figure 5 : Présentation sous la forme d'un volcano-plot des métabolites dont la concentration est significativement modifiée dans les leucocytes de patients glaucomateux par rapport aux témoins. Les métabolites situés sur la gauche de la médiane sont en concentration diminuée dans le glaucome.

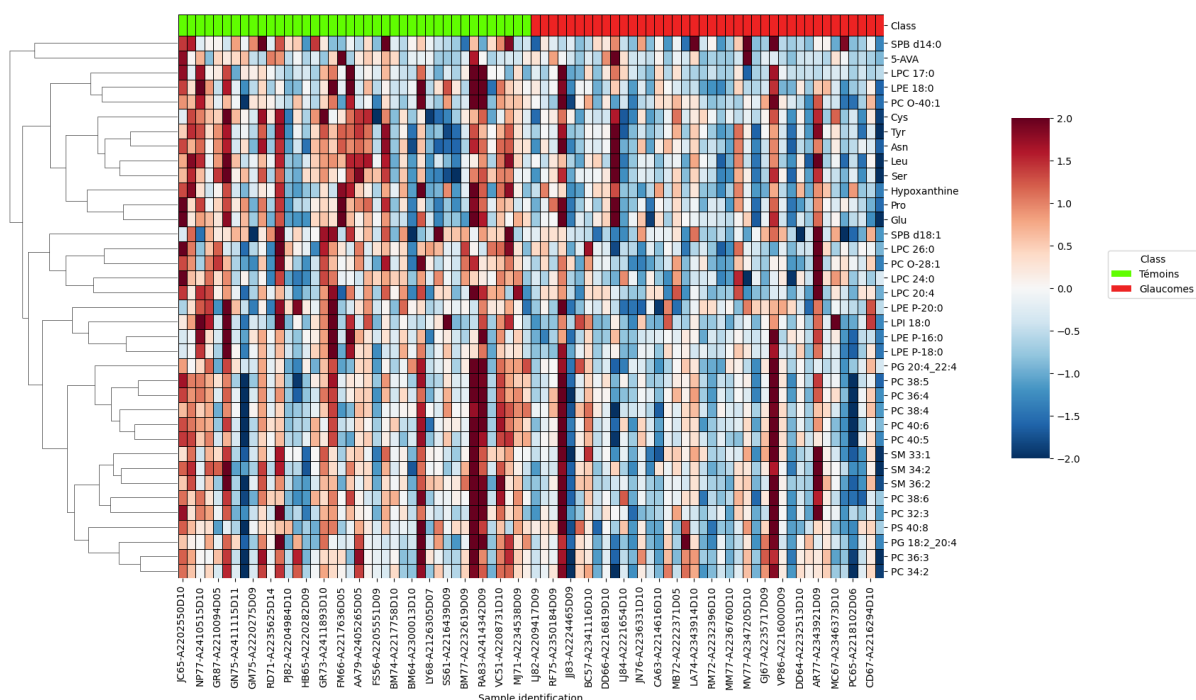


Figure 6 : Présentation sous la forme d'une heat-map des métabolites (chaque ligne correspond aux différentes concentrations chez les individus pour un même métabolite) dont la concentration est significativement modifiée dans les leucocytes de patients glaucomateux (colonnes de gauche) par rapport aux témoins (colonnes de droite).

L'analyse non supervisée en composante principale (ACP) n'a pas montré de regroupement spontané des cas par rapport aux témoins. Elle a cependant montré la présence de six outliers (patients dont les profils métabolomiques diffèrent considérablement de la majorité des patients). Ces outliers (Figure 7) ont été retirés par la suite.

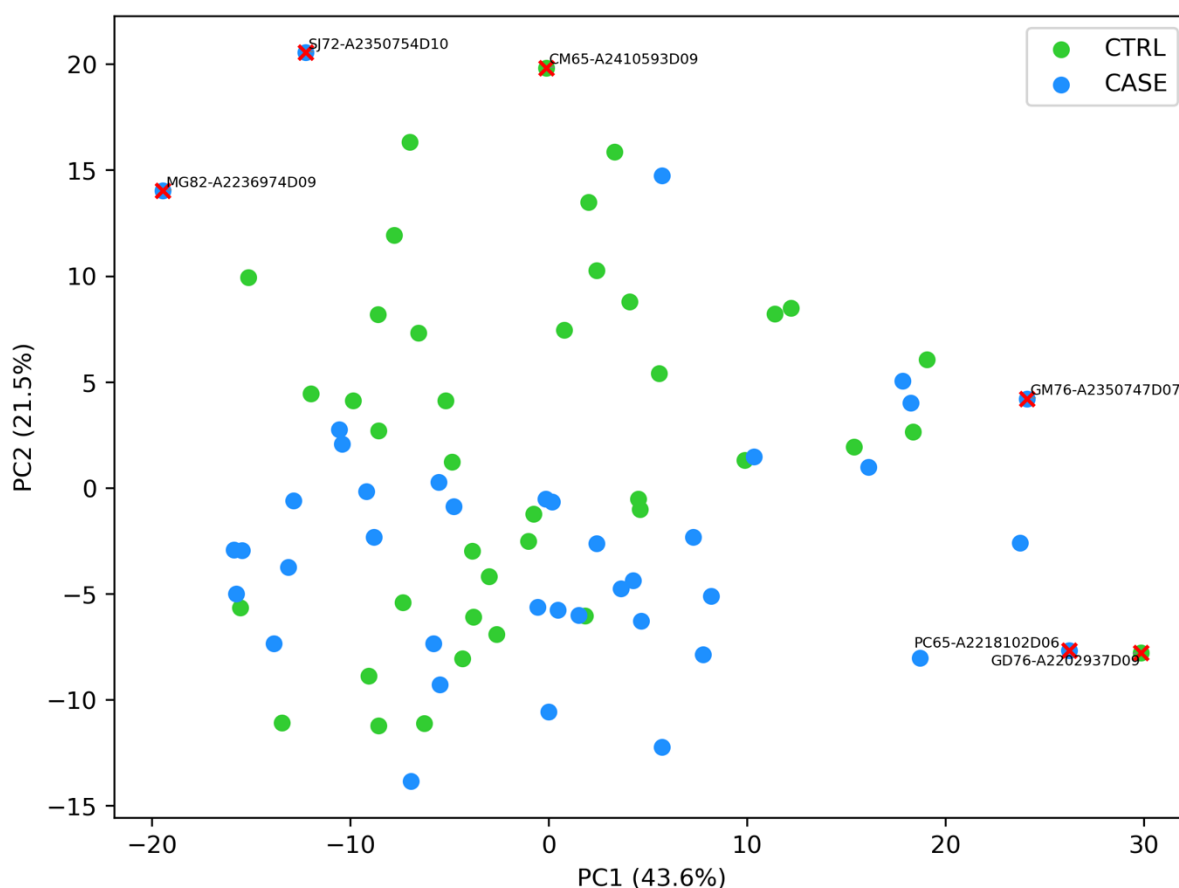


Figure 7 : Analyse en composante principale (ACP) montrant la présence de six outliers qui ont été retirés pour la suite des analyses.

L'analyse supervisée en OPLS-DA (Orthogonal partial least squares discriminant analysis) n'a pas permis d'identifier de modèle multivarié distinguant les cas des témoins.

L'analyse en machine learning (Lasso avec Borruta feature selection), plus puissante, a révélé une aire sous la courbe ROC ou AUC (Area Under the Curve) de 0,69 permettant de prédire l'appartenance au groupe glaucome par rapport aux témoins sur la base des profils métaboliques (figure 8). Cet AUC, bien que modeste, est considéré comme significatif.

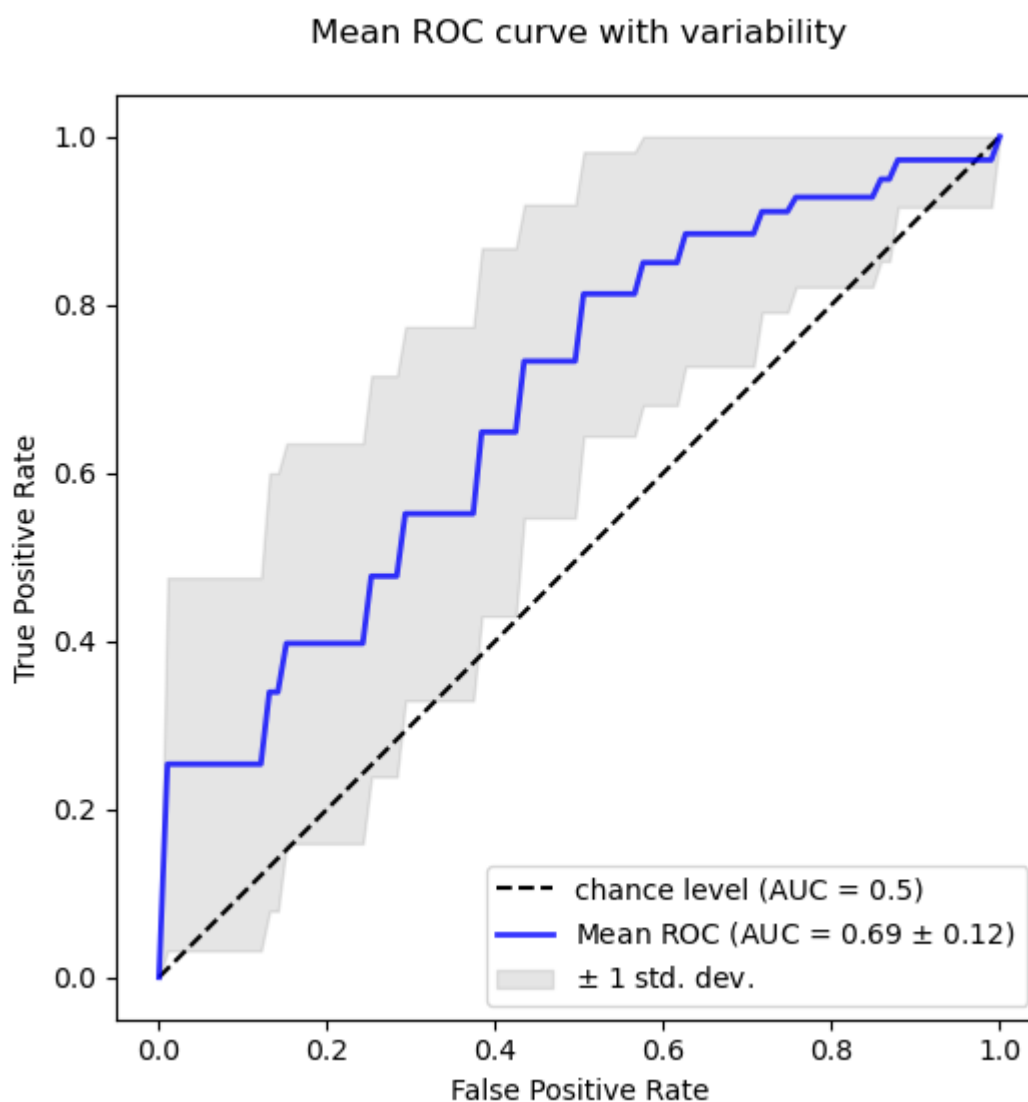


Figure 8 : Courbe ROC-AUC obtenue grâce à un modèle de machine learning permettant de prédire l'appartenance au groupe glaucome sur la base des profils métabolomiques.

Les vingt métabolites ayant le plus contribué à ce modèle obtenu par machine learning sont présentés dans le tableau 6. Les six métabolites supérieurs au seuil de 0,1 sont considérés comme les plus discriminants et sont donc retenus pour notre étude. Ces six métabolites font partis des 37 métabolites déjà retrouvés significatifs en univarié, ce qui renforce leur importance.

Tableau VI : Métabolites les plus contributifs au modèle de machine learning.

Metabolite	Mean Lasso Coefficient
Leu	-0.353
LPE P-16:0	-0.346
LPC 26:0	-0.235
LPE 18:0	-0.224
LPC 17:0	-0.151
Ser	-0.127
Asn	0.093
Glu	-0.087
GABA	-0.084
Tyr	0.081
SPB d18:1	-0.072
Thr	0.052
PS 40:8	-0.052
PG 18:2_20:4	-0.045
LPE P-18:0	-0.041
PG 20:4_22:4	-0.039
PC 42:1	-0.036
Hex-Cer d18:1/24:1	-0.024
Cys	-0.022
PG 16:0_18:1	-0.02

Au total, 37 métabolites dont la concentration est significativement diminuée dans les glaucomes par rapport aux témoins ont été identifiés en analyse univariée, mais cette significativité ne passe pas la barrière de la correction du risque alpha, et six métabolites discriminants ont été identifiés par machine learning sur la base d'un modèle prédictif discriminant les deux groupes (AUC = 0,69). L'ensemble de ces métabolites sont présentés sous la forme d'un diagramme de Venn montrant ceux communs et distincts entre les deux types d'analyse (Figure 9). Les six métabolites identifiés par les deux approches statistique et machine learning sont considérés comme les plus discriminants de notre étude.

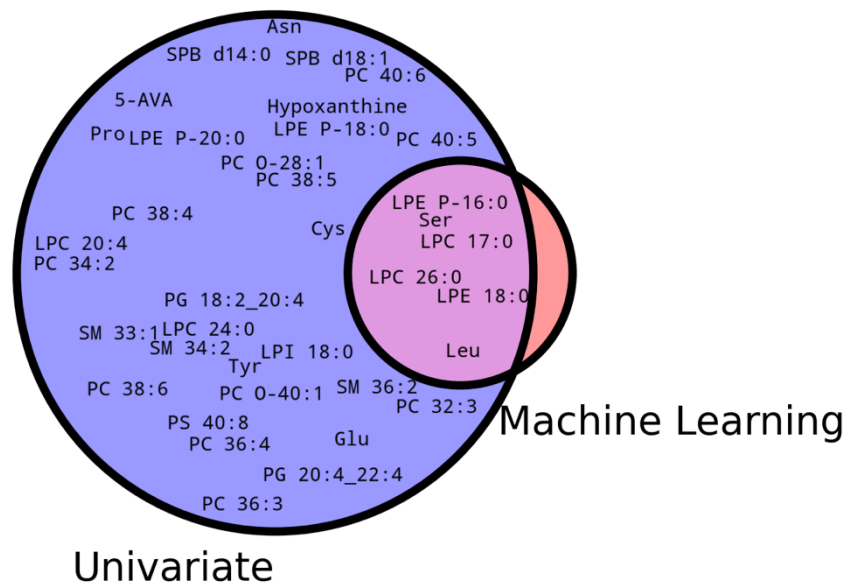


Figure 9 : Diagramme de Venn présentant les métabolites dont la concentration est significativement modifiée en analyse univariée dans les leucocytes de glaucome par rapport aux témoins et ceux contribuant le plus au modèle prédictif de machine learning.

4. DISCUSSION ET CONCLUSION

Après avoir réalisé plusieurs études métabolomiques sur le glaucome, dans le sang, l'humeur aqueuse et les larmes, en partenariat entre les services d'Ophtalmologie et de Biochimie et biologie moléculaire, mon projet de thèse a consisté à rechercher une signature métabolomique du glaucome dans les leucocytes sanguins. Nous avons fait l'hypothèse que le glaucome pourrait en effet avoir un retentissement systémique, même si l'atteinte est principalement oculaire. Le fait de trouver une signature significative dans les leucocytes irait dans le sens de cette hypothèse et permettrait de mieux étudier la physiopathologie de la maladie et d'identifier de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles pistes thérapeutiques.

A partir de la collection « maladies de la vision », hébergées au Centre de Ressources Biologiques du CHU d'Angers, j'ai sélectionné 40 patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert et 40 témoins parmi les patients opérés pour une cataracte mais ne présentant aucune autre anomalie ophtalmologique. Puis nous avons réalisé une étude métabolomique rétrospective sur cette collection biologique. Lorsque les patients sont inclus dans cette collection, les tubes de sang sont centrifugés pour recueillir le plasma mais aussi la couche des cellules sanguines dont les globules rouges sont lysés pour obtenir une fraction leucocytaire pure et quantifiée. Ces culots de leucocytes ont été extraits dans une solution de méthanol permettant de solubiliser les métabolites. Cet extrait a ensuite été analysé par spectrométrie de masse grâce à une technique ciblée permettant d'analyser plus de mille métabolites. 279 métabolites ont été considérés comme correctement dosés selon les critères de qualité du kit MxP500 XL (société Biocrates) utilisé.

L'analyse univariée a révélé 37 métabolites dont la concentration était significativement abaissée dans les leucocytes des patients atteints de glaucome par rapport aux témoins. De nombreux tests statistiques étant réalisés simultanément en métabolomique, cela entraîne un risque de surestimation de ces tests et il est en général proposé pour réduire ce risque alpha

d'appliquer une correction de type Benjamini-Hochberg. Malheureusement, aucun de nos métabolites ne demeure significatif après cette correction. Ce résultat nous incite donc à poursuivre le travail en augmentant le nombre de patients inclus pour augmenter la puissance statistique de l'étude. Mais ces premiers résultats sont tout de même en faveur de la possibilité d'une signature métabolomique dans les leucocytes sanguins des patients ce qui n'a jamais été exploré à ce jour.

Afin de conforter nos résultats avec les effectifs actuels, nous avons appliqué une approche plus puissante de machine learning, mise au point par le laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire pour explorer les signatures métabolomiques. Nous avons ainsi identifié un modèle permettant de prédire l'appartenance au groupe glaucome à partir des profils métaboliques des échantillons avec une AUC de 0,69. Cet AUC est relativement modeste mais clairement distinct d'une absence de signature pour laquelle nous aurions obtenu un AUC voisin de 0,5. Là encore, ce résultat nous incite à augmenter la puissance statistique de l'étude mais il démontre pour la première fois que les patients glaucomateux présentent un profil métabolique particulier dans leurs leucocytes sanguins.

Le diagramme de Venn présenté dans le chapitre résultats présente les métabolites, parmi les 279 analysés, qui participent le plus à cette signature métabolique leucocytaire du glaucome. Les métabolites les plus robustes sont ceux qui ont été retenus à la fois par l'analyse univariée et le machine learning. Ils sont au nombre de six, deux acides aminés (leucine et sérine), deux lysophosphatidyléthanolamines (LPE P-16:0 et LPE 18:0) et deux lysophosphatidylcholines (LPC 26:0 et LPC 17:0).

Les 31 autres métabolites identifiés par analyse univariée uniquement jouent aussi probablement un rôle mais avec moins de poids statistique puisque le machine learning ne les a pas retenus : cinq autres acides aminés (tyrosine, proline, asparagine, cystine et glutamine), l'hypoxanthine, l'acide 5-aminovalérique (5-ava), onze phosphatidylcholines (PC), deux autres

lysophosphatidylcholines (LPC), deux autres lysophosphatidyléthanamines (LPE), une lysophosphatidylinositol (LPI), une phosphatidylsérine (PS), deux phosphatidylglycérol (PG), trois sphingomyélines (SM) et deux sphingosines (SBP).

Tous ces métabolites ont été trouvés en concentration abaissée dans les leucocytes des patients atteints de glaucome par rapport à la population témoin.

De manière très intéressante, une exploration lipidomique réalisée post-mortem sur les nerfs optiques de patients glaucomateux comparés à des contrôles a révélé la baisse de concentration des lysophosphatidyléthanamines et des lysophosphatidylcholines (52). Les lysophosphatidyléthanamines sont des phosphoglycérides de la membrane cellulaire. Elles interviennent dans la signalisation cellulaire et l'activation de certaines enzymes. Les lysophosphatidylcholines sont des phospholipides de structure des membranes cellulaires. Une altération de ces deux phospholipides dans le plasma des patients a aussi été démontrée dans une large étude impliquant des cohortes américaines et britanniques (46). Nos résultats sont donc confortés par ces études et ils démontrent que cette anomalie du métabolisme phospholipidique est perceptible dans les leucocytes des patients et présente donc un caractère systémique.

Concernant les modifications de concentration des acides aminés dans le glaucome, elles ont régulièrement été montrées par les études métabolomiques dans le plasma comme cela est indiqué dans une revue récente (38). Notre étude démontre que les leucocytes des patients sont aussi l'objet de cette modification du métabolisme des acides aminés.

Au total, notre étude est donc en faveur de la présence d'une signature métabolomique dans les leucocytes des patients atteints de glaucome. Ce résultat mériterait d'être conforté par une augmentation de la taille de l'effectif étudié afin d'augmenter la puissance de l'étude. La présence dans les leucocytes d'une altération du métabolisme des phospholipides et des acides aminés caractérisant cette signature métabolomique démontre l'implication systémique

de ces métabolismes dans la physiopathologie du glaucome. Ces découvertes ouvrent la voie à l'identification de nouveaux biomarqueurs ainsi que de pistes thérapeutiques innovantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Glaucomes. par BECHETOILLE, Alain.: reliure d'éditeur. (1987) | Bouquinerie du Varis [Internet]. Disponible sur: <https://www.abebbooks.fr/Glaucomes-BECHETOILLE-Alain-Japperenard-lauteur-Paris/17045216429/bd>
2. Leçons sur l'exploration de l'oeil et en particulier sur les applications de l'ophtalmoscope Au diagnostic des maladies des yeux - broché - Eugène Follin - Achat Livre | fnac [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.fnac.com/a12097711/Eugene-Follin-Lecons-sur-l-exploration-de-l-oeil-et-en-particulier-sur-les-applications-de-l-ophtalmoscope>
3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. Br J Ophthalmol. juin 2021;105(Suppl 1):1-169.
4. Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern(®) Guidelines. Ophthalmology. janv 2016;123(1):P41-111.
5. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ. nov 2004;82(11):844-51.
6. Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. Bull World Health Organ. 1995;73(1):115-21.
7. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. mars 2006;90(3):262-7.
8. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. nov 2014;121(11):2081-90.
9. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. Br J Ophthalmol. janv 1993;77(1):17-21.

10. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. nov 1994;101(11):1851-5.
11. Friedman DS, Jampel HD, Muñoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. nov 2006;124(11):1625-30.
12. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. oct 1996;103(10):1661-9.
13. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 17 juill 1991;266(3):369-74.
14. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Mavroudis L, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. oct 2007;144(4):511-9.
15. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol*. août 1983;118(2):166-91.
16. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. oct 2006;47(10):4254-61.
17. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. oct 2011;118(10):1989-1994.e2.
18. Lee SSY, Mackey DA. Glaucoma - risk factors and current challenges in the diagnosis of a leading cause of visual impairment. *Maturitas*. sept 2022;163:15-22.
19. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert [Internet]. [cité 14 juill 2024].

Disponible sur :

https://www.emconsulte.com/em/SFO/2014/html/file_100014.html#c0003bib0071

20. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. août 1997;115(8):1031-5.
21. Osborne NN, Wood JPM, Chidlow G, Casson R, DeSantis L, Schmidt KG. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res Bull*. 15 févr 2004;62(6):525-8.
22. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients - ScienceDirect [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934303001141>
23. Quigley HA. New paradigms in the mechanisms and management of glaucoma. *Eye Lond Engl*. déc 2005;19(12):1241-8.
24. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. janv 1999;18(1):39-57.
25. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. oct 2000;41(11):3460-6.
26. Kaiser HJ, Schoetbau A, Stämpfig D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. mars 1997;123(3):320-7.
27. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. janv 2008;115(1):85-93.
28. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black

Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. août 1991;109(8):1090-5.

29. Laser Doppler Flowmetry of the Optic Nerve Head in Glaucoma - ScienceDirect [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039625799000533>

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

31. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. oct 2002;120(10):1268-79.

32. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. Ophthalmology. avr 1999;106(4):653-62.

33. Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. Ophthalmology. avr 2001;108(4):773-9.

34. Buisset A, Gohier P, Leruez S, Muller J, Amati-Bonneau P, Lenaers G, et al. Metabolomic Profiling of Aqueous Humor in Glaucoma Points to Taurine and Spermine Deficiency: Findings from the Eye-D Study. J Proteome Res. 1 mars 2019;18(3):1307-15.

35. Leruez S, Marill A, Bresson T, de Saint Martin G, Buisset A, Muller J, et al. A Metabolomics Profiling of Glaucoma Points to Mitochondrial Dysfunction, Senescence, and Polyamines Deficiency. Invest Ophthalmol Vis Sci. 4 sept 2018;59(11):4355-61.

36. Kouassi Nzoughe J, Guehlouz K, Leruez S, Gohier P, Bocca C, Muller J, et al. A Data Mining Metabolomics Exploration of Glaucoma. Metabolites. 28 janv 2020;10(2):49.

37. Kouassi Nzougnet J, Chao de la Barca JM, Guehlouz K, Leruez S, Coulbault L, Allouche S, et al. Nicotinamide Deficiency in Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 3 juin 2019;60(7):2509-14.
38. Wang Y, Hou XW, Liang G, Pan CW. Metabolomics in Glaucoma: A Systematic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 3 mai 2021;62(6):9.
39. Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol*. 1997;42(1):71-82.
40. Koss MC. Functional role of nitric oxide in regulation of ocular blood flow. *Eur J Pharmacol*. 18 juin 1999;374(2):161-74.
41. Moura AP, Grings M, Marcowich GF, Bumbel AP, Parmeggiani B, de Moura Alvorcem L, et al. Evidence that glycine induces lipid peroxidation and decreases glutathione concentrations in rat cerebellum. *Mol Cell Biochem*. oct 2014;395(1-2):125-34.
42. Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. Polyamines in aging and disease. *Aging*. août 2011;3(8):716-32.
43. Mohlin C, Sandholm K, Kvanta A, Ekdahl KN, Johansson K. A model to study complement involvement in experimental retinal degeneration. *Ups J Med Sci*. mars 2018;123(1):28-42.
44. Said HM. Biotin: biochemical, physiological and clinical aspects. *Subcell Biochem*. 2012;56:1-19.
45. Ochoa-Ruiz E, Díaz-Ruiz R, Hernández-Vázquez A de J, Ibarra-González I, Ortiz-Plata A, Rembao D, et al. Biotin deprivation impairs mitochondrial structure and function and has implications for inherited metabolic disorders. *Mol Genet Metab*. nov 2015;116(3):204-14.
46. Zeleznik OA, Kang JH, Lasky-Su J, Eliassen AH, Frueh L, Clish CB, et al. Plasma metabolite profile for primary open-angle glaucoma in three US cohorts and the UK Biobank. *Nat Commun*. 19 mai 2023;14(1):2860.
47. Jadeja RN, Thounaojam MC, Bartoli M, Martin PM. Implications of NAD⁺ Metabolism in

- the Aging Retina and Retinal Degeneration. *Oxid Med Cell Longev*. 9 mai 2020;2020:2692794.
48. Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, Cochran KE, Philip VM, Porciatti V, et al. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*. 17 févr 2017;355(6326):756-60.
49. John SW. Nutrition metabolism and glaucoma, lessons from mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 13 juill 2018;59(9):5348.
50. Hui F, Tang J, Williams PA, McGuinness MB, Hadoux X, Casson RJ, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clin Experiment Ophthalmol*. sept 2020;48(7):903-14.
51. De Moraes CG, John SWM, Williams PA, Blumberg DM, Cioffi GA, Liebmann JM. Nicotinamide and Pyruvate for Neuroenhancement in Open-Angle Glaucoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 1 janv 2022;140(1):11-8.
52. Milbeck SM, Bhattacharya SK Alteration in Lysophospholipids and Converting Enzymes in Glaucomatous Optic Nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Jun 3;61(6):60.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: analyse des voies métaboliques dans le plasma de patients GPAO d'après Wang et al (38).	8
Figure 2 : analyse des voies métaboliques dans le sérum de patients GPAO d'après Wang et al (38).	9
Figure 3: analyse des voies métaboliques dans l'humeur aqueuse de patients GPAO d'après Wang et al (38).	10
Figure 4 : analyse des voies métaboliques dans les larmes de patients GPAO d'après Wang et al (38).	10
Figure 5 : Présentation sous la forme d'un volcano-plot des métabolites dont la concentration est significativement modifiée dans les leucocytes de patients glaucomateux par rapport aux témoins. Les métabolites situés sur la gauche de la médiane sont en concentration diminuée dans le glaucome.....	21
Figure 6 : Présentation sous la forme d'une heat-map des métabolites (chaque ligne correspond aux différentes concentrations chez les individus pour un même métabolite) dont la concentration est significativement modifiée dans les leucocytes de patients glaucomateux (colonnes de gauche) par rapport aux témoins (colonnes de droite).....	22
Figure 7 : Analyse en composante principale (ACP) montrant la présence de six outliers qui ont été retirés pour la suite des analyses.	23
Figure 8 : Courbe ROC-AUC obtenue grâce à un modèle de machine learning permettant de prédire l'appartenance au groupe glaucome sur la base des profils métabolomiques.	24
Figure 9 : Diagramme de Venn présentant les métabolites dont la concentration est significativement modifiée en analyse univariée dans les leucocytes de glaucome par rapport aux témoins et ceux contribuant le plus au modèle prédictif de machine learning.	26

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principales caractéristiques des études inclues dans la revue de Wang et al (38).	6
Tableau II : Principales analyses métabolomiques réalisées chez les patients GPAO d'après Wang et al (38).	7
Tableau III : Caractéristiques démographiques et comorbidités des patients glaucomateux versus les témoins.	15
Tableau IV : Caractéristiques de l'examen ophtalmologique des patients glaucomateux versus les témoins.	16
Tableau V : Présentation des métabolites significativement modifiés dans les leucocytes de patients glaucomateux par rapport au groupe témoin.	20
Tableau VI : Métabolites les plus contributifs au modèle de machine learning.	25

SERMENT D'HIPPOCRATE
I. INTRODUCTION	1
1.1. Le glaucome primitif à angle ouvert.....	1
1.1.1. Définition	1
1.1.2. Épidémiologie	2
1.1.3. Physiopathologie	3
1.1.4. Traitement	4
1.2. Revue de la littérature : métabolomique et GPAO	6
1.2.1. Métabolites	7
1.2.2. Voies métaboliques	8
1.2.3. Rôle particulier du nicotinamide	11
1.3. Question posée	12
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES	14
2.1. Population étudiée.....	14
2.2. Méthode de l'analyse métabolomique	16
3. RÉSULTATS	19
4. DISCUSSION ET CONCLUSION	27
BIBLIOGRAPHIE	31
LISTE DES FIGURES.....	37
LISTE DES TABLEAUX	38
ANNEXE.....	I

ANNEXE

MxP® Quant 500 XL kit – List of metabolites

Unraveling the complexity of disease

The MxP® Quant 500 XL offers the largest combination of lipids and small molecules for targeted metabolic profiling in a single kit. Powered by biocrates' standardized, quality-controlled, and reproducible metabolomics technology, the ready-to-use kit covers more than 1,000 metabolites from various biochemical classes. With more than 400 quantifiable metabolism indicators, covering hundreds of metabolic pathways, researchers will be equipped with the right solution for a more comprehensive understanding of health and disease.

Analyte class (number of metabolites)		Analytical method
Small molecules (107)	Alkaloids (1)	LC-MS/MS
	Amine oxides (1)	
	Amino acids (20)	
	Amino acid related (30)	
	Bile acids (14)	
	Biogenic amines (9)	
	Carboxylic acids (7)	
	Cresols (1)	
	Fatty acids – Free/non-covalently bound (12)	
	Hormones and related (4)	
	Indoles and derivatives (4)	
	Nucleobases and related (2)	
	Vitamins and cofactors (1)	
	Carbohydrates and related (1)	
Lipids (912)	Acylcarnitines (40)	FIA-MS/MS
	Lysophosphatidic acids (8)	
	Phosphatidic acids (41)	
	Lysophosphatidylcholines (12)	
	Phosphatidylcholines (78)	
	Lysophosphatidylethanolamines (43)	
	Phosphatidylethanolamines (95)	
	Lysophosphatidylglycerols (10)	
	Phosphatidylglycerols (64)	
	Lysophosphatidylinositols (16)	
	Phosphatidylinositols (53)	
	Lysophosphatidylserines (12)	
	Phosphatidylserines (18)	
	Sphinganine and sphingosines (8)	
	Sphinganine and sphingosine phosphates (8)	
	Sphingomyelins (15)	
	Ceramides (29)	
	Dihydroceramides (8)	
	Hexosylceramides (19)	
	Dihexosylceramides (9)	
	Trihexosylceramides (6)	
	Cholesteryl esters (22)	
	Monoglycerides (12)	
	Diglycerides (44)	
	Triglycerides (242)	

Alkaloids (1)

Trigonelline	Trigonelline		
--------------	--------------	--	--

Amine oxides (1)

TMAO	Trimethylamine N-oxide		
------	------------------------	--	--

Amino acids (20)

Ala	Alanine	Leu	Leucine
Arg	Arginine	Lys	Lysine
Asn	Asparagine	Met	Methionine
Asp	Aspartate	Phe	Phenylalanine
Cys	Cysteine	Pro	Proline
Glu	Glutamate	Ser	Serine
Gln	Glutamine	Thr	Threonine
Gly	Glycine	Trp	Tryptophan
His	Histidine	Tyr	Tyrosine
Ile	Isoleucine	Val	Valine

Amino acid related (30)

alpha-AAA	α -Aminoadipic acid	c4-OH-Pro	<i>cis</i> -4-Hydroxyproline
AABA	α -Aminobutyric acid	t4-OH-Pro	<i>trans</i> -4-Hydroxyproline
Ac-Orn	Acetylornithine	Kynurenine	Kynurenine
ADMA	Asymmetric dimethylarginine	Met-SO	Methionine sulfoxide
Anserine	Anserine	1-Met-His	1-Methylhistidine
5-AVA	5-Aminovaleric acid	3-Met-His	3-Methylhistidine
BABA	β -Aminobutyric acid	Nitro-Tyr	Nitrotyrosine
Betaine	Betaine	Orn	Ornithine
Carnosine	Carnosine	PAG	Phenylacetyl glycine
Cit	Citrulline	PheAlaBetaine	Phenylalanine betaine
Creatinine	Creatinine	ProBetaine	Proline betaine
Cystine	Cystine	Sarcosine	Sarcosine
DOPA	Dihydroxyphenylalanine	SDMA	Symmetric dimethylarginine
HArg	Homoarginine	Taurine	Taurine
HCys	Homocysteine	TrpBetaine	Tryptophan betaine

Bile acids (14)			
CA	Cholic acid	GLCAS	Glycolithocholic acid sulfate
CDCA	Chenodeoxycholic acid	GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid
DCA	Deoxycholic acid	TCA	Taurocholic acid
GCA	Glycocholic acid	TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid
GDCA	Glycodeoxycholic acid	TDCA	Taurodeoxycholic acid
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid	TLCA	Taurolithocholic acid
GLCA	Glycolithocholic acid	TMCA	Tauromurocholic acid

Biogenic amines (9)			
beta-Ala	β -Alanine	Putrescine	Putrescine
GABA	γ -Aminobutyric acid	Serotonin	Serotonin
Dopamine	Dopamine	Spermidine	Spermidine
Histamine	Histamine	Spermine	Spermine
PEA	Phenylethylamine		

Carbohydrates and related (1)			
Hexose	Hexoses (including glucose)		

Carboxylic acids (7)			
AconAcid	Aconitic acid	OH-GlutAcid	3-Hydroxyglutaric acid
DiCA(12:0)	Dodecanedioic acid	Lac	Lactic acid
DiCA(14:0)	Tetradecanedioic acid	Suc	Succinic acid
HipAcid	Hippuric acid		

Cresols (1)			
<i>p</i> -Cresol-SO4	<i>p</i> -Cresol sulfate		

Fatty acids – Free/non-covalently bound (12)			
FA 12:0	Lauric acid	FA 20:1	Eicosenoic acid
FA 14:0	Myristic acid	FA 20:2	Eicosadienoic acid
FA 16:0	Palmitic acid	FA 20:3	Eicosatrienoic acid
FA 18:0	Stearic acid	FA 20:4	Arachidonic acid (AA; ω 6)
FA 18:1	Octadecenoic acid	FA 20:5	Eicosapentaenoic acid (EPA; ω 3)
FA 18:2	Octadecadienoic acid	FA 22:6	Docosahexaenoic acid (DHA; ω 3)

Hormones and related (4)			
AbsAcid	Absciscic acid	Cortisone	Cortisone
Cortisol	Cortisol	DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfate

Indoles and derivatives (4)			
Indole	Indole	3-IPA	3-Indolepropionic acid
3-IAA	3-Indoleacetic acid	Ind-SO4	Indoxyl sulfate

Nucleobases and related (2)			
Hypoxanthine	Hypoxanthine	Xanthine	Xanthine

Vitamins and cofactors (1)			
Choline	Choline		

Acylcarnitines (40)			
C0	Carnitine	C10:1	Decenoylcarnitine
C2	Acetylcarnitine	C10:2	Decadienoylcarnitine
C3	Propionylcarnitine	C12	Dodecanoylcarnitine
C3-DC (C4-OH)	Malonylcarnitine (Hydroxybutyrylcarnitine)	C12-DC	Dodecanedioylcarnitine
C3-OH	Hydroxypropionylcarnitine	C12:1	Dodecenoylcarnitine
C3:1	Propenoylcarnitine	C14	Tetradecanoylcarnitine
C4	Butyrylcarnitine	C14:1	Tetradecenoylcarnitine
C4:1	Butenylcarnitine	C14:1-OH	Hydroxytetradecenoylcarnitine
C5	Valeryl carnitine	C14:2	Tetradecadienoylcarnitine
C5-DC (C6-OH)	Glutaryl carnitine (Hydroxyhexanoylcarnitine)	C14:2-OH	Hydroxytetradecadienoyl-carnitine
C5-M-DC	Methylglutaryl carnitine	C16	Hexadecanoylcarnitine
C5-OH (C3-DC-M)	Hydroxyvaleryl carnitine (Methylmalonylcarnitine)	C16-OH	Hydroxyhexadecanoylcarnitine
C5:1	Tiglylcarnitine	C16:1	Hexadecenoylcarnitine
C5:1-DC	Glutaconyl carnitine	C16:1-OH	Hydroxyhexadecenoylcarnitine
C6 (C4:1-DC)	Hexanoylcarnitine (Fumaryl carnitine)	C16:2	Hexadecadienoylcarnitine
C6:1	Hexenoylcarnitine	C16:2-OH	Hydroxyhexadecadienoyl-carnitine
C7-DC	Pimeloylcarnitine	C18	Octadecanoylcarnitine
C8	Octanoylcarnitine	C18:1	Octadecenoylcarnitine
C9	Nonaylcarnitine	C18:1-OH	Hydroxyoctadecenoylcarnitine
C10	Decanoylcarnitine	C18:2	Octadecadienylcarnitine

Lysophosphatidic acids (8)			
LPA 14:0	LPA 15:0	LPA 18:1	LPA 22:3
LPA 14:1	LPA 16:0	LPA 18:2	LPA 22:4

Phosphatidic acids (41)			
PA 14:0_14:1	PA 17:0_18:3	PA 18:1_20:0	PA 18:2_20:1
PA 16:0_18:1	PA 17:1_18:1	PA 18:1_20:1	PA 18:2_20:2
PA 16:0_18:2	PA 17:1_18:2	PA 18:1_20:2	PA 18:2_22:0
PA 16:0_18:3	PA 17:2_18:1	PA 18:1_20:3	PA 18:2_22:1
PA 16:0_19:2	PA 18:0_18:1	PA 18:1_22:0	PA 18:2_22:3
PA 16:1_18:1	PA 18:0_18:2	PA 18:1_22:1	PA 18:2_22:4
PA 16:1_18:2	PA 18:0_18:3	PA 18:1_22:2	PA 18:3_18:3
PA 16:1_22:0	PA 18:1_18:1	PA 18:1_22:3	PA 20:0_20:4
PA 16:2_18:1	PA 18:1_18:2	PA 18:2_18:2	
PA 17:0_18:1	PA 18:1_18:3	PA 18:2_18:3	
PA 17:0_18:2	PA 18:1_18:4	PA 18:2_20:0	

Lysophosphatidylcholines (12)			
LPC 14:0	LPC 17:0	LPC 18:2	LPC 24:0
LPC 16:0	LPC 18:0	LPC 20:3	LPC 26:0
LPC 16:1	LPC 18:1	LPC 20:4	LPC 26:1

Phosphatidylcholines (78)			
PC 24:0	PC 38:0	PC O-30:0	PC O-38:5
PC 26:0	PC 38:1	PC O-30:1	PC O-38:6
PC 28:1	PC 38:3	PC O-30:2	PC O-40:1
PC 30:0	PC 38:4	PC O-32:1	PC O-40:2
PC 30:2 ¹	PC 38:5	PC O-32:2	PC O-40:3
PC 32:0	PC 38:6	PC O-34:0	PC O-40:4
PC 32:1	PC 40:1	PC O-34:1	PC O-40:5
PC 32:2	PC 40:2	PC O-34:2	PC O-40:6
PC 32:3	PC 40:3	PC O-34:3	PC O-42:0
PC 34:1	PC 40:4	PC O-36:0	PC O-42:1
PC 34:2	PC 40:5	PC O-36:1	PC O-42:2
PC 34:3	PC 40:6	PC O-36:2	PC O-42:3
PC 34:4	PC 42:0	PC O-36:3	PC O-42:4
PC 36:0	PC 42:1	PC O-36:4	PC O-42:5
PC 36:1	PC 42:2	PC O-36:5	PC O-44:3
PC 36:2	PC 42:4	PC O-38:0	PC O-44:4
PC 36:3	PC 42:5	PC O-38:1	PC O-44:5
PC 36:4	PC 42:6	PC O-38:2	PC O-44:6
PC 36:5	PC O-28:0	PC O-38:3	
PC 36:6	PC O-28:1	PC O-38:4	

¹ SCIEX and Agilent only

Lysophosphatidylethanolamines (43)			
LPE 12:0	LPE 18:3	LPE 22:1	LPE P-18:2
LPE 14:0	LPE 19:0	LPE 22:4	LPE P-20:0
LPE 14:1	LPE 19:1	LPE 22:5	LPE P-20:1
LPE 15:0	LPE 19:2	LPE 22:6	LPE P-20:4
LPE 16:0	LPE 20:0	LPE 24:0	LPE P-20:5
LPE 16:1	LPE 20:1	LPE P-14:0	LPE P-22:0
LPE 17:0	LPE 20:2	LPE P-15:0	LPE P-22:1
LPE 17:1	LPE 20:3	LPE P-16:0	LPE P-22:4
LPE 18:0	LPE 20:4	LPE P-17:0	LPE P-22:5
LPE 18:1	LPE 20:5	LPE P-18:0	LPE P-22:6
LPE 18:2	LPE 22:0	LPE P-18:1	

Phosphatidylethanolamines (95)			
PE 20:0	PE 36:4	PE P-16:0/14:0	PE P-18:0/20:3
PE 28:0	PE 36:5	PE P-16:0/15:0	PE P-18:0/20:4
PE 28:1	PE 36:6	PE P-16:0/16:0	PE P-18:0/20:5
PE 30:0	PE 38:0	PE P-16:0/16:1	PE P-18:0/22:1
PE 30:1	PE 38:1	PE P-16:0/18:1	PE P-18:0/22:2
PE 31:0	PE 38:2	PE P-16:0/18:2	PE P-18:0/22:3
PE 32:0	PE 38:3	PE P-16:0/18:3	PE P-18:0/22:4
PE 32:1	PE 38:4	PE P-16:0/20:3	PE P-18:0/22:5
PE 32:2	PE 38:5	PE P-16:0/20:4	PE P-18:0/22:6
PE 33:0	PE 38:6	PE P-16:0/20:5	PE P-18:1/18:1
PE 33:1	PE 38:7	PE P-16:0/22:4	PE P-18:1/18:2
PE 33:2	PE 40:1	PE P-16:0/22:5	PE P-18:1/20:4
PE 34:0	PE 40:3	PE P-16:0/22:6	PE P-18:1/20:5
PE 34:1	PE 40:4	PE P-18:0/14:0	PE P-18:1/22:6
PE 34:2	PE 40:5	PE P-18:0/16:0	PE P-20:0/14:0
PE 34:3	PE 40:6	PE P-18:0/16:1	PE P-20:0/16:0
PE 34:4	PE 40:7	PE P-18:0/17:1	PE P-20:0/16:1
PE 35:1	PE 40:8	PE P-18:0/18:0	PE P-20:0/17:1
PE 35:2	PE 42:7	PE P-18:0/18:1	PE P-20:0/18:1
PE 35:3	PE 42:8	PE P-18:0/18:2	PE P-20:0/18:2
PE 36:0	PE 44:11	PE P-18:0/18:3	PE P-20:0/20:0
PE 36:1	PE 44:12	PE P-18:0/19:1	PE P-20:0/20:4
PE 36:2	PE 44:6	PE P-18:0/20:1	PE P-20:0/20:5
PE 36:3	PE 44:7	PE P-18:0/20:2	

Lysophosphatidylglycerols (10)			
LPG 14:0	LPG 16:1	LPG 18:0	LPG 20:1
LPG 14:1	LPG 17:0	LPG 18:1	
LPG 16:0	LPG 17:1	LPG 18:2	

Phosphatidylglycerols (64)			
PG 14:0_16:0	PG 16:1_18:2	PG 18:1_20:0	PG 18:2_20:2
PG 15:0_18:1	PG 16:1_20:4	PG 18:1_20:1	PG 18:2_20:3
PG 16:0_16:0	PG 16:1_22:1	PG 18:1_20:2	PG 18:2_20:4
PG 16:0_16:1	PG 16:2_18:1	PG 18:1_20:3	PG 18:2_20:5
PG 16:0_18:1	PG 16:2_18:2	PG 18:1_20:4	PG 18:2_22:0
PG 16:0_18:2	PG 16:3_18:1	PG 18:1_20:5	PG 18:2_22:1
PG 16:0_18:3	PG 17:0_18:1	PG 18:1_22:0	PG 18:2_22:3
PG 16:0_19:1	PG 17:0_18:2	PG 18:1_22:1	PG 18:2_22:4
PG 16:0_20:3	PG 17:1_18:1	PG 18:1_22:2	PG 20:3_20:4
PG 16:0_20:4	PG 18:0_18:1	PG 18:1_22:3	PG 20:4_20:4
PG 16:0_20:5	PG 18:0_18:2	PG 18:1_22:4	PG 20:4_22:1
PG 16:0_22:1	PG 18:0_18:3	PG 18:1_22:5	PG 20:4_22:3
PG 16:0_22:2	PG 18:0_22:1	PG 18:2_18:2	PG 20:4_22:4
PG 16:1_16:1	PG 18:1_18:1	PG 18:2_18:3	PG 22:4_22:6
PG 16:1_18:0	PG 18:1_18:2	PG 18:2_18:4	PG 22:5_22:6
PG 16:1_18:1	PG 18:1_18:3	PG 18:2_20:0	PG 22:6_22:6

Lysophosphatidylinositols (16)			
LPI 14:0	LPI 16:1	LPI 18:1	LPI 20:1
LPI 14:1	LPI 17:0	LPI 18:2	LPI 20:4
LPI 15:0	LPI 17:1	LPI 18:3	LPI 22:0
LPI 16:0	LPI 18:0	LPI 19:0	LPI 22:1

Phosphatidylinositols (53)			
PI 14:0_18:1	PI 16:0_22:1	PI 18:0_22:0	PI 18:1_22:4
PI 14:0_18:2	PI 16:1_18:0	PI 18:1_18:1	PI 18:1_22:5
PI 15:0_16:0	PI 16:1_18:1	PI 18:1_18:2	PI 18:1_22:6
PI 15:1_16:0	PI 16:1_18:2	PI 18:1_18:3	PI 18:2_18:3
PI 16:0_16:0	PI 17:0_18:1	PI 18:1_20:0	PI 18:2_20:0
PI 16:0_17:0	PI 17:1_18:1	PI 18:1_20:1	PI 18:2_20:1
PI 16:0_17:1	PI 17:1_18:2	PI 18:1_20:2	PI 18:2_20:4
PI 16:0_17:2	PI 18:0_18:0	PI 18:1_20:3	PI 18:2_20:5
PI 16:0_18:1	PI 18:0_18:1	PI 18:1_20:4	PI 18:2_22:0
PI 16:0_18:2	PI 18:0_18:2	PI 18:1_20:5	PI 18:2_22:1
PI 16:0_18:3	PI 18:0_18:3	PI 18:1_22:0	PI 18:2_22:6
PI 16:0_20:0	PI 18:0_20:0	PI 18:1_22:1	
PI 16:0_20:3	PI 18:0_20:3	PI 18:1_22:2	
PI 16:0_20:4	PI 18:0_20:4	PI 18:1_22:3	

Lysophosphatidylserines (12)			
LPS 16:0	LPS 18:1	LPS 20:0	LPS 20:5
LPS 16:1	LPS 18:2	LPS 20:1	LPS 22:0
LPS 18:0	LPS 18:3	LPS 20:4	LPS 22:6

Phosphatidylserines (18)			
PS 30:0	PS 36:2	PS 38:5	PS 40:6
PS 32:0	PS 36:3	PS 38:6	PS 40:7
PS 34:1	PS 36:4	PS 38:7	PS 40:8
PS 34:2	PS 36:5	PS 40:4	
PS 36:1	PS 38:4	PS 40:5	

Sphinganine and sphingosines (8)			
SPB d14:0	SPB d16:0	SPB d17:0	SPB d18:0
SPB d14:1	SPB d16:1	SPB d17:1	SPB d18:1

Sphinganine and sphingosine phosphates (8)			
SPBP d14:0	SPBP d16:0	SPBP d17:0	SPBP d18:0
SPBP d14:1	SPBP d16:1	SPBP d17:1	SPBP d18:1

Sphingomyelins (15)			
SM 33:1	SM 36:1	SM 41:1	SM 43:1
SM 34:1	SM 36:2	SM 41:2	SM 44:1
SM 34:2	SM 38:3	SM 42:1	SM 44:2
SM 35:1	SM 40:4 ¹	SM 42:2	

Ceramides (29)			
Cer d16:1/18:0	Cer d18:1/18:0	Cer d18:1/25:0	Cer d18:2/22:0
Cer d16:1/20:0	Cer d18:1/18:1	Cer d18:1/26:0	Cer d18:2/23:0
Cer d16:1/22:0	Cer d18:1/20:0-OH	Cer d18:1/26:1 ²	Cer d18:2/24:0
Cer d16:1/23:0	Cer d18:1/20:0	Cer d18:2/14:0	Cer d18:2/24:1
Cer d16:1/24:0	Cer d18:1/22:0	Cer d18:2/16:0	CerP d18:1/16:0
Cer d18:1/14:0	Cer d18:1/23:0	Cer d18:2/18:0	
Cer d18:1/16:0	Cer d18:1/24:0	Cer d18:2/18:1	
Cer d18:1/18:0-OH	Cer d18:1/24:1	Cer d18:2/20:0	

Dihydroceramides (8)			
Cer d18:0/18:0-OH	Cer d18:0/20:0	Cer d18:0/24:0	Cer d18:0/26:1-OH
Cer d18:0/18:0	Cer d18:0/22:0	Cer d18:0/24:1	Cer d18:0/26:1

¹ SCIEX and Agilent only

² SCIEX, Agilent, and Waters Xevo® TQ-XS only

Hexosylceramides (19)			
Hex-Cer d16:1/20:0 ³	Hex-Cer d18:1/18:0	Hex-Cer d18:1/24:0	Hex-Cer d18:2/18:0
Hex-Cer d16:1/22:0	Hex-Cer d18:1/18:1	Hex-Cer d18:1/24:1	Hex-Cer d18:2/20:0
Hex-Cer d16:1/24:0	Hex-Cer d18:1/20:0	Hex-Cer d18:1/26:0	Hex-Cer d18:2/22:0
Hex-Cer d18:1/14:0	Hex-Cer d18:1/22:0	Hex-Cer d18:1/26:1	Hex-Cer d18:2/23:0
Hex-Cer d18:1/16:0	Hex-Cer d18:1/23:0	Hex-Cer d18:2/16:0	Hex-Cer d18:2/24:0

Dihexosylceramides (9)			
Hex2Cer d18:1/14:0	Hex2Cer d18:1/20:0	Hex2Cer d18:1/24:1	
Hex2Cer d18:1/16:0	Hex2Cer d18:1/22:0	Hex2Cer d18:1/26:0	
Hex2Cer d18:1/18:0	Hex2Cer d18:1/24:0	Hex2Cer d18:1/26:1	

Trihexosylceramides (6)			
Hex3Cer d18:1/16:0	Hex3Cer d18:1/20:0	Hex3Cer d18:1/24:1	
Hex3Cer d18:1/18:0	Hex3Cer d18:1/22:0	Hex3Cer d18:1/26:1	

Cholesteryl esters (22)			
CE 14:0	CE 17:0	CE 20:0	CE 22:1
CE 14:1	CE 17:1	CE 20:1	CE 22:2
CE 15:0	CE 18:0	CE 20:3	CE 22:5
CE 15:1	CE 18:1	CE 20:4	CE 22:6
CE 16:0	CE 18:2	CE 20:5	
CE 16:1	CE 18:3	CE 22:0	

Monoglycerides (12)			
MG 16:1	MG 18:3	MG 20:4	MG 22:2
MG 18:1	MG 20:1	MG 20:5	MG 22:4
MG 18:2	MG 20:3	MG 22:1	MG 22:6

Diglycerides (44)			
DG 14:0_14:0	DG 16:0_20:4	DG 18:1_18:4	DG 18:2_20:4
DG 14:0_18:1	DG 16:1_18:0	DG 18:1_20:0	DG 18:3_18:3
DG 14:0_18:2	DG 16:1_18:1	DG 18:1_20:1	DG 18:3_20:2
DG 14:0_20:0	DG 16:1_18:2	DG 18:1_20:2	DG 21:0_22:6
DG 14:1_18:1	DG 16:1_20:0	DG 18:1_20:3	DG 22:1_22:2
DG 14:1_20:2	DG 17:0_17:1	DG 18:1_20:4	DG O-14:0_18:2
DG 16:0_16:0	DG 17:0_18:1	DG 18:1_22:5	DG O-16:0_18:1 ²
DG 16:0_16:1	DG 18:0_20:0	DG 18:1_22:6	DG O-16:0_20:4 ¹
DG 16:0_18:1	DG 18:0_20:4	DG 18:2_18:2	DG O-18:2_18:2 ⁴
DG 16:0_18:2	DG 18:1_18:1	DG 18:2_18:3	
DG 16:0_20:0	DG 18:1_18:2	DG 18:2_18:4	
DG 16:0_20:3	DG 18:1_18:3	DG 18:2_20:0	

¹ SCIEX and Agilent only

² SCIEX, Agilent, and Waters Xevo® TQ-XS only

³ Waters Xevo® TQ-XS only

⁴ Waters only



Triglycerides (242)			
TG 14:0_32:2	TG 16:0_40:6	TG 18:0_30:0	TG 18:2_30:0
TG 14:0_34:0	TG 16:0_40:7	TG 18:0_30:1	TG 18:2_30:1
TG 14:0_34:1	TG 16:0_40:8	TG 18:0_32:0	TG 18:2_31:0
TG 14:0_34:2	TG 16:1_28:0	TG 18:0_32:1	TG 18:2_32:0
TG 14:0_34:3	TG 16:1_30:1	TG 18:0_32:2	TG 18:2_32:1
TG 14:0_35:1	TG 16:1_32:0	TG 18:0_34:2	TG 18:2_32:2
TG 14:0_35:2	TG 16:1_32:1	TG 18:0_34:3	TG 18:2_33:0
TG 14:0_36:1	TG 16:1_32:2	TG 18:0_36:1	TG 18:2_33:1
TG 14:0_36:2	TG 16:1_33:1	TG 18:0_36:2	TG 18:2_33:2
TG 14:0_36:3	TG 16:1_34:0	TG 18:0_36:3	TG 18:2_34:0
TG 14:0_36:4	TG 16:1_34:1	TG 18:0_36:4	TG 18:2_34:1
TG 14:0_38:4	TG 16:1_34:2	TG 18:0_36:5	TG 18:2_34:2
TG 14:0_38:5	TG 16:1_34:3	TG 18:0_38:6	TG 18:2_34:3
TG 14:0_39:3 ¹	TG 16:1_36:1	TG 18:0_38:7	TG 18:2_34:4
TG 14:0_40:5 ⁴	TG 16:1_36:2	TG 18:1_26:0	TG 18:2_35:1
TG 16:0_28:1	TG 16:1_36:3	TG 18:1_28:1	TG 18:2_35:2
TG 16:0_28:2	TG 16:1_36:4	TG 18:1_30:0	TG 18:2_35:3
TG 16:0_30:2	TG 16:1_36:5	TG 18:1_30:1	TG 18:2_36:0
TG 16:0_32:0	TG 16:1_38:3	TG 18:1_30:2	TG 18:2_36:1
TG 16:0_32:1	TG 16:1_38:4	TG 18:1_31:0	TG 18:2_36:2
TG 16:0_32:2	TG 16:1_38:5	TG 18:1_32:0	TG 18:2_36:3
TG 16:0_32:3	TG 17:0_32:1	TG 18:1_32:1	TG 18:2_36:4
TG 16:0_33:1	TG 17:0_34:1	TG 18:1_32:2	TG 18:2_36:5
TG 16:0_33:2	TG 17:0_34:2	TG 18:1_32:3	TG 18:2_38:4
TG 16:0_34:0	TG 17:0_34:3	TG 18:1_33:0	TG 18:2_38:5
TG 16:0_34:1	TG 17:0_36:3	TG 18:1_33:1	TG 18:2_38:6
TG 16:0_34:2	TG 17:0_36:4	TG 18:1_33:2	TG 18:3_30:0
TG 16:0_34:3	TG 17:1_32:1	TG 18:1_33:3	TG 18:3_32:0
TG 16:0_34:4	TG 17:1_34:1	TG 18:1_34:1	TG 18:3_32:1
TG 16:0_35:1	TG 17:1_34:2	TG 18:1_34:2	TG 18:3_33:2
TG 16:0_35:2	TG 17:1_34:3	TG 18:1_34:3	TG 18:3_34:0
TG 16:0_35:3	TG 17:1_36:3	TG 18:1_34:4	TG 18:3_34:1
TG 16:0_36:2	TG 17:1_36:4	TG 18:1_35:2	TG 18:3_34:2
TG 16:0_36:3	TG 17:1_36:5	TG 18:1_35:3	TG 18:3_34:3
TG 16:0_36:4	TG 17:1_38:5	TG 18:1_36:0	TG 18:3_35:2
TG 16:0_36:5	TG 17:1_38:6	TG 18:1_36:1	TG 18:3_36:1
TG 16:0_36:6	TG 17:1_38:7	TG 18:1_36:2	TG 18:3_36:2
TG 16:0_37:3	TG 17:2_34:2	TG 18:1_36:3	TG 18:3_36:3
TG 16:0_38:1	TG 17:2_34:3	TG 18:1_36:4	TG 18:3_36:4
TG 16:0_38:2	TG 17:2_36:2	TG 18:1_36:5	TG 18:3_38:5
TG 16:0_38:3	TG 17:2_36:3	TG 18:1_36:6	TG 18:3_38:6
TG 16:0_38:4	TG 17:2_36:4	TG 18:1_38:5	TG 20:0_32:3
TG 16:0_38:5	TG 17:2_38:5	TG 18:1_38:6	TG 20:0_32:4
TG 16:0_38:6	TG 17:2_38:6	TG 18:1_38:7	TG 20:0_34:1
TG 16:0_38:7	TG 17:2_38:7	TG 18:2_28:0	TG 20:1_24:3

¹ SCIEX and Agilent only

⁴ Waters only

Triglycerides (continued)			
TG 20:1_26:1	TG 20:2_34:4	TG 20:4_33:2	TG 22:1_32:5
TG 20:1_30:1	TG 20:2_36:5	TG 20:4_34:0	TG 22:2_32:4
TG 20:1_31:0 ¹	TG 20:3_32:0	TG 20:4_34:1	TG 22:3_30:2
TG 20:1_32:0 ⁴	TG 20:3_32:1	TG 20:4_34:2	TG 22:4_32:0
TG 20:1_32:1	TG 20:3_32:2	TG 20:4_34:3	TG 22:4_32:2
TG 20:1_32:2	TG 20:3_34:0	TG 20:4_35:3	TG 22:4_34:2
TG 20:1_32:3	TG 20:3_34:1	TG 20:4_36:2	TG 22:5_32:0
TG 20:1_34:0	TG 20:3_34:2	TG 20:4_36:3	TG 22:5_32:1
TG 20:1_34:1	TG 20:3_34:3	TG 20:4_36:4	TG 22:5_34:1
TG 20:1_34:2	TG 20:3_36:3	TG 20:4_36:5	TG 22:5_34:2
TG 20:1_34:3	TG 20:3_36:4	TG 20:5_34:0	TG 22:5_34:3
TG 20:2_32:0	TG 20:3_36:5	TG 20:5_34:1	TG 22:6_32:0
TG 20:2_32:1	TG 20:4_30:0	TG 20:5_34:2	TG 22:6_32:1
TG 20:2_34:1	TG 20:4_32:0	TG 20:5_36:2	TG 22:6_34:1
TG 20:2_34:2	TG 20:4_32:1	TG 20:5_36:3	TG 22:6_34:2
TG 20:2_34:3	TG 20:4_32:2	TG 22:0_32:4	TG 22:6_34:3

¹ SCIEX and Agilent only

⁴ Waters only

Recherche d'une signature métabolomique dans les cellules sanguines de patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert

RÉSUMÉ

Introduction : Le glaucome représente l'une des principales causes de cécité à l'échelle mondiale, constituant un enjeu sociétal majeur. La forme la plus répandue de cette maladie est le glaucome primitif à angle ouvert dont la physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée. Des études, dont plusieurs réalisées au CHU d'Angers, ont montré des profils métaboliques spécifiques dans divers échantillons biologiques de patients glaucomateux. L'objectif de ce travail était de rechercher une signature métabolomique dans les leucocytes des patients glaucomateux, pouvant offrir des informations physiopathologiques distinctes de celles des liquides biologiques, en raison du contexte cellulaire spécifique.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les échantillons sanguins de patients inclus au sein d'une collection biologique par le service d'Ophtalmologie du CHU d'Angers. Le métabolome des leucocytes de 40 patients glaucomateux a été comparé à celui de 39 témoins indemnes de toute pathologie oculaire hormis leur cataracte opérée.

Résultats : L'analyse univariée a montré une diminution significative de 37 métabolites dans les leucocytes des patients atteints de glaucome, mais aucun n'est resté significatif après correction statistique de type Benjamini-Hochberg. De plus, grâce à une méthode de machine learning développée par le laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire, nous avons pu identifier un modèle prédisant l'appartenance au groupe glaucomateux sur la base des profils métabolomiques, avec une AUC de 0,69 considérée comme significative. Ce résultat nous incite à augmenter la puissance statistique de l'étude mais il démontre pour la première fois que les patients glaucomateux présentent un profil métabolique particulier dans leurs leucocytes sanguins.

Conclusion : Notre étude suggère la présence d'une signature métabolomique dans les leucocytes des patients glaucomateux, révélant une altération systémique du métabolisme de certains phospholipides et acides aminés, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches dans cette maladie.

Mots-clés : glaucome, leucocytes, métabolomique, nicotinamide, spectrométrie de masse, chromatographie liquide, Angers

Investigation of a metabolomic signature in blood cells of patients with primary open-angle glaucoma

ABSTRACT

Introduction : Glaucoma represents one of the leading causes of blindness worldwide, constituting a major societal challenge. The most common form of this disease is primary open-angle glaucoma, whose pathophysiology is not yet fully understood. Studies, several of which were conducted at Angers University Hospital, have shown specific metabolic profiles in various biological samples from glaucoma patients. The objective of this work was to search for a metabolomic signature in the leukocytes of glaucoma patients, which could provide pathophysiological insights distinct from those offered by biological fluids due to the specific cellular context.

Materials and Methods : This is a retrospective study involving blood samples from patients included in a biological collection by the Ophthalmology Department at Angers University Hospital. The leukocyte metabolome of 40 glaucoma patients was compared to that of 39 controls without any ocular pathology except for operated cataracts.

Results : Univariate analysis showed a significant decrease in 37 metabolites in the leukocytes of glaucoma patients, but none remained significant after Benjamini-Hochberg statistical correction. Furthermore, using a machine learning method developed by the Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, we were able to identify a model predicting glaucoma group membership based on metabolomic profiles, with an AUC of 0.69, considered significant. This result prompts us to increase the statistical power of the study, but it demonstrates for the first time that glaucoma patients exhibit a specific metabolic profile in their blood leukocytes.

Conclusion : Our study suggests the presence of a metabolomic signature in the leukocytes of glaucoma patients, revealing a systemic alteration in the metabolism of certain phospholipids and amino acids, thus opening the door to new research into this disease.

Keywords : glaucoma, leukocytes, metabolomics, nicotinamide, mass spectrometry, liquid chromatography, Angers