



ARVO 2015 Perspectives d'avenir dans la recherche pour le glaucome

Muriel Poli¹, Alain Bron²

La prise en charge du glaucome a connu ces dernières décennies des progrès majeurs grâce à l'avènement de l'évaluation de la structure et à la diversification du panel thérapeutique dont nous disposons. Nous présentons ici quelques-unes des perspectives d'avenir les plus pertinentes de la recherche dans le glaucome présentées au congrès annuel de l'ARVO 2015.

Physiopathologie du glaucome

Rôle des microARNs

Pour qu'une protéine soit produite, l'ADN est transformé en ARN codant et non codant. L'ARN codant est lu par les ribosomes qui procèdent alors à l'assemblage des acides aminés qui composent la protéine. Les micro-ARNs (miRNAs en anglais) sont de courtes séquences d'ARN non codant endogène qui modulent l'expression des gènes. En se liant à l'ARN codant dont elles empêchent la lecture, elles inhibent ou facilitent la synthèse de protéines (figure 1). Les travaux du Dr Jayaram (Portland, USA) ont identifié 43 microARNs rétiniens impliqués dans la physiopathologie du glaucome chez des

rats glaucomeux, présentant des similitudes avec des mécanismes déjà connus dans les affections du système nerveux central. Des résultats préliminaires similaires ont été obtenus à partir de tissus oculaires glaucomeux humains (Dr Gaasterland, San Diego, USA).

Cette découverte majeure pourrait conduire à terme à de nouvelles perspectives de thérapie génique de la maladie.

Auto-immunité et glaucome

L'hypothèse de mécanismes auto-immuns dans la physiopathologie du glaucome est suspectée depuis bientôt dix ans [1]. L'équipe du Dr Gramlich (Iowa, USA) a mis en évidence chez des souris glaucomeuses des mécanismes

d'auto-immunité médiés par les lymphocytes T, dont l'expression était indépendante de la pression intraoculaire (PIO).

Bien qu'encore discuté, ce processus pourrait expliquer la progression des glaucomes dont l'équilibre pressionnel est optimal.

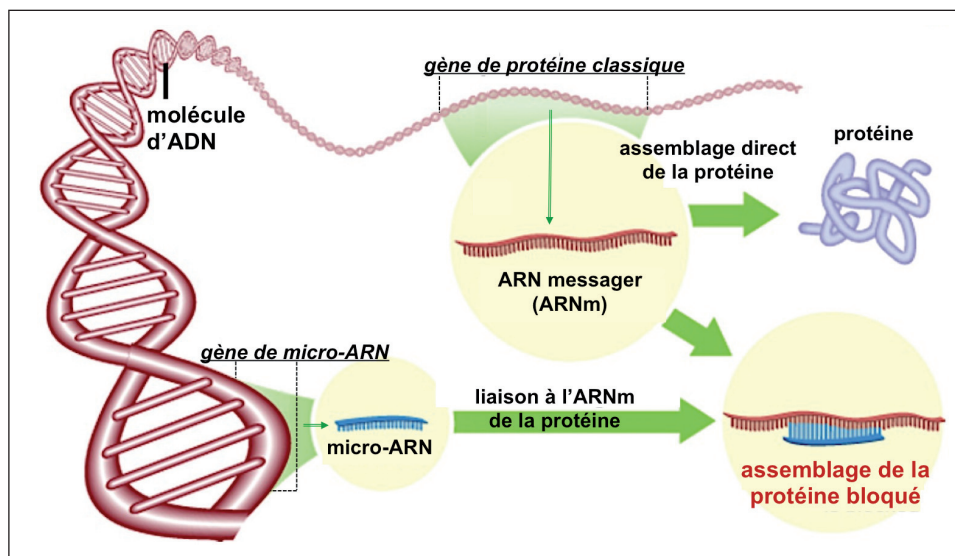


Figure 1. Blocage de la synthèse protéique par les microARNs.

1. Centre hospitalier universitaire Lyon Sud, Pierre-Bénite 2. Centre hospitalier universitaire de Dijon

Protéine Tau et glaucome

Les protéines Tau, présentes dans les cellules neuronales telles que les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR), entrent dans la composition des microtubules dont elles assurent l'assemblage et la stabilité. Elles sont donc impliquées dans la régulation du transport axonal des CGR. Le rôle des taupathies est aujourd'hui clairement établi dans la physiopathologie de maladies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. L'équipe du Dr Chiasseu (Montréal, Canada) a mis en évidence que l'hypertonie oculaire (HTO) conduisait chez le rat à une accumulation anormale de protéines Tau dans le corps cellulaire des CGR. L'inhibition de la synthèse de cette protéine réduisait significativement la dégénérescence des CGR.

Cette découverte suggère le **rôle critique des protéines Tau dans les phénomènes neuro-dégénératifs liés au glaucome**. Toutefois, si l'association protéine Tau et glaucome est fortement suspectée en recherche fondamentale, la corrélation clinique est moins évidente puisqu'à ce jour, on ne recense pas de variation du taux de survenue de glaucome chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Autophagie et glaucome

L'autophagie est un processus catabolique physiologique au cours duquel des organelles intracellulaires et complexes protéiques de grande taille subissent une dégradation lysosomale. Ce recyclage cytoplasmique est indispensable à la survie cellulaire en cas de déficit énergétique, et des études récentes ont établi un lien entre anomalie de l'autophagie et maladies neuro-dégénératives liées à l'âge. L'équipe du Dr Liton (Durham, USA) a démontré que chez le rat ce **processus était activé dans les régions de l'angle irido-cornéen, du trabéculum et de la rétine en réponse à une élévation de la PIO**. En revanche, une suractivation de l'autophagie conduisait à une dégénérescence accélérée des CGR au cours du glaucome.

La place exacte de l'autophagie dans la physiopathologie du glaucome reste donc à déterminer, mais cette voie pourrait constituer une **approche thérapeutique innovante**.

Neuro-inflammation et glaucome

Le rôle de l'inflammation dans la survenue de maladies oculaires diverses (pathologies de la surface oculaire, DMLA, etc.) a récemment été suspecté, et les traitements anti-inflammatoires font désormais partie de l'algorithme thérapeutique de ces dernières. Le Dr Sapienza (Paris) a démontré que chez des rats atteints d'HTO chronique, **un état de neuro-inflammation rétinienne et cérébrale contribuait à la progression du glaucome**. Cette découverte

éclaire la complexité des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le glaucome et ouvre le champ à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Rigidité sclérale péripapillaire et glaucome

La rigidité de la sclère péripapillaire est un élément déterminant dans la survenue du glaucome puisqu'elle conditionne les capacités d'expansion latérale de la lame criblée (LC) lorsque cette dernière subit une compression antéro-postérieure par augmentation du gradient de pression translaminaire. Les travaux de Quigley qui associent la progression de l'atrophie vasculaire bêta à celle du glaucome illustrent bien l'importance des contraintes mécaniques exercées au niveau de cette zone clef au même titre que leur impact sur le débit vasculaire local. Le Dr Palko (Columbus) a prouvé sur une série de cinq yeux humains que **la rigidité sclérale était accentuée en proche périphérie du canal scléral, dans une région histologique correspondant au cercle artériel de Zinn-Haller** (figure 2).

Des variations de cette rigidité pourraient influencer l'évolution du glaucome.

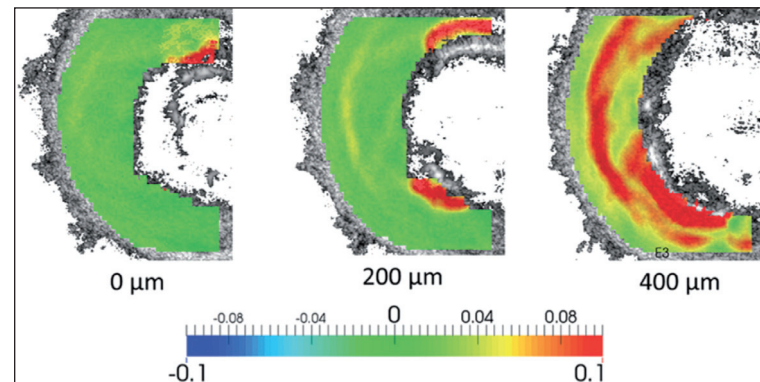


Figure 2. Évaluation ultrasonore de la rigidité sclérale péripapillaire : augmentation significative en proche périphérie du canal scléral, dans une région histologique correspondant au cercle artériel de Zinn-Haller (d'après J. Palko et al. ARVO 2015).

Influence du VEGF sur la facilité d'évacuation de l'humeur aqueuse (HA)

La réalisation répétitive d'injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF a été associée à une HTO retardée dans 3 à 11 % des cas [2]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette association : fibrose trabéculaire secondaire aux pics tensionnels précoces répétés [3], encombrement trabéculaire par des microparticules de silicone contenues dans les aiguilles et seringues [4], ou encore trabéculite chronique inflammatoire et/ou d'origine auto-immune [5]. La présence de VEGF dans l'HA ainsi

que celle de récepteurs au VEGF sur les cellules endothéliales du canal de Schlemm pose la question du rôle direct des anti-VEGF sur les facilités d'écoulement trabéculaire de l'HA. L'équipe du Dr Overby (Londres, GB) a étudié cette association en réalisant des IVT de VEGF et d'anti-VEGF chez des souris et en évaluant par tonographie le débit de filtration trabéculaire de patients traités par IVT d'anti-VEGF répétées. Chez l'animal, le VEGF modulait les capacités de filtration trabéculaire, positivement ou négativement selon le type d'isotype injecté ou sa concentration. Chez l'Homme, la répétition des IVT était associée à une réduction significative du flux trabéculaire.

Bien qu'encore discutés, ces résultats sembleraient conforter l'hypothèse d'un impact direct du VEGF et des anti-VEGF sur la résistance trabéculaire à l'évacuation de l'HA et pourraient expliquer pour partie l'HTO retardée secondaire aux IVT d'anti-VEGF.

Un nouveau modèle de culture cellulaire trabéculaire tridimensionnel

L'équipe du Dr Brignole-Baudouin (Paris) a créé un modèle tissulaire trabéculaire tridimensionnel qui permettra d'évaluer in vitro l'impact de stress physiques ou chimiques sur la structure de ce tissu.

Glaucome et lame criblée

La lame criblée (LC) est le siège des altérations précoces de la neuropathie optique glaucomateuse. Des modifications anatomiques de la LC (affaissement postérieur, amincissement global et augmentation de la taille de ses pores) ont été corrélées à l'évolution de la maladie.

Ces anomalies sont-elles secondaires à l'évolution du glaucome ou y prédisposent-elles ? L'équipe du Pr Baudouin (Paris) a étudié la LC de patients sains apparentés au premier degré à des patients glaucomateux. Des anomalies similaires étaient identifiées dans les deux groupes, laissant à penser qu'une configuration anormale de la LC, d'origine héréditaire, pourrait prédisposer à la survenue du glaucome et constituer ainsi un facteur de risque indépendant de la maladie.

Par ailleurs, l'équipe du Dr Abumasmah (New York, USA) a démontré que ces anomalies étaient partiellement réversibles après réduction de la PIO.

Imagerie du glaucome

Autofluorescence des flavoprotéines mitochondriales dans le diagnostic précoce du glaucome

Le rôle du dysfonctionnement mitochondrial, notamment des anomalies de perméabilité de la membrane mitochondriale, est actuellement fortement incriminé dans la survenue du glaucome. Les flavoprotéines sont des protéines impliquées dans les phénomènes de mort cellulaire programmée (apoptose), douées de bioluminescence donc facilement identifiables et largement représentées dans les CGR. En mesurant in vivo l'autofluorescence de ces flavoprotéines mitochondriales au niveau de la macula et du nerf optique par *Retinal Metabolic Analysis* (RMA), l'équipe du Dr Pinhas (New York) a mis en évidence une relation positive entre le niveau de fluorescence mesuré, la PIO et le rapport C/D.

Cette technique d'imagerie métabolique pourrait permettre de détecter des formes débutantes de la maladie, avant même que les anomalies structurelles ne soient détectables par OCT. Cependant, nous pouvons nous interroger sur l'interférence de la fluorescence émise par les photorécepteurs, dont l'activité mitochondriale est intense, sur la mesure de ce signal.

OCT swept-source, flux vasculaire et glaucome

Les nouveaux OCT swept-source (dont la longueur d'onde atteint 1060 nm) offrent la possibilité d'étudier la perfusion oculaire en doppler OCT-en face ou en OCT-angiographie et donc de tester la théorie vasculaire du glaucome. Les travaux du Dr Lee (Cambridge, Massachusetts, USA) mettent en évidence une réduction significative du flux rétinien moyen total chez les patients glaucomateux, avec cependant une forte variabilité interindividuelle (figure 3). Selon le Dr Tobe (Indianapolis, USA), cette dernière serait prédictive de la progression du glaucome. De même, une réduction du flux vasculaire de la papille précéderait l'apparition des déficits péri-

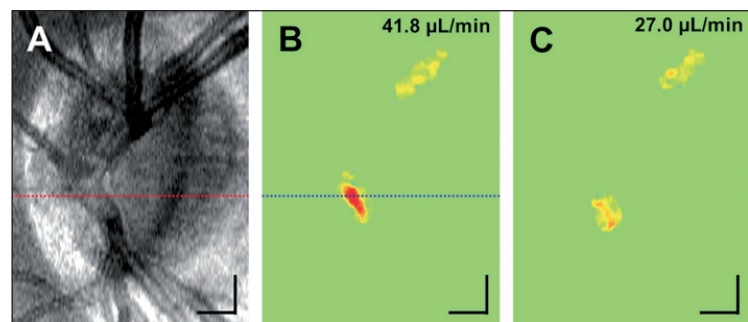


Figure 3. Évaluation du flux vasculaire rétinien par doppler OCT swept-source : fluctuation pulsatile entre systole (B) et diastole (C) permettant de calculer le flux rétinien moyen.

métriques, indépendamment du niveau de la PIO (Dr Maiya, Sendai, Japon). Enfin, la densité du réseau vasculaire, le calibre des vaisseaux et la rapidité du flux vasculaire rétinien, choroidien et de la LC seraient réduits de façon significative chez les patients atteints de glaucome à pression normale (Dr Zhu, Los Angeles, USA).

Ces résultats renforcent donc l'hypothèse de l'importance des phénomènes vasculaires dans la physiopathologie du glaucome et ouvrent le champ à de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques.

Corrélation structure-fonction

Impact du positionnement du raphé médian (RM) sur l'interprétation des examens complémentaires

L'interprétation actuelle de nos examens complémentaires (OCT et CV) est basée sur l'hypothèse d'un positionnement horizontal du RM par rapport au nerf optique. Or, il existe une grande variabilité de ce dernier, et des résultats anormaux peuvent être le fruit d'une excentricité relative du RM. Les travaux du Dr Tanabe (Osaka-Sayama, Japon) ont montré que le positionnement du RM impactait l'analyse du CV 10.2 de sujets non glaucomateux dans 46 % des cas.

Ainsi, une étude individualisée prenant en considération le positionnement du RM améliorerait la prédictibilité diagnostique de nos examens complémentaires (Dr McKendrick, Melbourne, Australie). Cette analyse individualisée est déjà intégrée dans les algorithmes OCT les plus récents de suivi du glaucome.

Un nouveau CV 24.2 dérivé de l'OCT (RNFL et CGM) a été présenté par le Dr Abramoff (Iowa, USA), avec une **corrélation de 68 % par rapport au CV de référence**, quel que soit le stade du glaucome, et une répétabilité de 88 à 98 %.

Ce nouvel outil pourrait permettre de faciliter l'analyse de la corrélation SF, voire remplacer le CV lorsque ce dernier n'est pas réalisable.

Neuroprotection

Thérapie cellulaire et glaucome

L'équipe du Dr Mead (Birmingham, GB) a montré que l'IVT de cellules souches mésenchymateuses issues de la pulpe dentaire (CSPD) augmentait la survie des CGR de rats glaucomateux en sécrétant des facteurs neurotrophiques favorisant l'homéostasie de ces cellules. En revanche, ces cellules souches ne parvenaient pas à intégrer les tissus receveurs et leur effet était limité dans le temps. Les autres lignées cellulaires (CS issues de la moelle osseuse et du tissu adipeux) étaient dépourvues d'effet neuroprotecteur.

Effet neuroprotecteur du losartan

Le TGF β est une cytokine clé impliquée dans les phénomènes de réparation et de fibrose tissulaires. Le losartan, inhibiteur de cette activité TGF β , est employé dans le traitement de l'HTA pour ses propriétés antifibrotiques de la paroi vasculaire. Le Dr Quigley (Baltimore, USA) a étudié l'effet neuroprotecteur de cette molécule susceptible d'influencer le remodelage de la paroi sclérale péripapillaire, obtenant des effets prometteurs sur la survie des CGR d'un modèle murin de glaucome.

Conclusion

Les progrès constants des moyens d'imagerie en ophtalmologie et ceux de la connaissance des mécanismes physiopathologiques à l'origine du glaucome permettent de proposer des moyens diagnostiques de plus en plus performants et précoces ainsi que d'élargir notre éventail thérapeutique dans l'espoir d'améliorer le pronostic de cette maladie, qui reste à ce jour la première cause de cécité irréversible dans le monde.

Bibliographie

1. Grus FH, Joachim SC, Bruns K *et al.* Serum autoantibodies to alpha-fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(3):968-76.
2. Agard E, Elchehab H, Ract-Madoux G *et al.* Repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections can induce iatrogenic ocular hypertension, especially in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2015;50(2):127-31.
3. El Chehab H, Le Corre A, Agard E *et al.* Effect of topical pressure-

- lowering medication on prevention of intraocular pressure spikes after intravitreal injection. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(3):277-83.
4. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. *Retina.* 2008;28(7):996-1001.
5. Sniegowski M, Mandava N, Kahook MY. Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab associated with trabeculitis. *Open Ophthalmol J.* 2010; 4:28-9.