



Année 2019

Thèse N° 098/19

**GLAUCOME A PRESSION NORMALE ET SYNDROME DE
COMPARTIMENTALISATION DU LCR : QUELLE RELATION ?**
Expérience du Service d'ophtalmologie de l'Hôpital Militaire Moulay -Ismail de Meknès
(à propos de 3 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/05/2019

PAR

Mr. TITOU Anouar

Né le 08 Août 1993 à TAZA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

GPN - HTIC idiopathique - Syndrome de compartimentalisation du LCR

JURY

M. LAKTAOUI ABDELKADER.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Ophtalmologie	
M. IFERKHASS SAID.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Ophtalmologie	
M. EL BOUKHARI ALI.....	
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie	
M. NADOUR KARIM.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie	
M. EL MELLAOUI MOHAMMED.....	
Professeur Assistant d'Ophtalmologie	

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES	6
INTRODUCTION	11
RAPPEL ANATOMIQUE	14
I. L'angle iridocornéen.....	15
1. Anatomie macroscopique.....	15
2. Anatomie microscopique.....	20
3. Innervation et vascularisation du limbe.....	22
II. La couche des cellules ganglionnaires.....	24
III. Nerf optique et ses gaines	28
1. Les segments du nerf optique	28
a. La tête du nerf optique.....	29
b. Nerf optique intraorbitaire	41
c. Nerf optique intracanalair.....	43
d. Nerf optique intracrânien	45
2- Gaine du nerf optique	47
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	52
I. L'humeur aqueuse.....	53
1. Formation de l'humeur aqueuse	43
2. Excrétion de l'humeur aqueuse	56
3. Physiologie de la pression intraoculaire	57
II. Perfusion de la tête du nerf optique	58
1-Généralités.....	58
2-Régulation du flux sanguin dans la tête du nerf optique	58
III. Transport axoplasmique du nerf optique	59
1. Transport antérograde	60

2. Transport rétrograde	61
3. Synthèse intra-axonale	63
IV. Physiologie du LCR	64
1. Distribution et renouvellement du LCR	64
2. Production du LCR	64
3. Circulation du LCR	66
4. Réabsorption du LCR.....	66
5. Pression intracrânienne.....	68
6. Homéostasie du liquide céphalo-rachidien	69
7. Les mécanismes régulant la pression du LCR.....	69
RAPPEL PHYSIOPATHOGENIQUE	71
I. Physiopathogénie générale du GPN	72
1. Particularités génétiques	72
2. Rôle de la pression intraoculaire.....	72
3. Rôle des facteurs vasculaires.....	72
4. Auto-immunité	74
II. Les déficits périmétriques au cours de l'HTIC.....	75
PATIENTS-METHODE	77
OBSERVATIONS	79
Observation N°1.....	80
Observation N°2.....	87
Observation N°3.....	93
DISCUSSION	99
CONCLUSION	116
RESUMES	118
BIBLIOGRAPHIE	122

ABREVIATIONS

AIC	: angle irido-cornéen
ATPase	: adénosine triphosphatase
C	: constante
CME	: cellules méningothéliales
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
cmH2O	: centimètre d'eau
CV	: champ visuel
ESA	: espace sous-arachnoïdien
F	: flux d'humeur aqueuse
FNR	: fibres nerveuses rétiniennes
FO	: fon d'œil
FSO	: flux sanguin oculaire
GPAO	: glaucome primitif à angle ouvert
GPN	: glaucome à pression normale
HA	: humeur aqueuse
HTIC	: hypertension intracrânienne
HTIO	: hypertonie intraoculaire
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
KD	: kilo dalton
L- PGDS	: prostaglandine D synthase de type lipocaline
LC	: lame criblée
LCR	: liquide céphalorachidien
LCS	: liquide cérébrospinal
MD	: la sensibilité moyenne du champ visuel

mm Hg	:millimètre de mercure
MMT	:mini mental test
NO	:nerf optique
OCT	:tomographie à cohérence optique
OD	: œil droit
OG	:œil gauche
Phc	:pression hydrostatique capillaire
Pht	:pression hydrostatique tissulaire
PIC	:pression intracrânienne
PIO	:pression intraoculaire
PL	:ponction lombaire
Posmc	:pression osmotique capillaire
Posmt	:pression osmotique tissulaire
PSD	: la somme des irrégularités du champ visuel
RNFL	:l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires
SCa	:transport axonal lent A
SCb	: transport axonal lent B
SNC	:système nerveux central
TA	:tension artérielle

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Vue endoculaire schématique de l'angle irido-cornéen.

Figure 2 : Coupe sagittale de l'angle irido-cornéen.

Figure 3 : Anatomie chirurgicale de l'AIC: principaux repères.

Figure 4 : Schéma montrant les différentes parties du Trabéculum.

Figure 5: Schéma (A) et coupe histologique (B) montrant les différentes couches de la rétine.

Figure 6 : Vus sagittale des portions intraorbitaire, intracanaulaire et intracrânienne du nerf optique.

Figure 7 : papille optique.

Figure 8 : Coupe histologique d'une papille normale montrant les paramètres d'analyse histomorphométrique. Épaisseur prélaminaire (a), épaisseur totale de la lame criblée (b) , distance entre la surface antérieure de la lame criblée et l'espace sous-arachnoïdien (c) , distance entre la membrane limitante interne et l'espace sous-arachnoïdien (d) , diamètre du nerf optique au niveau du canal scléral (e) et 1 mm en arrière de la lame criblée, épaisseur de la partie postérieure de la lame criblée (g). SAS : espace sous-arachnoïdien ; LC : lamina cribrosa ; PL : région prélaminaire ; PoL : région post-laminaire.

Figure 9 : Reconstruction en trois dimensions du tissu conjonctif de la lame criblée. S : supérieur ; I : inférieur ; N : nasal ; T : temporal.

Figure 10 : Photographie d'une papille normale (a). Image en optique adaptative de la même papille montrant la lame criblée (b)

Figure 11 : Image en tomographie par cohérence optique de la papille et de la lame criblée (LC) chez un sujet normal.

Figure 12 : Coupe de la papille et du canal scléral.

Figure 13 : Angioarchitecture de la tête du nerf optique.

Figure 14: Vascularisation de la tête du nerf optique d'après Hayreh.

Figure 15 : A. Imagerie par résonance magnétique (IRM). Coupe coronale orbitaire T2. Méninge périoptique (flèches) mieux visible à la partie supérieure du nerf (artefact par déplacement chimique). B. Gaine, liquide cérebrospinal (LCS) et nerf optique. Tête de flèche : nerf optique ; flèche blanche : méninge optique ; flèche noire : liquide cérebrospinal.

Figure 16 : Scanner sans injection haute résolution. Coupe axiale. Canaux optiques (flèches).

Figure 17 : Rapports de la fissure orbitaire supérieure (flèches) et du canal optique (têtes de flèches).

Figure 18 : Rapports du II intracrânien (têtes de flèches) : artère cérébrale antérieure (flèche blanche) et carotide interne (flèches noires).

Figure 19 : Diagramme schématique montrant divers régions de la gaine du nerf optique.

Figure 20 : Coupe longitudinale du nerf optique dans la région du canal optique, montrant un espace capillaire sous-arachnoïdien (SAS) et des bandes fibreuses reliant le nerf optique au gaine environnante (coloration au trichrome de Masson)

Figure 21 : La voie intra-orbitale de l'artère ophtalmique humaine, vue depuis le côté latéral du nerf optique. OA Artère ophtalmique, OC Canal optique, ON Nerf optique, I, II et III Trois parties de la partie intra-orbitaire de l'artère ophtalmique.

Figure 22 : Artère humaine ophtalmique (O.A.) et carotide interne (I.C.A.) et nerf optique (O.N.), vus de manière intracrânienne, avec l'extrémité intracrânienne du canal optique et le nerf optique qu'il contient.

Figure 23 : (a) Relation de la famille des molécules de kinésine avec les microtubules dans les axones pour le transport axoplasmique rapide antérograde. (b) et (c) sont les composants lents utilisant respectivement les microtubules ou le système actine-spectrine. (d) Le système de transport rétrograde utilise le moteur moléculaire de la dynéine agissant sur les microtubules axonaux.

Figure 24 : Plaques périaxoplasmiques colorées avec le colorant de liaison à l'acide nucléique de haute affinité YOYO-1. La flèche indique la zone typique d'hyperfluorescence correspondant à l'emplacement des plaques ribosomales pour la synthèse protéique intra-axonale⁹,

Figure 25 : Processus de «sécrétion-circulation-absorption» du liquide céphalorachidien (LCR).

Figure 26 : Schéma des différentes pressions qui déterminent le gradient de pression translaminaire la pression intraoculaire (PIO), la pression rétrolaminaire (PRL), la pression du LCS (P LCS) et pression orbitaire (P orbitaire). L'œil est schématisé avec le nerf optique (NO), la pie mère (PM), la dure mère (DM), l'espace sous arachnoïdien entre les (ESA), la sclère (S), la choroïde (C), la rétine(R) et la lame criblée (LC). (Cédric Lamirel - Service du Pr Cochereau. Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild et Hôpital Bichat - Claude Bernard - Paris)

Figure 27 : Glaucomogramme montrant une progression rapide avec aggravation du CV.

Figure 28 : Fond d'œil montrant une grande excavation asymétrique au niveau des 2 yeux.

Figure 29 : Champ visuel montrant un ressaut nasal inférieur OD.

Figure 30 : OCT RNFL montrant un déficit temporal supérieur à l'OD bien corrélé au CV.

Figure 31 : Coupes IRM axiales et parasagittales passant par l'orbite montrant une dilatation des gaines péri-optiques.

Figure 32 : Control FO après 5 ans de suivi montrant une grande excavation asymétrique.

Figure 33 : Champ visuel après 5 ans de suivi montrant un déficit périphérique dans l'air de Bjerrum au niveau des 2 yeux.

Figure 34 : OCT montrant un déficit en sablier sur RNFL en OD et OG corrélé à l'atteinte du CV.

Figure 35 : IRM orbito-cérébrale en faveur d'une dilatation des gaines péri-optiques bilatérales (A) + selle turcique vide (B).

Figure 36 : Fond d'œil montrant une excavation papillaire bilatérale.

Figure 37 : Champ visuel montrant un ressaut nasal inférieur OD et un point déficitaire atypique OG.

Figure 38 : OCT montrant une atteinte corrélée à l'atteinte du champ visuel.

Figure 39 : Coupe axiale d'IRM cérébrale en séquence T1 montrant une dilatation des gaines péri-optiques bilatérales

Figure 40 : Schéma de principe des mécanismes conduisant à l'atrophie antérograde et rétrograde du nerf optique. LCR, liquide céphalo-rachidien; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité; PIO, pression intraoculaire; SAS, espace sous-arachnoïdien.

Figure 41 : Dissection anatomique juste en avant de la fissure orbitaire supérieure, gaine du nerf optique.

Figure 42 : Cisternographie par tomodensitométrie chez un patient atteint de glaucome à tension normale. Noter la forte concentration de liquide céphalo-rachidien chargé en contraste dans la partie postérieure de l'espace sous-arachnoïdien du nerf optique, avec un liquide céphalorachidien chargé de contraste nettement réduit dans la partie rétrolaminaire du nerf optique. La partie bulbaire (partie rétrolaminaire) des deux nerfs optiques est distendue.

Figure 43 : Représentation schématique des espaces sous arachnoïdiens entourant le chiasma optique (espace sous arachnoïdien intracrânien) (A) et de l'espace sous arachnoïdien entourant le nerf optique (espace sous arachnoïdien orbitaire) (B). Le LCR passe de l'intracrânien (A) à l'ESA du nerf optique (B). L'ESA du nerf optique est le plus étroit dans la région canaliculaire (C) Le segment intra-orbitaire de l'ESA du nerf optique est caractérisé par des septa larges (D), tandis que le segment rétrobulbaire est caractérisé par de petites trabécules (E). En raison du gradient de volume du LCR, la direction du flux est dirigée de l'ESA intracrânien à l'ESA orbital.

Figure 44 : Image au microscope électronique à balayage du nerf optique rétrobulbaire. Notez la trabéculatation dense de l'espace sous-arachnoïdien. Une modification du diamètre des trabécules influencera l'écoulement du liquide céphalo-rachidien.

Figure 45 : Dépendance de la différence de pression translaminaire à une éventuelle occlusion de la gaine du nerf optique et à son importance potentielle dans le glaucome à pression normale (GPN).

INTRODUCTION

Les glaucomes à pression normale (GPN) sont un ensemble de présentations cliniques qui appartiennent à la grande famille des glaucomes à angle ouvert. Ils soulèvent le problème des facteurs de risque autres que la pression intraoculaire.

Décrit en 1857 par Albrecht Von Graefe comme une excavation pathologique de la papille optique sans hypertonie intraoculaire (HTIO). (1) D'autres auteurs ont tenté de redéfinir le GPN en y intégrant la notion d'évolutivité, ou un facteur causal. Il semble qu'à ce jour, la définition strictement descriptive soit la plus univoque et celle admise par la plupart des auteurs. (2,3) En effet, le GPN n'en demeure pas moins une neuropathie optique antérieure chronique, associant des anomalies du disque optique et des altérations périmétriques subséquentes, accompagnées d'une pression intraoculaire (PIO) restant dans les normes statistiques.

Bien qu'ils diffèrent modérément des glaucomes à angle ouvert à pression élevée dans leur expression clinique, le seul traitement établi en est similaire, abaisser la pression intraoculaire.

Le glaucome à pression normale et l'hypertension intracrânienne idiopathique présentent des caractéristiques communes, sans pour autant s'associer cliniquement. Les hypothèses physiopathologiques semblent incriminer pour ces deux pathologies un trouble de la dynamique du liquide cébrospinal.

La circulation du liquide cérebrospinal (LCS) qui entoure le nerf optique pourrait être altérée, modifiant le gradient de pression au niveau de la lame criblée. De nouvelles données suggèrent que le liquide céphalorachidien qui remplit les espaces autour du nerf optique ait une composition et une hydraulique propre, parfois indépendante de celles des autres espaces du système nerveux central. Cette compartimentalisation pathologique de la gaine du nerf optique a été supposée à la fois dans l'hypertension intracrânienne idiopathique et dans les glaucomes à pression normale.

Le sujet de cette thèse enrichit la littérature sur le GPN par des observations illustrant la coexistence d'un GPN et un syndrome de compartimentalisation documenté par l'imagerie. Une revue de la littérature sur cette association est résumée dans la discussion.

RAPPEL ANATOMIQUE

I. L'angle iridocornéen (4)

L'angle iridocornéen est l'un des composants majeurs de l'œil, issu de la réunion de quatre structures oculaires indissociables : la cornée et la sclère en avant, l'iris et le corps ciliaire en arrière. Cette association anatomique lui confère son importance physiopathologique.

Il constitue la principale voie de résorption de l'humeur aqueuse par le biais d'un de ses éléments essentiels, le trabéculum. Sa situation topographique rend compte de sa relative facilité d'examen et d'abord chirurgical, et son anatomie explique son rôle physiopathologique dans la genèse de certains glaucomes.

1. Anatomie macroscopique:

L'angle iridocornéen est constitué de deux parois et d'un sommet : (figure 1,2)

- La paroi antéro-externe, qui correspond à la jonction cornéo-sclérale;
- La paroi postéro-interne, qui correspond à la racine de l'iris ;
- Le sommet de l'angle : le muscle ciliaire.

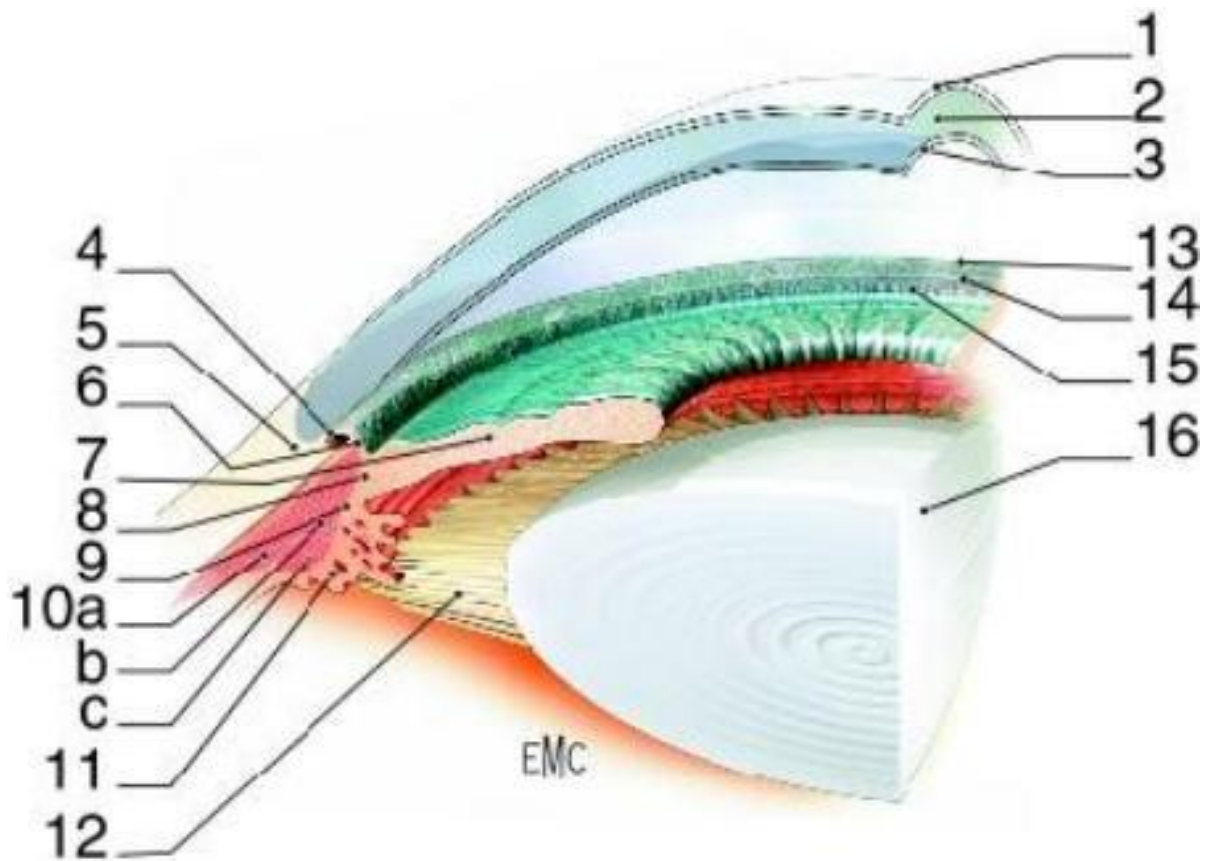


Figure 1. Vue endoculaire schématique de l'angle irido-cornéen. (4)

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Épithélium cornéen; | 10. Muscle ciliaire: a. faisceau longitudinal; b. faisceau circulaire; |
| 2. Stroma cornéen; | c. Faisceau radiaire; |
| 3. Endothélio-Descemet; | 11. Procès ciliaires; |
| 4. Canal de Schlemm ; | 12. Fibres zonulaires; |
| 5. Sclère; | 13. Anneau de Schwalbe; |
| 6. Trabéculum ; | 14. Éperon scléral; |
| 7. Iris; | 15. Bande ciliaire ; |
| 8. Racine de l'iris; | 16. cristallin. |
| 9. Corps ciliaire; | |

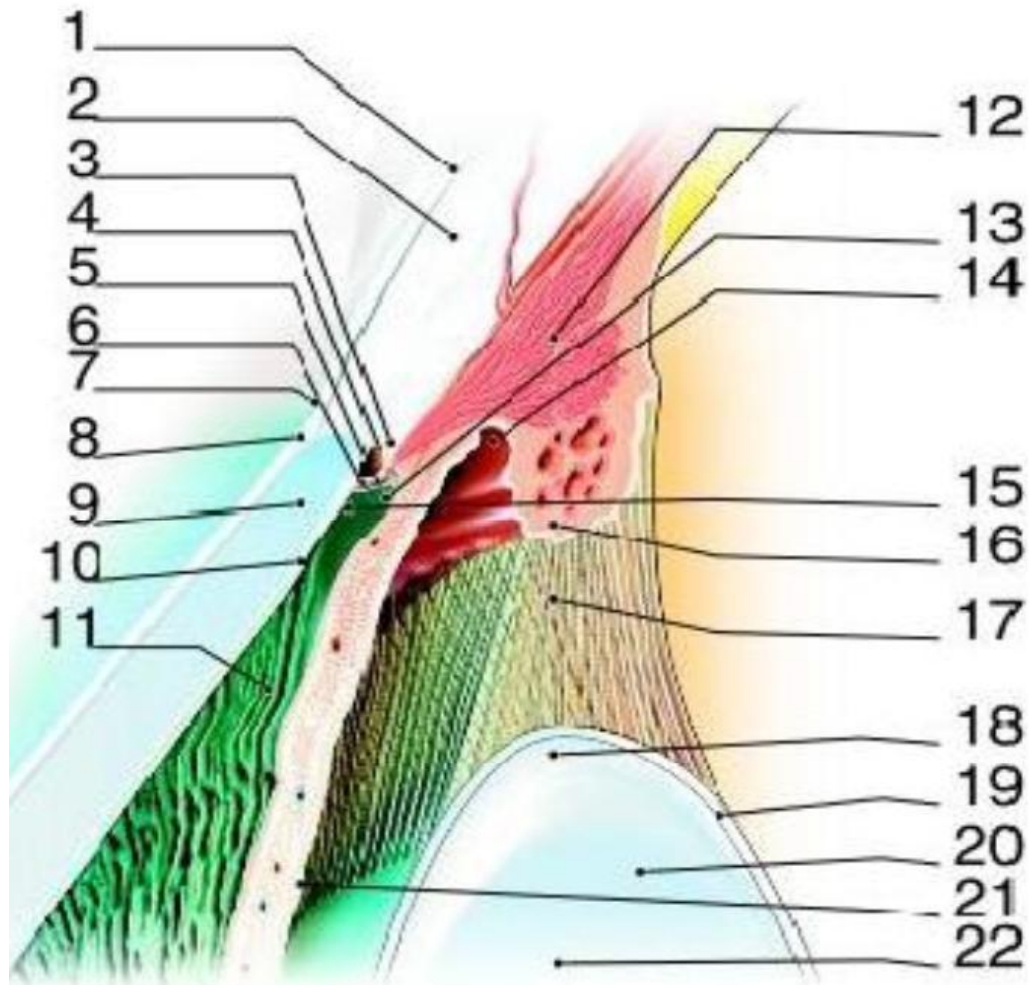


Figure 2. Coupe sagittale de l'angle irido-cornéen (4).

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. Conjonctive ; | 12. Muscle ciliaire ; |
| 2. Sclère ; | 13. Trabécules iriens ; |
| 3. Eperon scléral ; | 14. Chambre postérieure ; |
| 4. Canal de Schlemm ; | 15. Anneau de Schwalbe ; |
| 5. Trabéculum uvéal ; | 16. Procès ciliaires ; |
| 6. Trabéculum cribriforme et scléral ; | 17. Fibres zonulaires ; |
| 7. Limbe ; | 18. Equateur du cristallin ; |
| 8. Epithélium cornéen ; | 19. Capsule cristallinienne ; |
| 9. Stroma cornéen ; | 20. Cristallin ; |
| 10. Endithélium cornéen et
membrane de Descemet ; | 21. Feuillet postérieur de l'iris ; |
| 11. Chambre antérieure ; | 22. Iris. |

a. Sommet de l'angle :

Il correspond en grande partie au muscle ciliaire. Triangulaire en coupe, il s'appuie sur la face postérieure de la sclère en arrière de l'éperon scléral auquel il est fermement lié et forme en avant la bande ciliaire en rejoignant la racine de l'iris qui le sépare de la chambre antérieure.

Il est principalement constitué de trois chefs musculaires, qui divergent en arrière à partir de l'éperon scléral. Il constitue une voie accessoire d'élimination de l'humeur aqueuse, fondamentale en thérapeutique.

b. Paroi postéro-interne :

C'est l'insertion de la racine de l'iris sur le corps ciliaire. Elle est la partie la plus fine, la moins pigmentée du rideau irien, et la plus fragile.

Immédiatement en avant de la racine irienne se trouve la bande ciliaire, partie gonioscopiquement visible du muscle ciliaire. Situé en regard de l'anneau de Schwalbe, il permet d'apprécier le degré d'ouverture de l'angle.

c. Paroi antéro-externe :

C'est le versant interne de la jonction cornéo-sclérale. On distingue, d'avant en arrière, le versant cornéen et le versant scléral.

- **Versant cornéen :**

Il correspond en majeure partie à l'anneau de Schwalbe qui forme la limite la plus antérieure de l'angle. Recouvert par l'endothélium cornéen en avant et trabéculaire en arrière, il se présente sous la forme d'un bourrelet translucide, parfois pigmenté et fait saillie dans la chambre antérieure.

- **Versant scléral :**

Il est composé de deux lignes annulaires en relief, le septum scléral en avant et l'éperon scléral en arrière, séparés par une dépression, la gouttière sclérale.

La gouttière sclérale est une dépression annulaire, triangulaire à la coupe, creusée dans la sclère, contenant le canal de Schlemm, tapissée par le trabéculum cornéo-scléral et uvéal. L'éperon scléral est une bande annulaire de condensation des fibres sclérales à orientation circulaire, de couleur blanc nacré, de section triangulaire. Sur le versant antérieur vient s'insérer le trabéculum cornéo-scléral, sur le versant postérieur les fibres longitudinales du muscle ciliaire. Son sommet est recouvert par le trabéculum scléral.

d. Trabéculum:

Il s'agit d'une bande triangulaire, à sommet antérieur, prolongeant l'endothélio-Descemet et cornéen, parallèle au limbe scléro-cornéen, qui tapisse angle iridocornéen sur la totalité de sa circonférence.

C'est un tissu conjonctif lacunaire, composé d'un empilement de lamelles entourées de cellules endothéliales, réalisant une grille pluristratifiée située en avant du mur interne du canal de Schlemm. Elles forment des espaces intertrabéculaires de plus en plus minces en s'approchant de la lumière canalaire.

En gonioscopie, le trabéculum est de couleur blanc grisâtre, parfois finement pigmenté en regard du canal de Schlemm, d'épaisseur variable, maximale en avant de l'éperon scléral.

e. Canal de Schlemm :

Sa structure est de type vasculaire, mais la composante endothéliale est variable selon le versant considéré.

Les noyaux sont de grande taille, saillants dans la lumière canalaire. Le cytoplasme est riche en micro-organites, témoins d'une forte activité cellulaire.

2. Anatomie microscopique :

a. Limbe scléro-cornéen :

- Limbe chirurgical :

Il s'agit d'une zone grise bleutée, située environ 0,5 mm en arrière de la limite antérieure du limbe anatomique. Elle se projette légèrement en avant du canal de Schlemm. Aisément clivable, elle représente une des voies d'abord principales pour la chirurgie de l'angle (figure 3)

D'une longueur de 36 à 40 mm, circulaire, parallèle au limbe, son diamètre est variable selon la PIO. Il est triangulaire à la coupe, arrondi en arrière, effilé vers l'avant, à lumière unique, parfois multiple, non uniforme, avec des varicosités et des refends.

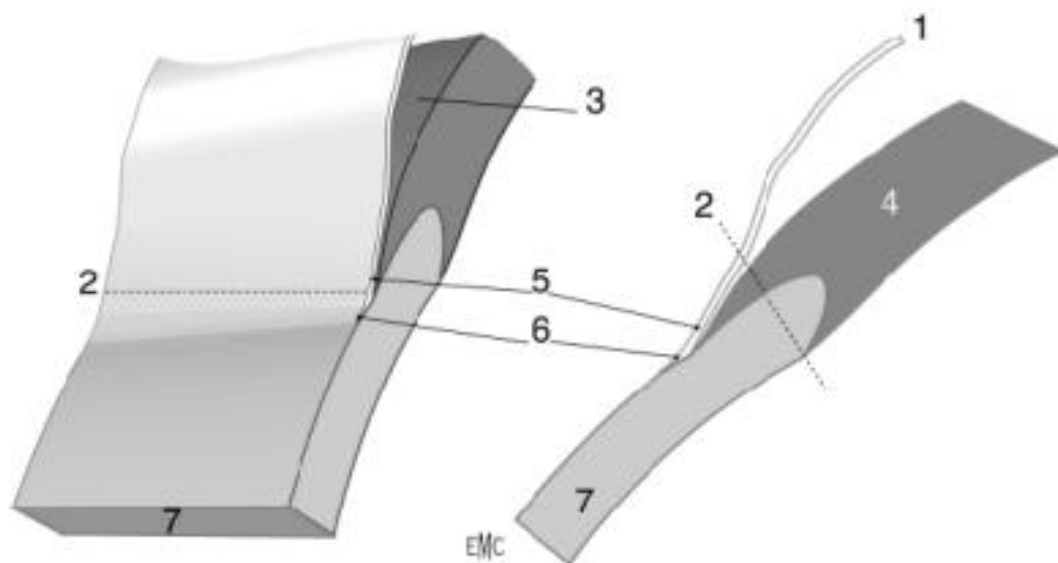


Figure 3. Anatomie chirurgicale de l'AIC: principaux repères. (4)

- | | |
|------------------------|--------------------------------|
| 1. Conjunctive ; | 5. Conjunctif dense adhérent ; |
| 2. Limbe chirurgical ; | 6. Limbe anatomique ; |
| 3. Espace épiscléral; | 7. Cornée. |
| 4. Sclère ; | |

- **Limbe histologique:**

En coupe, la cornée convexe vient s'enfoncer dans la rainure ou gouttière sclérale. On peut distinguer, de l'extérieur vers l'intérieur, le biseau scléral et plus en profondeur le septum scléral, renforcé en arrière par l'éperon scléral.

On distingue, d'avant en arrière, les structures suivantes:

- Épithélium limbique.
- Tissu sous-épithélial conjonctif.
- Couche cornéo-sclérale profonde.

- **b. Trabéculum:**

L'analyse histologique décrit quatre constituants du trabéculum (figure 4):

- Trabéculum cribiforme (juxta-canaliculaire):

C'est la partie la plus externe du trabéculum, dernier obstacle trabéculaire à l'écoulement de l'HA, situé entre le mur interne du canal de Schlemm et le trabéculum cornéo-scléral.

- Trabéculum cornéo-scléral:

Il est formé de feuillets conjonctifs superposés et perforés, orientés parallèlement au limbe et à disposition circulaire.

- Trabéculum uvéal : Histologiquement semblable au trabéculum cornéo-scléral, il est formé de piliers entrecroisés, constitués de fibres collagènes centrales parallèles à son grand axe.
- Procès iriens ou trabécules iriens: Ce sont des ponts de tissu mésodermique tendus depuis l'iris et le corps ciliaire jusqu'à l'éperon scléral.

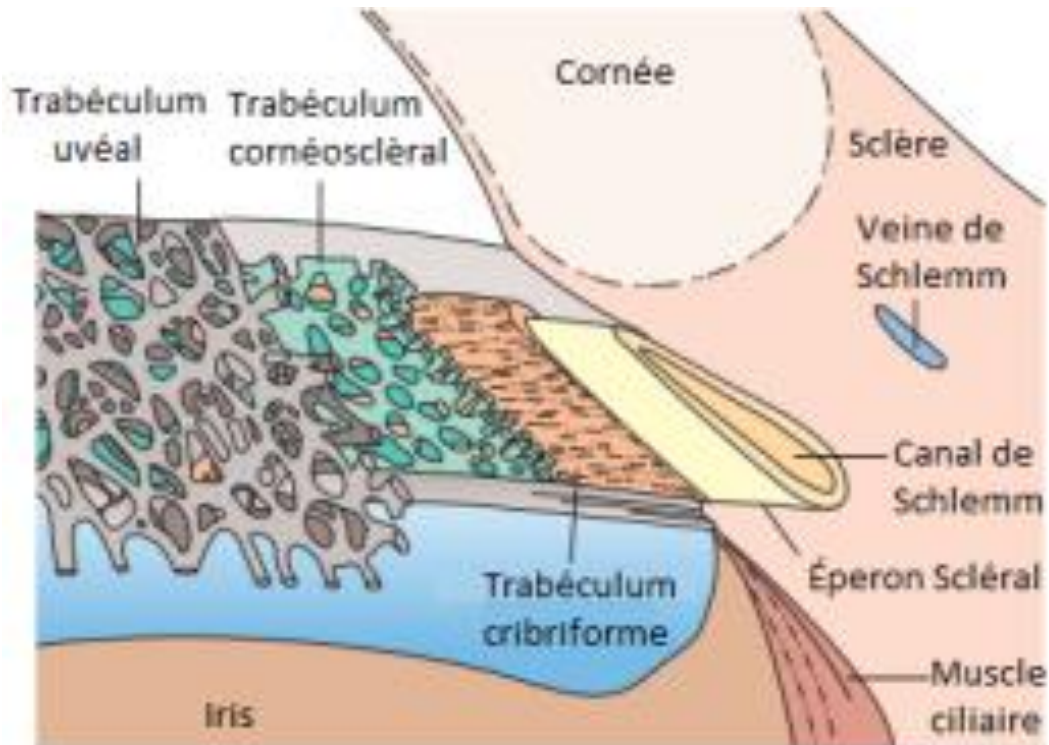


Figure 4. Schéma montrant les différentes parties du Trabéculum. (5)

c. Canal de Schlemm:

Sa structure est de type vasculaire, mais la composante endothéliale est variable selon le versant considéré.

Les noyaux sont de grande taille, saillants dans la lumière canalaire. Le cytoplasme est riche en micro-organites, témoins d'une forte activité cellulaire.

3. Innervation et vascularisation du limbe:

L'innervation du limbe est assurée par les nerfs ciliaires longs postérieurs. En superficie, ils forment au limbe un plexus péri-cornéen, d'où naissent des rameaux sensitifs limbiques et les nerfs intra-cornéens par l'intermédiaire des 16 troncs nerveux principaux.

En profondeur, le plexus nerveux ciliaire, dans la couche supra-ciliaire de la pars plana, innerve la région de l'AIC. Il comporte des fibres motrices, vasomotrices, sensibles et proprioceptives.

Les fibres nerveuses myélinisées et amyéliniques se retrouvent dans toute la zone angulaire, jusqu'au trabéculum et dans le muscle ciliaire, et jouent un rôle dans l'excrétion de l'HA.

La vascularisation du limbe est assurée par les artères conjonctivales antérieures, qui proviennent des artères ciliaires antérieures. Issues des artères musculaires, les artères ciliaires antérieures cheminent dans le plan sous-ténonien en direction du limbe. Elles se divisent, à environ 3 mm de celui-ci, pour donner :

- Des rameaux perforant la sclère :

Ils vont entrer dans la constitution du grand cercle artériel de l'iris.

- Des rameaux superficiels :

Ce sont les artères conjonctivales antérieures. Au tiers moyen du limbe, elles vont donner :

- Des branches radiales pour le plexus péri cornéen (réseau des mailles terminales),
- Des branches récurrentes sous-conjonctivales ascendantes pour la conjonctive limbique qui vont s'anastomoser avec les rameaux terminaux des artères conjonctivales postérieures.

II. La couche des cellules ganglionnaires (18,19)

La rétine est un tissu neurosensoriel tapissant la surface interne du globe. C'est une fine membrane de coloration rosée, transparente, bien vascularisée, étendue de la papille à l'ora serrata. Sa double vascularisation est fournie par un système artériel propre, issu de l'artère centrale de la rétine et par un apport de voisinage situé au niveau de la chorio-capillaire.

Sur le plan histologique, la rétine présente dix couches ; de l'extérieur vers l'intérieur on trouve (figure 5) :

- l'épithélium pigmentaire : couche la plus externe de la rétine
- la couche des photorécepteurs: cônes et bâtonnets ;
- la membrane limitante externe : située à la jonction des expansions externe et interne des photorécepteurs
- la couche nucléaire externe : formée par les noyaux des cellules photoréceptrices;
- la couche plexiforme externe : constituée principalement par des synapses entre les photorécepteurs Et les cellules bipolaires.
- la couche nucléaire interne : contient les corps cellulaires de quatre types de cellules : Les cellules bipolaires, horizontales, amacrines et les cellules de Müller.
- la couche plexiforme interne : zone de synapses entre les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires et les cellules amacrines.
- la couche des cellules ganglionnaires : absente au niveau de la foveola, son épaisseur est maximale au niveau du clivus où elle atteint 80 μ (8 à 10 rangées de cellules). Son épaisseur diminue ensuite en rétine moyenne où une seule couche de cellules est présente.

Les cellules ganglionnaires sont les neurones qui collectent l'information visuelle pour la transmettre au système nerveux central. Leurs noyaux sont localisés dans la couche nucléaire la plus interne de la rétine, dénommée la couche des cellules ganglionnaires, mais on peut également trouver plus rarement des noyaux de cellules ganglionnaires dans la plexiforme interne et dans la nucléaire interne. Les cellules ganglionnaires sont de grosses cellules d'environ 10 à 20 μm qui forment des synapses, par l'intermédiaire de leur dendrite, avec les cellules bipolaires et les cellules amacrines dans la couche plexiforme interne. Les signaux des photorécepteurs sont en effet relayés vers les cellules ganglionnaires par un réseau d'interneurones.

Chaque type d'interneurones rétiniens (cellules horizontales, bipolaires, amacrines) joue un rôle spécifique dans la mise en forme du signal des photorécepteurs transmis à travers la rétine.

Les axones des cellules ganglionnaires convergent vers la papille pour former le nerf optique. Les cellules ganglionnaires forment une monocouche sauf dans la région parafovéolaire, où elles sont empilées en six-sept couches. Les cellules ganglionnaires forment une monocouche à l'extrémité de la zone périfovéolaire, qui correspond également à la limite postérieure de la rétine centrale. Au niveau de la rétine centrale (5-6 mm centraux, correspondant à un champ visuel central de 18°), les pigments sont plus concentrés dans les cellules ganglionnaires et parfois également dans les cellules amacrines, particulièrement la lutéine et la zéaxanthine.

Les afférences d'une cellule ganglionnaire sont originaires des photorécepteurs de voisinage dans une aire circonscrite de la rétine, le champ récepteur de cette cellule. Les champs récepteurs des cellules ganglionnaires possèdent deux importantes propriétés. En premier, l'exploration de la rétine à l'aide d'un stimulus en forme de petite tache lumineuse montre que les champs

récepteurs sont globalement circulaires. Deuxièmement, pour la plupart des cellules ganglionnaires, le champ récepteur est divisé en deux parties : une zone circulaire au centre appelée le centre du champ récepteur, et la partie restante, appelée périphérie du champ récepteur. Les cellules ganglionnaires répondent surtout à l'illumination différentielle des parties centrale et périphérique de leurs champs récepteurs. Les cellules ganglionnaires centre-on et centre-off sont présentes en quantités égales et tous les photorécepteurs projettent sur les deux types. Les cellules ganglionnaires sont ainsi spécialisées dans la détection de contrastes et les changements rapides de l'image visuelle.

- la couche des fibres optiques : constituée par les axones des cellules ganglionnaires.
- membrane limitante interne : élément le plus interne de la rétine, c'est une véritable membrane.

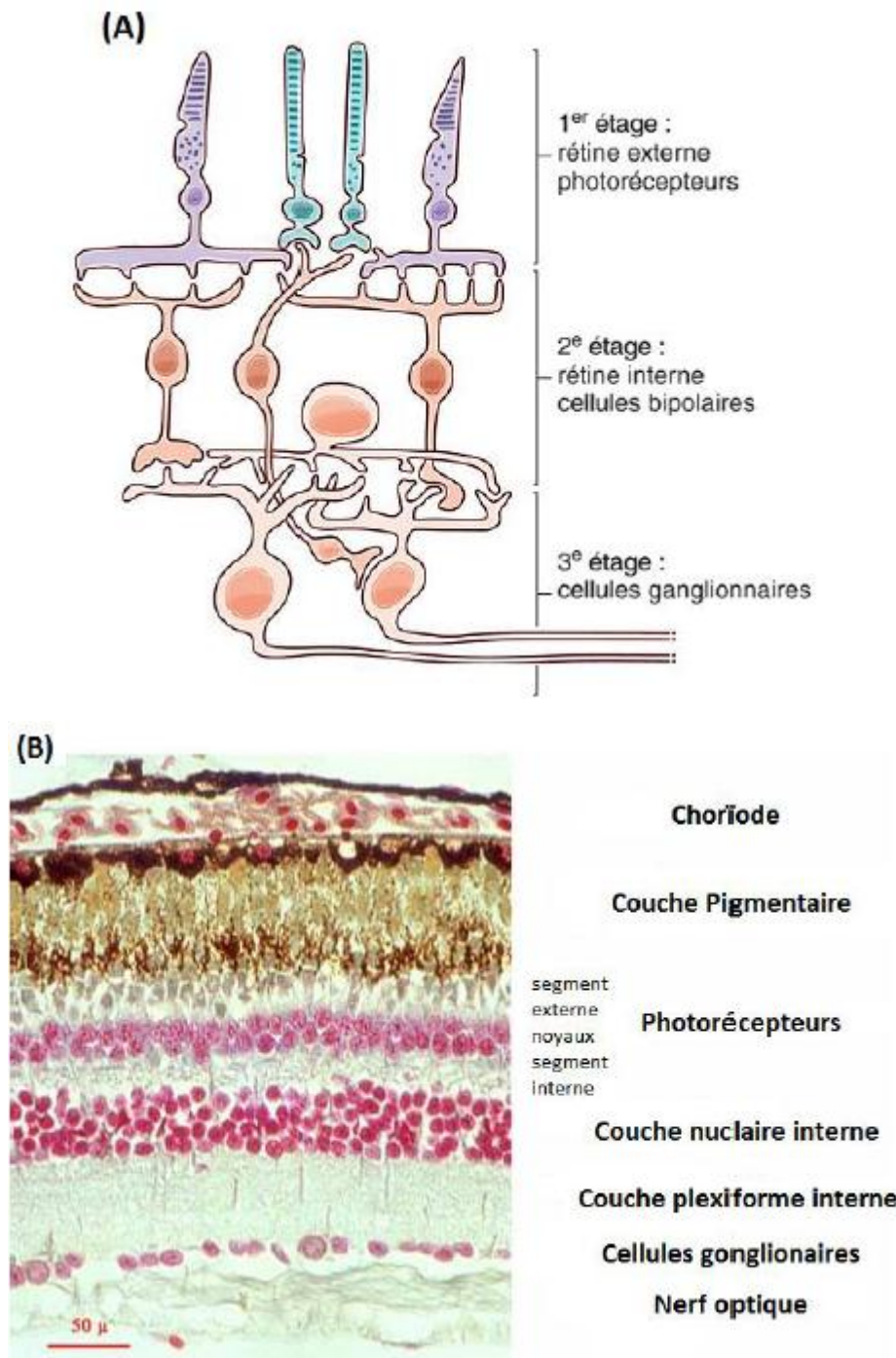


Figure 5. Schéma (A) et coupe histologique (B) montrant les différentes couches de la rétine. (18)

III. Nerf optique et ses gaines (20)

1. les segments du nerf optique

Les fibres optiques naissent des cellules ganglionnaires de la rétine. Elles se coudent à angle droit pour pénétrer la papille et se réunissent pour former le nerf optique. Grossièrement cylindrique, il est constitué par 1,2 million d'axones de cellules ganglionnaires rétiniennes. En arrière de la lame criblée, il a les mêmes caractéristiques que les fibres de substance blanche intracrâniennes. Il traverse le canal scléral pour émerger dans l'orbite, au pôle postérieur du globe oculaire, et se diriger vers l'angle interne du chiasma en traversant l'orbite, oblique en arrière et en dedans. On lui décrit quatre portions : intraoculaire ou la tête du nerf optique, intraorbitaire, intracanaulaire et intracrânienne. (figure 6)

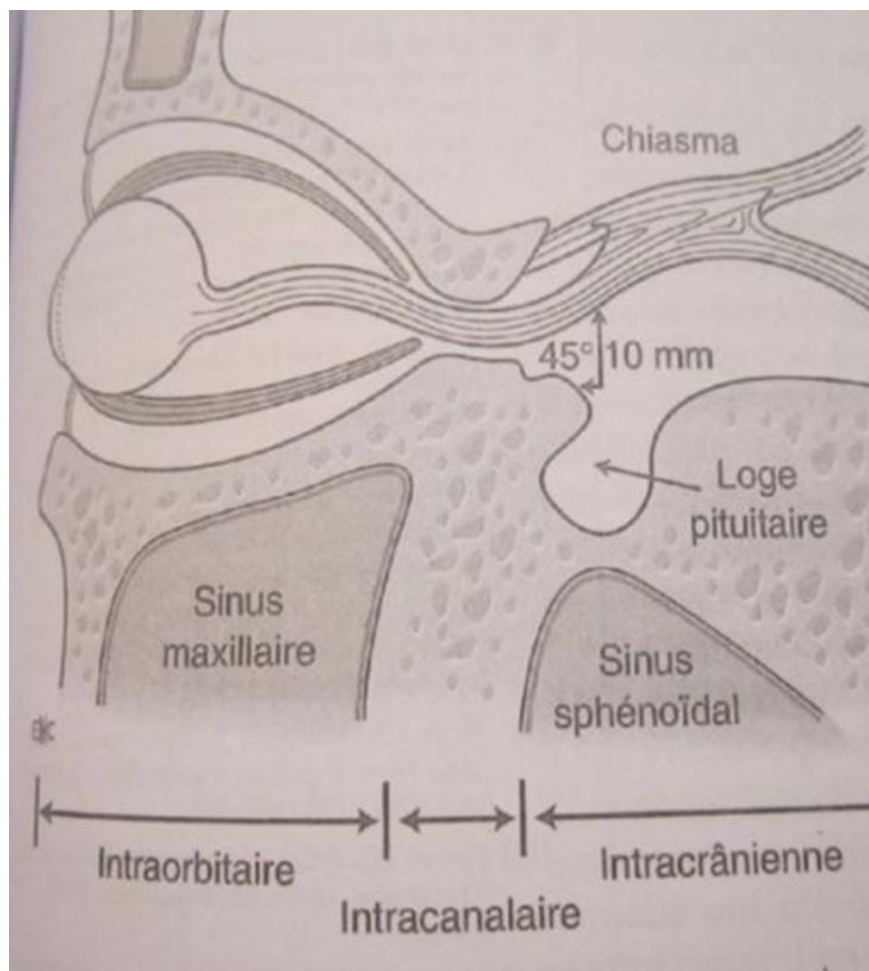


Figure 6. Vus sagittale des portions intraorbitaire, intracanaulaire et intracrânienne du nerf optique (21)

a. La tête du nerf optique : (6)

La tête du nerf optique ou la papille optique est la portion intraoculaire de celui-ci. Elle est le lieu de convergence des fibres amyéliniques, axones des cellules ganglionnaires de la rétine qui se regroupent en faisceaux pour former un tronc nerveux unique.

a-1. Anatomie macroscopique : (7,8) (Figure 7)

La papille optique (la tête du nerf optique) apparaît comme un disque peu saillant par rapport au plan rétinien, elle est légèrement ovale à grand axe vertical, et son diamètre moyen est de 1,5mm. Elle est située à 3,5mm en dedans et à 1mm au-dessus du pôle postérieur de l'œil et prend une coloration blanc rosée, cette couleur blanchâtre vient de la présence, en arrière des fibres nerveuses myélinisées, alors que la présence d'un riche réseau capillaire la fait apparaître comme rosée. A son centre, émergent les vaisseaux centraux de la rétine qui se divisent classiquement à ce niveau.

On distingue à la papille deux parties : l'excavation papillaire et la bordure neurorétinienne qui sont entourés par l'anneau scléral péripapillaire.

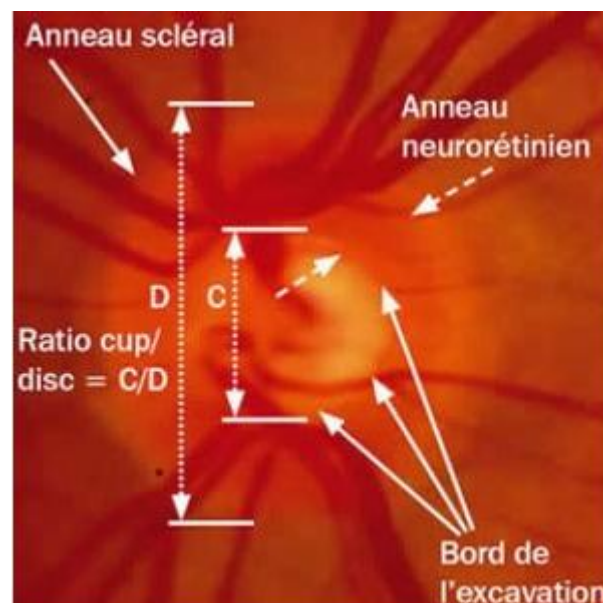


Figure 7. papille optique(Bourne. Glaucoma Service, Department of Ophthalmology, Hinchingbrooke Hospital. Royaume-Uni)

Excavation papillaire

C'est la portion centrale de la tête du nerf optique dépourvue de toute fibre axonale. L'excavation papillaire est chiffrable chez le sujet normal de $0,73 \pm 0,59$ mm². Le diamètre vertical est habituellement plus petit, que le diamètre horizontal.

- **Rapport Cup/Disc** Comme le nerf optique est ovalisé verticalement et que l'axe de l'excavation est ovalisé horizontalement, le rapport Cup/Disc est plus large horizontalement que verticalement. Dans une population normale, celui-ci est chiffrable de 0,0 à 0,84 et n'est, en aucun cas, représentatif du nombre de fibres rétiniennes passant au niveau de la tête du nerf optique.

Bordure neurorétinienne

C'est le passage obligé de l'ensemble des fibres nerveuses. Elle est plus large en inférieure et de plus en plus étroite depuis la partie inférieure puis supérieure, nasale puis temporale. Mais là aussi, il existe une grande variabilité interindividuelle.

Anneau scléral péripapillaire

Cet anneau apparaît sous la forme d'une ligne blanche. Il réalise une séparation entre les portions intrapapillaire et péripapillaire qui correspond au calcul de la surface réelle de la tête du nerf optique. En ophtalmoscopie, il est plus large à la partie temporale horizontale et de plus en plus fin depuis la partie temporale inférieure puis supérieure et enfin nasale. Il est plus visible chez les yeux porteurs d'une atrophie optique.

a-2. Anatomie microscopique :

La tête du nerf optique comprend 3 parties (figure 12):

- **Portion pré-laminaire :**

Située en avant de la lame criblée, limitée par la rétine et la choroïde, qui se terminent à distance de l'anneau scléral. Elle comporte les axones amyéliniques des cellules ganglionnaires rétiniennes, et les vaisseaux rétiniens centraux entourés d'un manchon astrocytaire.

– **Portion laminaire ou lame criblée (9):**

La région laminaire correspond à la lame criblée et est en continuité avec les parois du canal scléral (10). La fonction principale de la lame criblée est de permettre le passage des fibres nerveuses rétiniennes et des vaisseaux centraux de la rétine au travers du canal scléral tout en préservant ces structures du gradient de pression entre les espaces intra- et extra-oculaires (11).

Morphologiquement, la lame criblée est légèrement incurvée avec une concavité antérieure, ses couches internes communiquant avec le réseau glial prélaminaire et ses couches externes fusionnant avec les septums rétrobulbaires du nerf optique (figure 8) (11). La lame criblée correspond à un tamis à plusieurs étages constitué par le tiers antérieur de la sclère postérieure (7) (figure 9).

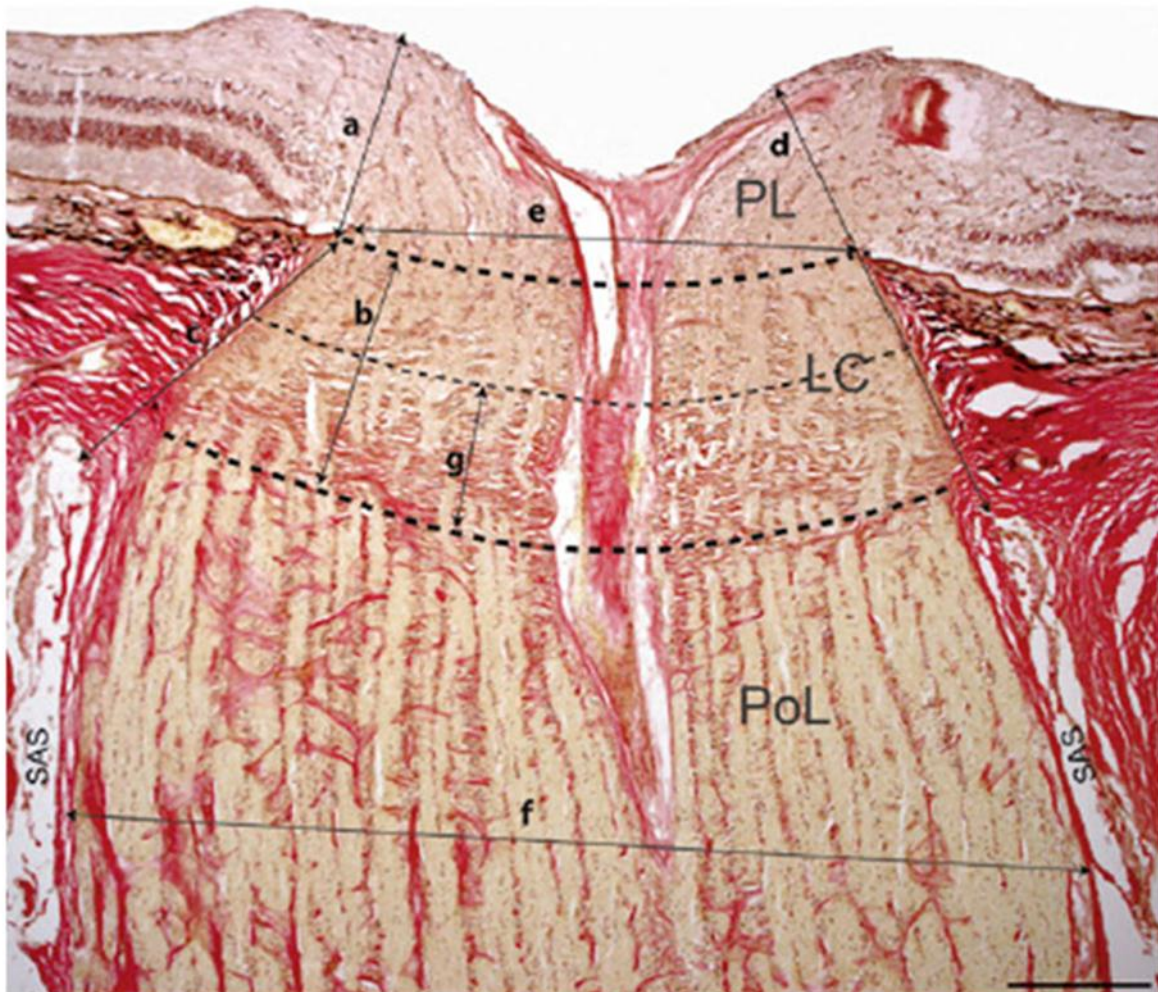


Figure 8. Coupe histologique d'une papille normale montrant les paramètres d'analyse histomorphométrique. Épaisseur prélaminaire (a), épaisseur totale de la lame criblée (b), distance entre la surface antérieure de la lame criblée et l'espace sous-arachnoïdien (c), distance entre la membrane limitante interne et l'espace sous-arachnoïdien (d), diamètre du nerf optique au niveau du canal scléral (e) et 1 mm en arrière de la lame criblée, épaisseur de la partie postérieure de la lame criblée (g). SAS : espace sous-arachnoïdien ; LC : lamina cribrosa ; PL : région prélaminaire ; PoL : région post-laminaire. (D'après Balaratnasingam C, Morgan WH, Johnstone V, Pandav SS, Cringle SJ, Yu DY. Histomorphometric measurements in human optic nerve and an estimation of optic nerve pressure gradients in human. *Exp Eye Res.* 2009 ; 89 : 618–28)

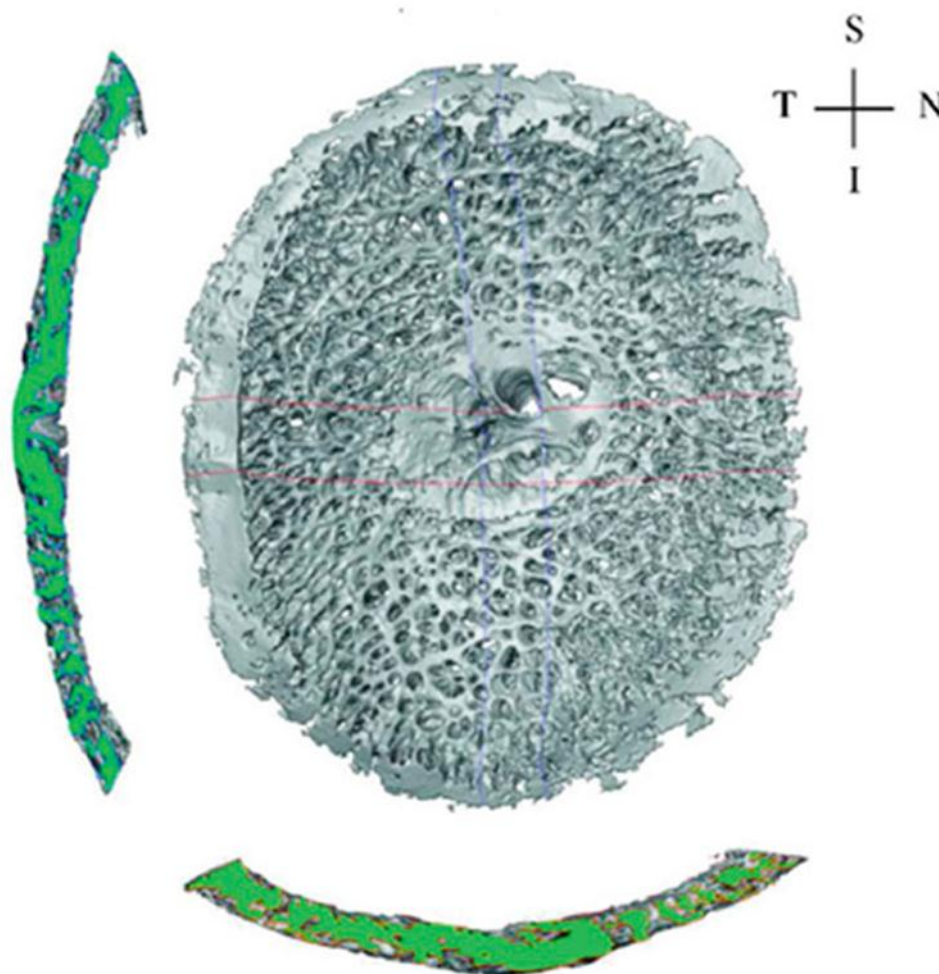


Figure 9. Reconstruction en trois dimensions du tissu conjonctif de la lame criblée.

S : supérieur ; I : inférieur ; N : nasal ; T : temporal. (D'après Grytza R, Girkin CA, Libertiaux V, Crawford Downs J. Perspectives on biomechanical growth and remodeling mechanisms in glaucoma. Mechanics Research Communications. 2012 ; 42 : 92-106)

La lame criblée mesure approximativement 237 μm de hauteur (12). Elle est composée de fibres de collagène et élastiques qui s'entrecroisent en feuillets de tissus conjonctifs fenêtrés. Ces feuillets contiennent également des capillaires entourés par une membrane basale et quelques cellules d'aspect fibroblastiques appelées cellules de la lame criblée (12, 13, 14). Ces lames de tissu conjonctif sont perforées par 200 à 400 orifices irréguliers de tailles variables (de 22,5 à 500 μm) (15), formant des canaux à travers lesquels les axones des cellules ganglionnaires passent (10,11). La taille de ces pores varie ainsi au niveau de la lame criblée : ils sont plus larges dans les parties inférieures et supérieures du nerf optique par rapport aux régions nasales et temporales (13). Le nombre des pores de la lame criblée augmente en fonction de la profondeur au sein de la lame criblée : ils sont ainsi plus nombreux au niveau de la partie profonde de la lame criblée(16). Des orifices centraux plus larges permettent le passage de l'artère et de la veine centrale de la rétine. Les orifices de la lame criblée sont parfois observés au fond de l'excavation de la tête du nerf optique. Les nouvelles techniques d'imagerie, comme l'optique adaptative (10) (figure 10) ou encore l'imagerie en tomographie par cohérence optique (17) (figure 11), permettent aussi de visualiser directement la lame criblée.

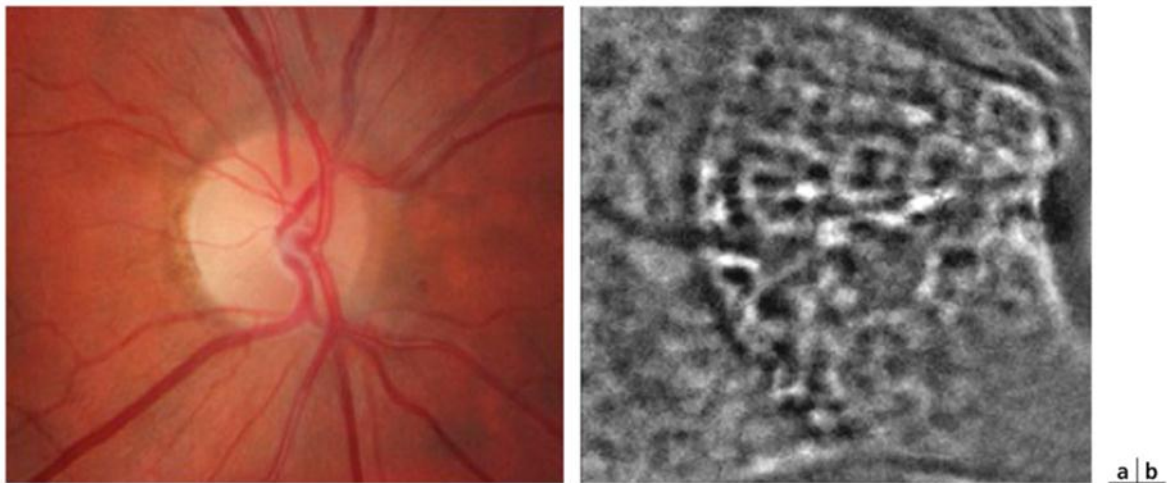


Figure 10. Photographie d'une papille normale (a). Image en optique adaptative de la même papille montrant la lame criblée (b) (RTX1, Imagine Eyes, Orsay, France). (Collection S. Carette Zwillinger.)

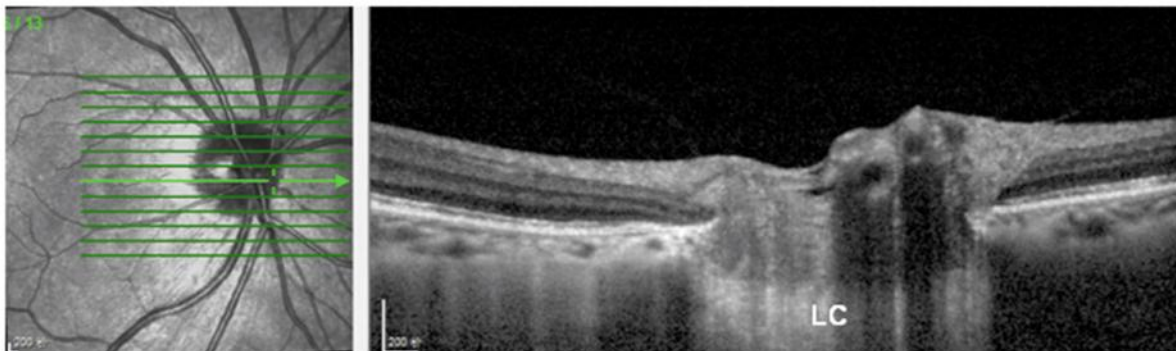


Figure 11. Image en tomographie par cohérence optique de la papille et de la lame criblée (LC) chez un sujet normal. (Collection Y. Wang, Beijing Institute of Ophthalmology, Pékin, Chine.)

Lame criblée : C'est la région la plus richement vascularisée du nerf optique. Elle est irriguée par des branches centripètes issues directement des artères ciliaires courtes postérieures ou à partir du cercle artériel de Zinn-Haller.

- **Portion rétro-laminaire :**

C'est le point de départ du nerf optique proprement dit en arrière de la lame criblée. A ce niveau, les gaines méningées séparent la sclère du nerf optique.

Elle est constituée :

- Des fibres nerveuses myélinisées.
- Des oligodendrocytes.
- Des astrocytes.
- Des septums du nerf optique.
- Des vaisseaux centraux de la rétine.
- Des méninges entourant le nerf optique.

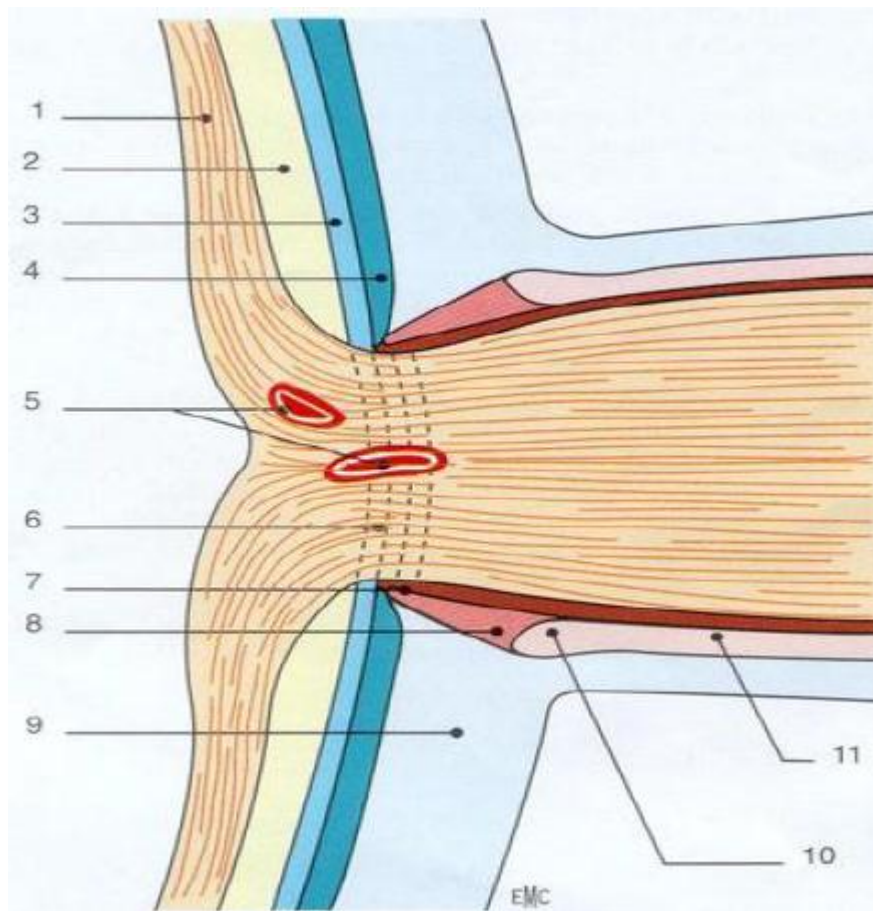


Figure 12. Coupe de la papille et du canal scléral. (10)

- | | |
|---------------------------|-------------------------------|
| 1. Fibres optiques | 7. Éperon scléral |
| 2. Rétine | 8. Tissu d'Elchingen |
| 3. Épithélium pigmentaire | 9. Sclérotique |
| 4. Choroïde | 10. Cul-de-sac inter vaginal |
| 5. Coupe des vaisseaux | 11. Espace sous-arachnoïdien. |
| 6. Lame criblée | |

a-3. Vascularisation de la tête du nerf optique :

La connaissance de la vascularisation de la tête du nerf optique est essentielle. Elle est cependant complexe et soumise elle aussi à de nombreuses variations interindividuelles (figure 13).

Selon Hayreh nous pouvons distinguer quatre régions (figure 14) :

- **Couche des fibres rétinienne** : Cette portion la plus superficielle de la tête du nerf optique est vascularisée presque exclusivement par les artérioles rétinienne. Enfin pour les yeux qui possèdent une artère cilio-rétinienne, la couche des fibres sous-jacentes est sous la dépendance de la circulation ciliaire courte postérieure.

- **Portion prélaminaire** : Elle est vascularisée par des branches artérielles centripètes venant des artères choroïdiennes péri-papillaires issues des artères ciliaires courtes postérieures.

- **Lame criblée** : C'est la région la plus richement vascularisée du nerf optique. Elle est irriguée par des branches centripètes issues directement des artères ciliaires courtes postérieures ou à partir du cercle artériel de Zinn-Haller.

- **Portion rétrolaminaire** : Elle dépend du réseau artériel ciliaire court postérieur par l'intermédiaire des artères choroïdiennes péri-papillaires qui cheminent sous la gaine du nerf optique.

Le drainage veineux se fait par la veine centrale de la rétine, les veines choroïdiennes et les veines des gaines méningées.

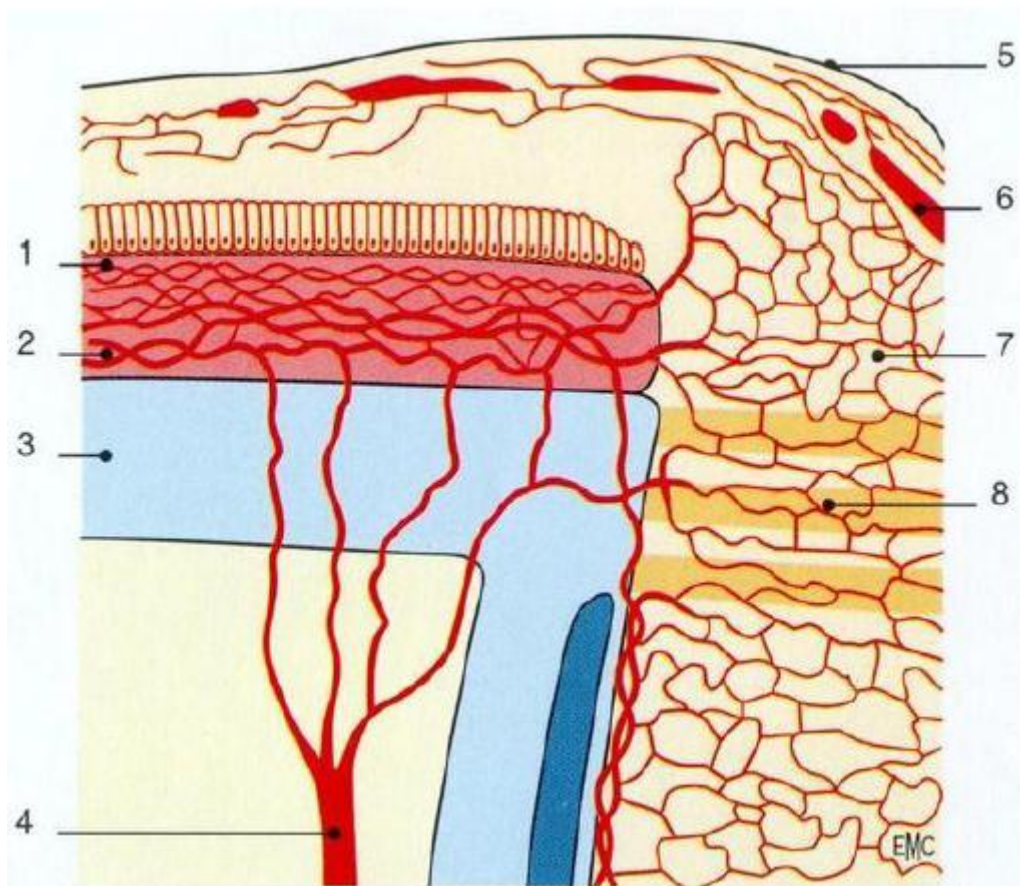


Figure 13. Angioarchitecture de la tête du nerf optique. (7)

- | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Rétine | 5. Couche des fibres rétiniennes |
| 2. Choroïde | 6. Artères |
| 3. Sclère | 7. Portion prélaminaire |
| 4. Artère ciliaire courte postérieure | 8. Lame criblée |

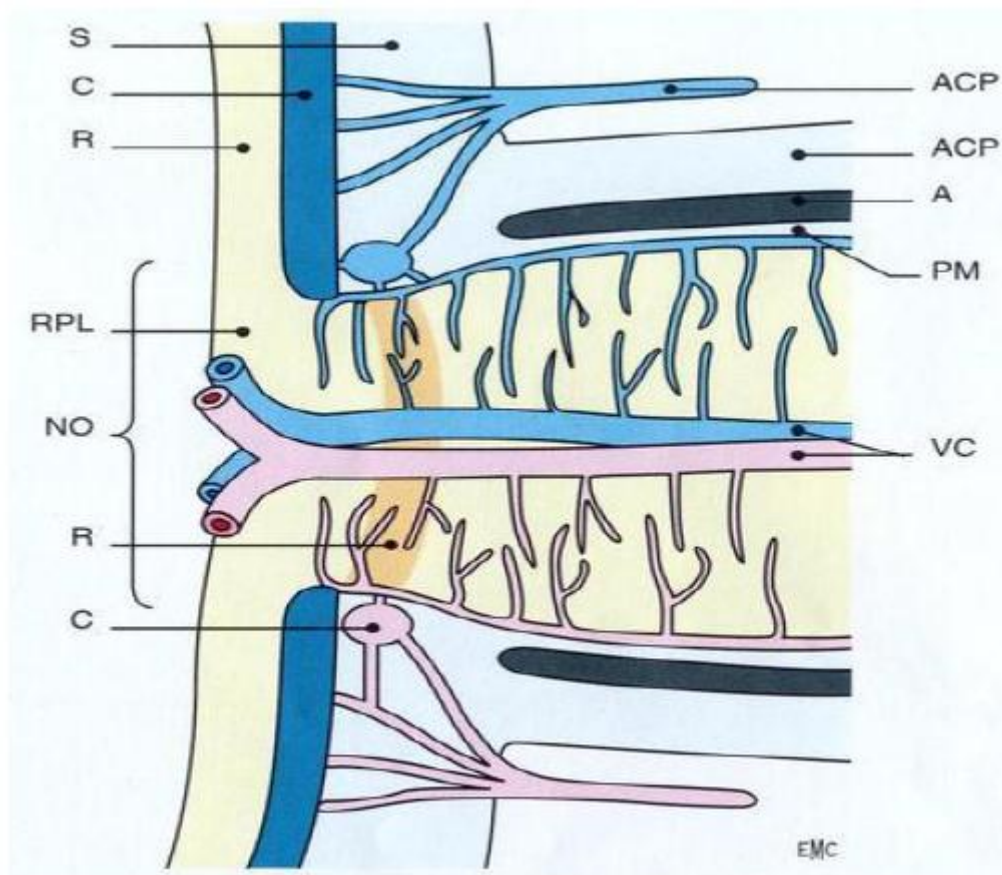


Figure 14. Vascularisation de la tête du nerf optique d'après Hayreh. (7)

ACP : artère ciliaire postérieure

DM : dure-mère

A : arachnoïde

PM : pie-mère

VC : vaisseaux centraux de la rétine

S : sclère

C : choroïde

R : rétine ; **RPL** : rayon prélaminaire

NO : nerf optique

LC : lame criblée

CZH : cercle de Zinn-Haller

b. Nerf optique intraorbitaire

C'est la portion la plus longue du nerf. Elle mesure de 20 à 30 mm. Après le passage de la lame criblée, les axones s'entourent d'une gaine de myéline. Celle-ci est fabriquée, comme dans le reste du système nerveux central (SNC), par les oligodendrocytes.

Le tronc du nerf est oblique en arrière et en dedans, et sinueux, cette sinuosité étant variable en fonction surtout de la position du globe et de la morphologie de l'orbite. Elle est exagérée en cas d'enophtalmie, et le nerf est rectiligne en cas d'exophtalmie. Cette sinuosité permet les mouvements du globe oculaire sans créer de tension sur le nerf optique. Dans l'orbite, le nerf optique est entouré d'une gaine méningée (figure 15), en continuité avec la sclère en avant et la dure-mère au niveau du canal optique en arrière. Cette gaine correspond à une extension des méninges intracrâniennes et en a les mêmes caractéristiques.

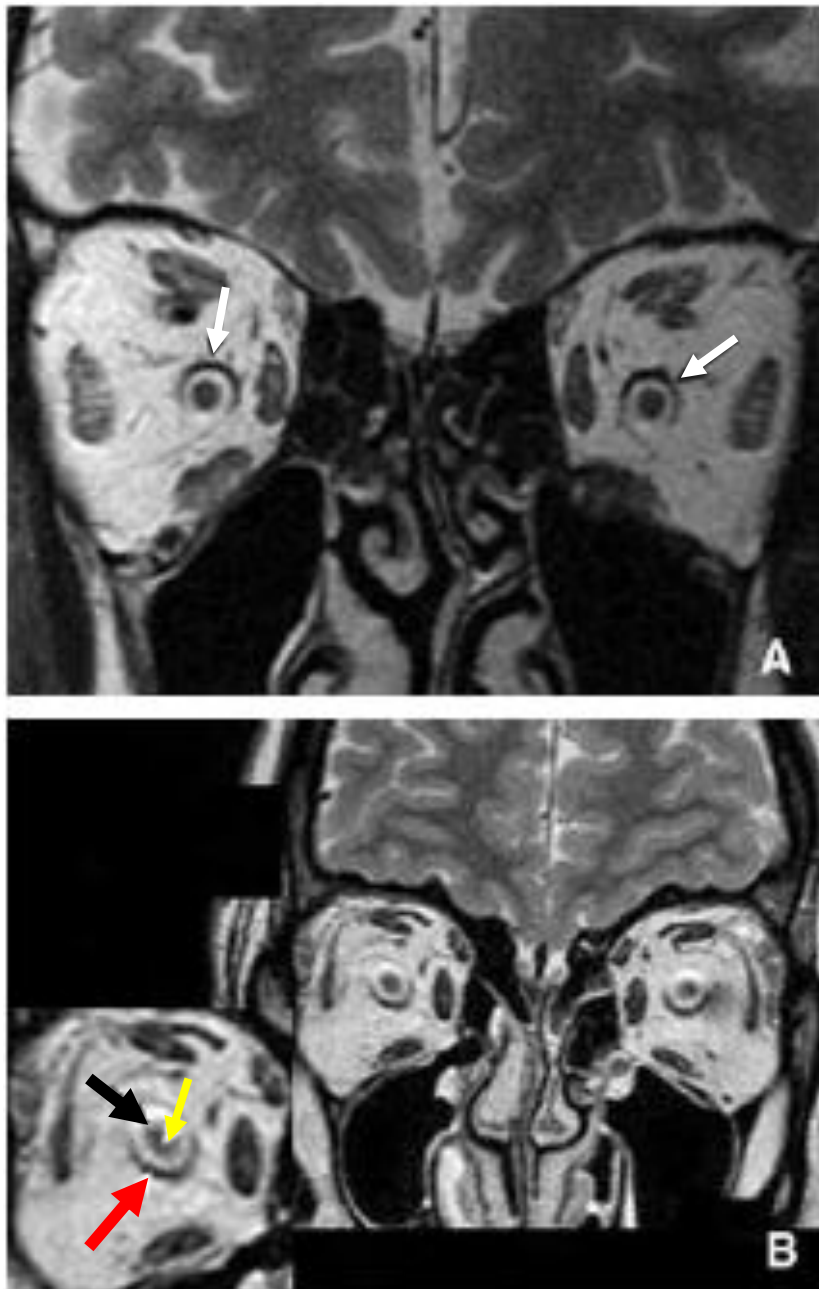


Figure 15. A. Imagerie par résonance magnétique (IRM). Coupe coronale orbitaire T2. Méninge périoptique (flèches) mieux visible à la partie supérieure du nerf (artefact par déplacement chimique). **B.** Gaine, liquide cérébrospinal (LCS) et nerf optique. Flèche jaune : nerf optique ; flèche rouge : méninge optique ; flèche noire : liquide cérébrospinal. (20)

c. Nerf optique intracanaulaire (22)

À sa sortie de l'orbite, le nerf optique, entouré de ses gaines et accompagné de l'artère ophtalmique et de quelques rameaux du sympathique péricarotidien, chemine dans le canal optique, creusé dans la grande aile du sphénoïde (figure 16).



Figure 16. Scanner sans injection haute résolution. Coupe axiale. Canaux optiques (flèches). (20)

Au niveau canalaire, il existe une adhérence solide de la dure mère à l'os. L'orifice orbitaire du canal optique est situé en haut et dedans de la fissure orbitaire supérieure (figure 17).

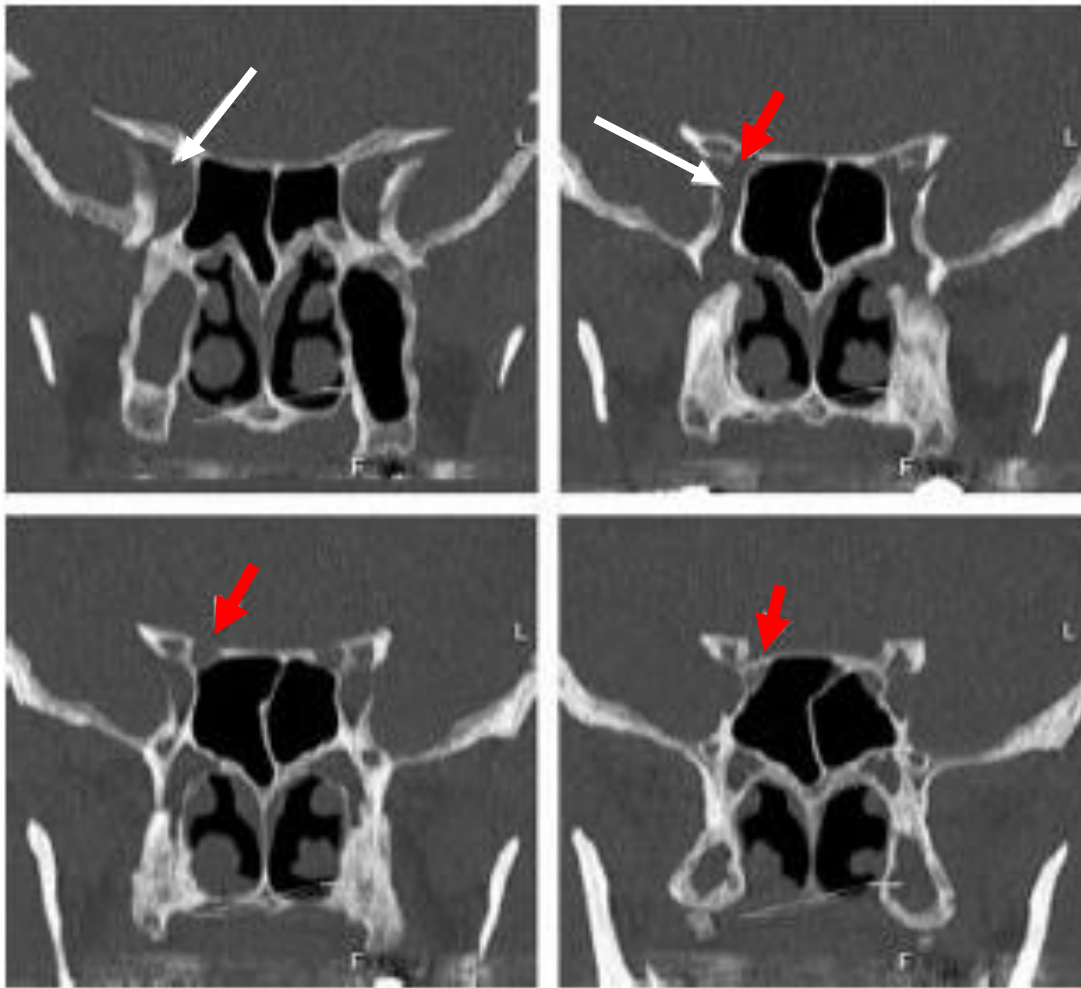


Figure 17. Rapports de la fissure orbitaire supérieure (flèches blanches) et du canal optique (flèches rouges). (20)

Il est ovalaire, à grand axe vertical et limité par les deux expansions fibreuses de la bandelette supéro-interne de l'anneau de Zinn, qui se réunissent après avoir longé le bord supérieur du droit médial et le bord interne du droit supérieur. Les parois du canal sont relativement solides. Les lésions intracanales du nerf optique vont vite avoir un retentissement sur la vision, car, par un phénomène d'auto entraînement, le moindre œdème va être exacerbé, et provoquer une détérioration et des fibres optiques et de leur vascularisation.

d. Nerf optique intracrânien

La longueur de ce segment est variable (3 à 15 mm selon le Walsh and Hoyt). Le nerf chemine au sein de la citerne optochiasmatique, se dirige oblique en arrière et dedans pour rejoindre sur la ligne médiane le nerf Adelphe et former le chiasma optique.

Il est en rapport en dedans et en bas avec la tente de l'hypophyse, en dehors et en arrière avec le sinus caverneux et en particulier l'émergence intracrânienne de la carotide interne.

Celle-ci peut soulever le nerf optique adjacent, d'autant plus qu'elle est sinueuse. Elle donne ses branches de terminaison en arrière du nerf ainsi que l'artère ophtalmique qui va suivre la face inférieure du nerf optique et pénétrer dans l'orbite par le canal optique.

Le nerf optique est situé sous l'espace perforé antérieur, à la face inférieure du lobe frontal, compris entre la bandelette optique et l'uncus de l'hippocampe (lobe temporal) en arrière, les racines olfactives interne et externe en avant. Il est surcroisé par l'artère cérébrale antérieure (figure 18).

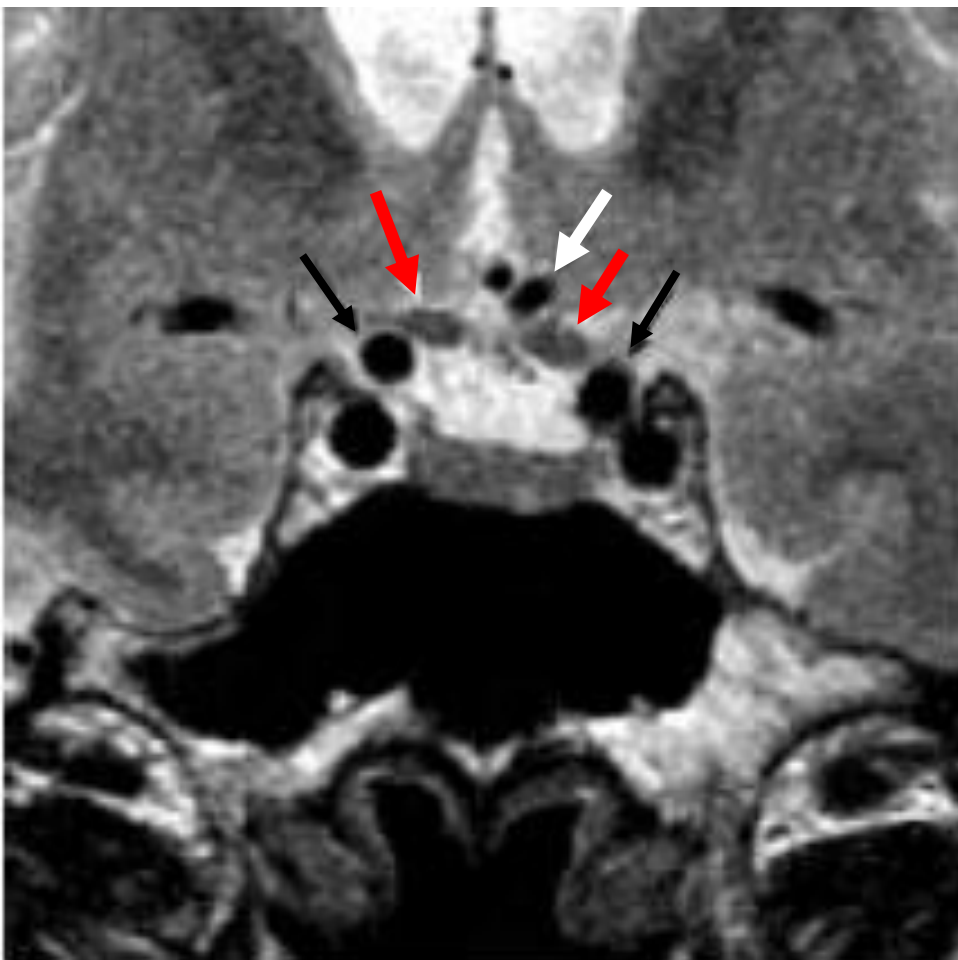


Figure 18. Rapports du II intracrânien (flèches rouges) : artère cérébrale antérieure (flèche blanche) et carotide interne (flèches noires).

2. Gaine du nerf optique (23)

La gaine (dure-mère et arachnoïde) est normalement lâche près du globe oculaire, avec un espace sous-arachnoïdien beaucoup plus grand entre le nerf optique et la gaine que partout ailleurs. (figure 19)

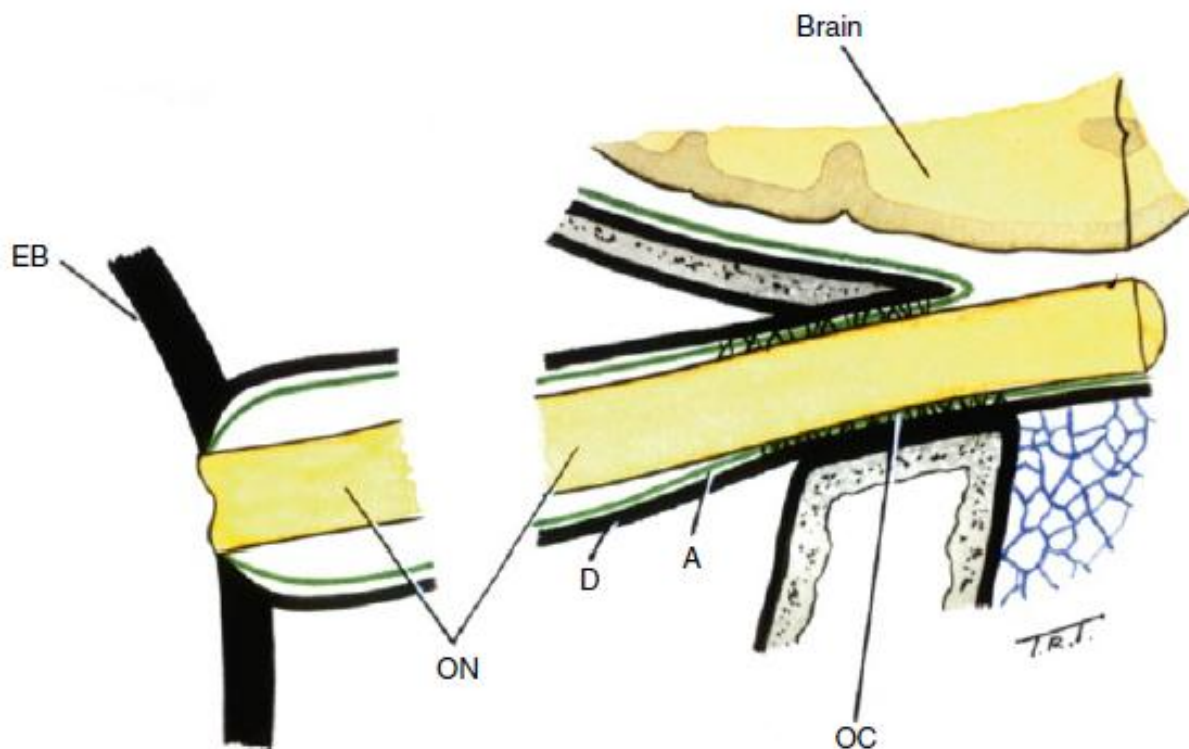


FIGURE 19. Diagramme schématique montrant divers régions de la gaine du nerf optique. A arachnoïde, D dure mère, EB Eyeball = Globe oculaire, canal optique OC, ON nerf optique (Reproduit de Hayreh [24,27])

L'espace se termine aveuglément à la jonction de la gaine et du globe oculaire. L'espace sous-arachnoïdien entre le nerf optique et la gaine est le plus étroit dans la région du canal optique.

Dans le canal optique, le nerf optique est attaché à la dure-mère environnante par des bandes fibreuses épaisses (figures 19,20), qui s'étendent de la dure-mère à la pie, l'arachnoïde étant interrompu aux emplacements des bandes mais continuellement entre les deux. La quantité de ces adhérences fibreuses montre une variation interindividuelle marquée.

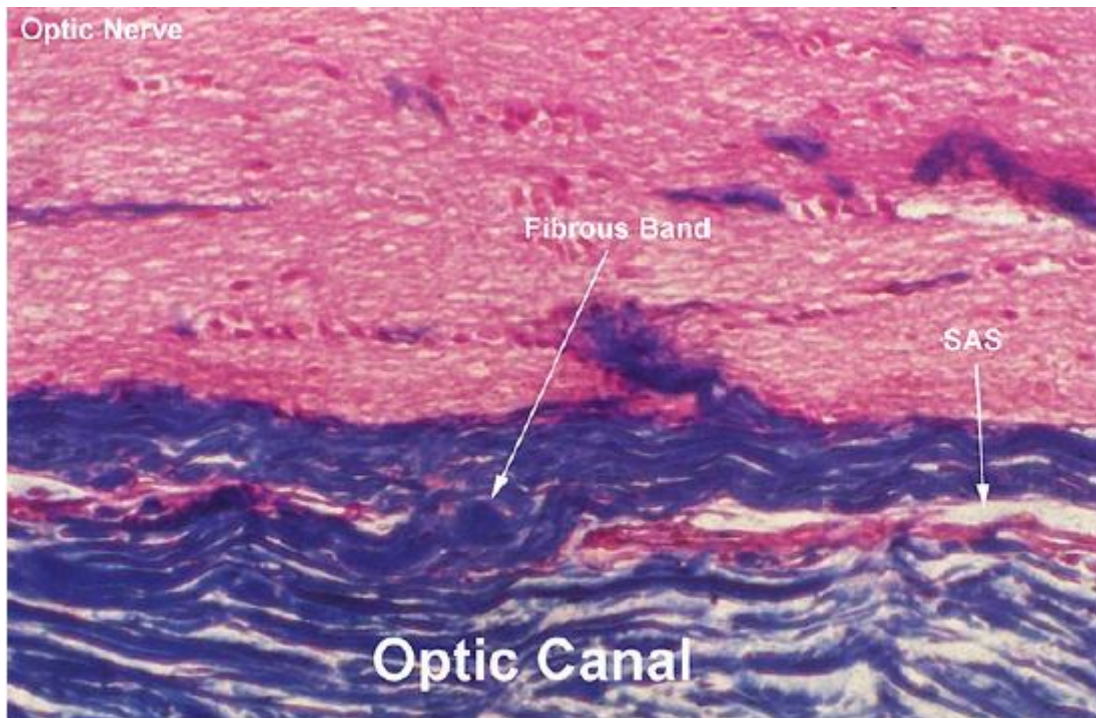


FIGURE 20. Coupe longitudinale du nerf optique dans la région du canal optique, montrant un espace capillaire sous-arachnoïdien (SAS) et des bandes fibreuses reliant le nerf optique au gaine environnante (coloration au trichrome de Masson) (23)

Au sommet de l'orbite, à l'ouverture orbitale du canal optique, la gaine du nerf optique est attachée et entourée par le tendon annulaire auquel sont rattachés les différents muscles droits. Dans la région du canal optique, les deux couches de la dure-mère sont jointes mais se divisent à l'extrémité orbitale du canal. La couche externe forme le périoste des os orbitaux, tandis que la couche interne forme la gaine durale du nerf optique (figure 19). Dans le canal optique, l'artère ophtalmique est liée à l'espace sous-dural et à la partie entre les deux couches de la mère, elle est également visible dans l'espace sous-dural et dans les deux couches. (25). (figure 21).

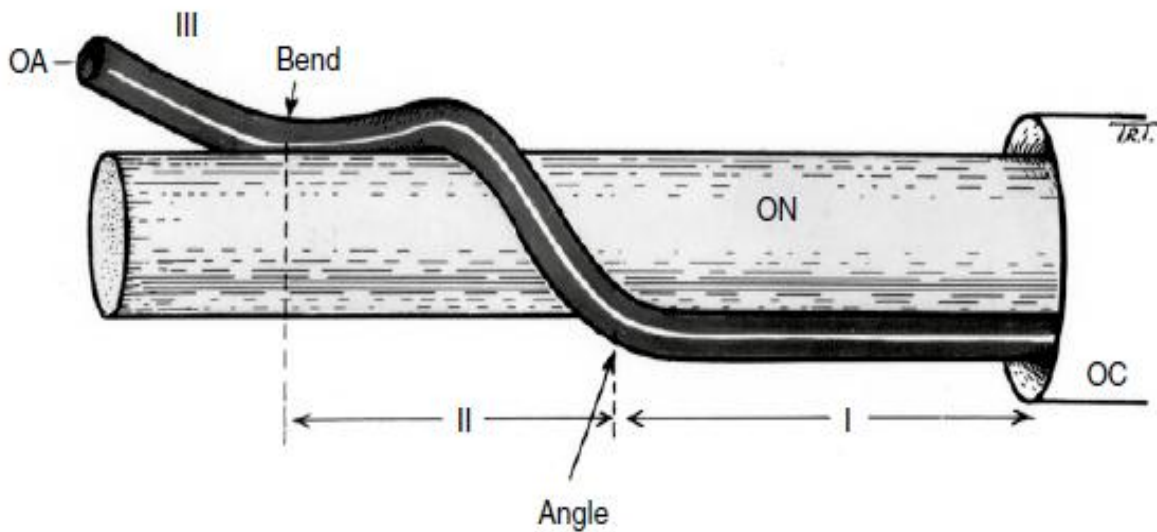


FIGURE 21. La voie intra-orbitale de l'artère ophtalmique humaine, vue depuis le côté latéral du nerf optique. **OA** Artère ophtalmique, **OC** Canal optique, **ON** Nerf optique, **I, II et III** Trois parties de la partie intra-orbitaire de l'artère ophtalmique (Reproduit de Hayreh [26])

L'anatomie de la gaine du nerf optique dans la région du canal optique mérite une attention particulière, car elle semble avoir une grande importance à plus d'un titre. La longueur du canal optique osseux est inférieure à celle du canal in situ dans le corps normal chez l'homme, car le bord osseux supérieur de sa cavité crânienne se prolonge de 0,5 à 0,6 mm dans le crâne par un pli falciforme de dure-mère (25). Figure 22).

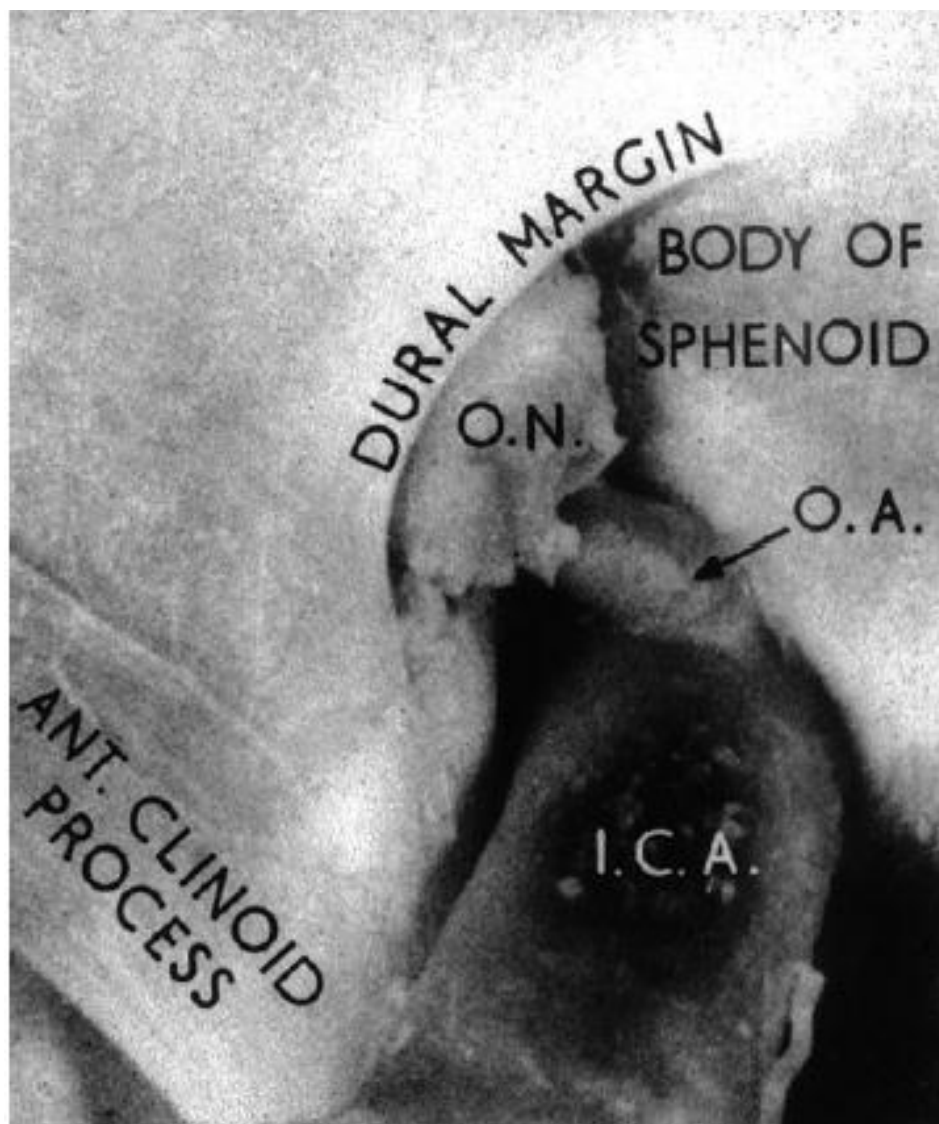


FIGURE 22. Artère ophtalmique (O.A.) et carotide interne (I.C.A.) et nerf optique (O.N.), vus de manière intracrânienne, avec l'extrémité intracrânienne du canal optique et le nerf optique qu'il contient (Reproduit de Hayreh [25])

Comme indiqué ci-dessus, le nerf optique situé dans le canal optique, contrairement à la partie orbitale de la gaine, est fermement lié à la dure-mère par de nombreuses bandes fibreuses épaisses qui relient la dure-mère à la pie (figures 19,20). Ces bandes non seulement maintiennent fermement le nerf optique en position dans cette région, mais maintiennent également la dure-mère et le nerf optique proches les uns des autres. Dans cette région, l'espace sous-arachnoïdien est réduit à une taille presque capillaire (figure 20. - SAS), qui est interrompue par ces bandes. Par conséquent, l'espace revêt le caractère d'un réseau trabéculaire de fibres étroitement liées dans le canal. Il faut cependant ajouter que, dans certains cas, seules des adhérences rares ont été observées tout autour du nerf optique dans cette région.

On a souvent supposé que l'apparence bulbeuse normale de la gaine était due à l'étirement et à la distension de la gaine en raison de la pression accrue du liquide céphalo-rachidien dans celle-ci; Cependant, cela n'est pas possible parce que la dure-mère, étant des fibres de collagène solides (pas des fibres élastiques), est incapable de se distendre avec une quantité quelconque de liquide céphalo-rachidien élevée observée chez les patients. L'anatomie de la gaine dans la région du canal optique joue un rôle crucial dans la dynamique du transfert de la pression du liquide céphalo-rachidien de la cavité crânienne dans la gaine du nerf optique. La communication entre les espaces sous-arachnoïdiens de la cavité crânienne et la gaine du nerf optique est presque toujours observée; Cependant, l'étendue de la communication dans le canal optique montre une grande variation interindividuelle (34) Pour atteindre la partie orbitale de la gaine, le liquide céphalo-rachidien doit percoler à travers le réseau trabéculaire capillaire maillé formé par les adhérences dans le canal optique. L'ampleur de ces adhérences détermine la vitesse à laquelle la pression du liquide céphalorachidien peut être transmise de la cavité crânienne à la partie orbitale de la gaine.

RAPPEL

PHYSIOLOGIQUE

I. L'humeur aqueuse (28,29)

L'humeur aqueuse (HA) est un liquide endo-oculaire limpide, sécrété par le corps ciliaire au niveau de la chambre postérieure, qui gagne la chambre antérieure par la pupille et la quitte par le filtre trabéculaire. Elle joue un double rôle :

- Elle participe au métabolisme du globe, apportant les éléments nutritifs et éliminant les déchets ; elle fait partie des liquides interstitiels.
- Elle est l'agent régulateur de la PIO, qui est nécessaire au maintien de la forme du globe.

L'HA est le déterminant le plus important de la PIO, qui résulte d'un équilibre dynamique entre les processus de formation de l'HA et ses possibilités d'élimination.

1. Formation de l'humeur aqueuse :

a. Structures impliquées dans la formation de l'humeur aqueuse :

L'HA provient du sang, mais sa composition en est bien différente. Les deux liquides étant séparés par une barrière anatomique et fonctionnelle appelée barrière hémato-aqueuse (BHA).

Cette barrière est constituée de l'ensemble des structures uvéales qui séparent le sang des capillaires de l'HA des chambres antérieure et postérieure.

La formation de l'HA a lieu principalement au niveau des procès ciliaires.

b. Mécanismes en jeu pour la formation de l'humeur aqueuse :

Le mécanisme de sa formation est complexe. L'HA est constituée suite à une ultrafiltration plasmatique au niveau de la paroi des capillaires du corps ciliaire, puis s'enrichit de certaines substances par transport actif au niveau de l'épithélium ciliaire.

Les capillaires dans le stroma ciliaire sont fenêtrés, ce qui permet des échanges rapides des solutés entre le sang et le stroma ciliaire. Leur filtration dépend des forces s'exerçant de part et d'autre de la paroi capillaire.

Elle est donc directement liée à la pression hydrostatique du capillaire, la pression hydrostatique du tissu stromal, la pression osmotique du capillaire et la pression osmotique du tissu stromal, selon la loi de Starling :

$$F = C \times (P_{hc} - P_{ht}) + (P_{osmt} - P_{osmc})$$

F : Flux d'humeur aqueuse

C : Constante

P_{hc} : Pression hydrostatique capillaire

P_{ht} : Pression hydrostatique tissulaire

P_{osmt} : Pression osmotique tissulaire

P_{osmc} : Pression osmotique capillaire

Au niveau de l'épithélium ciliaire, plusieurs mécanismes vont permettre aux éléments sanguins, présents dans le stroma et les espaces intercellulaires, de traverser les membranes cellulaires, franchissant ainsi la BHA pour produire l'HA dans la chambre postérieure :

Diffusion simple :

Elle concerne les petites molécules liposolubles non ou peu ionisées, et quelques substances hydrosolubles de faible poids moléculaire, capables de traverser facilement la partie lipidique de la membrane cellulaire, et qui vont se répartir de part et d'autre de cette membrane en fonction du gradient de concentration.

Diffusion facilitée :

Certaines substances, comme le glucose, la plupart des acides aminés, l'acide ascorbique, traversent la membrane plasmique de façon beaucoup plus rapide que des substances de même famille, de poids moléculaire voisin mais de structure différente.

Pour ces substances, la vitesse de traversée de la membrane augmente avec leur concentration plasmatique jusqu'à un certain seuil au-delà duquel elle se stabilise, grâce à un transporteur membranaire de nature protéique.

Ultrafiltration :

Elle permet la séparation de molécules biologiques en fonction de leur taille moléculaire, à travers des membranes sélectives contenant des pores dont le diamètre assure la sélection.

Elle nécessite une force pour amener les molécules à franchir le filtre. Cette force est fournie par le gradient de pression existant de part et d'autre du filtre.

L'ultrafiltration explique la pauvreté de l'HA en protéines de gros poids moléculaire retenues par le filtre dans les conditions normales.

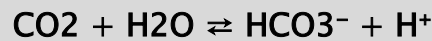
Sécrétion active :

C'est le mécanisme le plus important dans la formation d'HA. C'est la capacité de transférer spécifiquement un élément d'un côté à l'autre de l'épithélium ciliaire grâce à des pompes énergie-dépendantes, contre un gradient de concentration électrochimique.

Cela concerne principalement le transport actif du sodium par une pompe à sodium contenue dans la paroi des cellules ciliaires de l'épithélium ciliaire.

Les ions sodiums proviennent du stroma ciliaire à partir des capillaires fenêtrés, et traversent la lame basale des cellules pigmentées, puis gagnent les espaces intercellulaires et pénètrent dans les cellules pigmentées. Ils sont arrêtés par la membrane plasmique des cellules non pigmentées et par les jonctions serrées liant ces mêmes cellules entre elles.

Un phénomène d'échange Na^+/H^+ interviendrait alors aux pôles apicaux des cellules non pigmentées, la production d'ions H^+ étant catalysée par l'anhydrase carbonique :



Un ion sodium pénétrerait dans la cellule non pigmentée en échange d'un ion H^+ . La Na^+/K^+ -ATPase pompe les ions Na^+ situés à l'intérieur des cellules non pigmentées et les rejette hors du pôle basal de ces cellules ; en même temps elle mobilise les ions K^+ de l'HA et permet leur passage intracellulaire.

c. Débit d'humeur aqueuse :

La sécrétion d'HA n'est pas constante sur le nyctémère. Elle dépend d'un rythme circadien avec une diminution du taux de sécrétion la nuit de l'ordre de 30%.

2. Excrétion de l'humeur aqueuse :

L'HA sort de la chambre antérieure au niveau de l'AIC. Cette évacuation s'effectue pour 90 % par la voie principale trabéculo-canaliculaire constituée par le trabéculum, le canal de Schlemm et ses vaisseaux efférents, et pour 10 % par les voies accessoires uvéo-sclérales.

Les échanges avec l'iris sont limités car la pression capillaire est trop élevée pour permettre une excrétion irienne.

Le trabéculum est un véritable filtre autonettoyant qui tapisse la paroi cornéociliaire et le fond ciliaire de l'AIC.

Le canal de Schlemm joue le rôle d'un collecteur qui distribue l'HA aux veines épisclérales par des canalisations spécialisées, les veines aqueuses.

L'HA passe librement entre les faisceaux musculaires, gagne les espaces supra-ciliaires et supra-choroïdiens, puis traverse la sclère. L'HA est en partie réabsorbée par les vaisseaux sanguins orbitaires et en partie drainée via les vaisseaux lymphatiques de la conjonctive.

3. Physiologie de la pression intraoculaire:

La PIO résulte de l'équilibre s'établissant entre le contenu du globe (cristallin, vitré, uvée et HA) et son contenant (coque cornéo-sclérale), et accessoirement les pressions exercées par les muscles qui s'insèrent sur cette paroi. Le rôle essentiel étant joué par l'HA. C'est l'équilibre entre sécrétion et élimination de l'HA qui détermine principalement la PIO.

Les structures cérébrales permettant la régulation de la PIO comportent le noyau supra-chiasmatique qui contrôle l'activité du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique.

Ces effecteurs permettent ainsi la régulation rythmique de la production (contrôle bêta adrénérgique) et de l'excrétion (contrôle alpha 1-adrénérgique et parasympathique, prostaglandines) de l'HA.

Plusieurs neuropeptides, dont le peptide intestinal actif et la substance P et le peptide natriurétique sont également impliqués dans la régulation de la PIO.

II. Perfusion de la tête du nerf optique

1. Généralités

L'oxygénation et l'activité métabolique du nerf optique dépendent de sa perfusion sanguine. Le flux est directement dépendant de la pression de perfusion et inversement proportionnel à la résistance. La pression de perfusion est égale à la différence entre la pression artérielle moyenne et la pression intraoculaire et la résistance dépend de la contractilité des muscles lisses des artéioles irriguant le nerf optique, notamment des péricytes du réseau capillaire.

2. Régulation du flux sanguin dans la tête du nerf optique (30)

Dans un tissu vascularisé, le flux sanguin est directement proportionnel à la pression de perfusion. Le flux sanguin est ainsi égal au rapport pression de perfusion/résistance au flux. La pression de perfusion correspond à la différence de pression entre la pression artérielle moyenne et la pression veineuse. Au niveau de la tête du nerf optique et dans des conditions physiologiques, la pression intra-oculaire (PIO) peut remplacer la pression veineuse, généralement inférieure, pour l'évaluation de la pression de perfusion de la tête du nerf optique (41). À l'état normal, le flux vasculaire dans la tête du nerf optique est donc dépendant des résistances au flux sanguin, à la pression artérielle et à la PIO (41).

Plusieurs études ont montré que la vascularisation de la tête du nerf optique était capable d'autorégulation, c'est-à-dire de maintenir le flux sanguin lorsque celle-ci est soumise à une modification modérée de sa pression de perfusion liée soit à une élévation de la PIO, soit à une variation de la pression artérielle (32,34). Une autorégulation du flux sanguin a ainsi été suggérée au niveau de la tête du nerf optique.

Au-delà de cette autorégulation, il pourrait également exister, à l'image du flux sanguin au niveau de la rétine ou du cerveau, un couplage neurovasculaire du flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique (31,32). Il correspond à la régulation du flux sanguin en réponse à la stimulation nerveuse. Chez des sujets normaux, il a ainsi été observé une augmentation du flux sanguin au niveau de la rétine et de la tête du nerf optique lors de stimulations lumineuses de type flicker (33). Les cellules gliales et en particulier les astrocytes qui sont en contact étroit avec les neurones, mais aussi avec la paroi des vaisseaux sanguins, pourraient jouer un rôle central dans ce mécanisme de régulation du flux sanguin au niveau de la tête du nerf optique (31).

III. Transport axoplasmique du nerf optique (35)

En plus de sa fonction principale dans la conduite des potentiels d'action, l'axone permet au corps de la cellule de communiquer métaboliquement avec ses cibles neuronales terminales dans le noyau géniculé latéral et le Colliculus supérieur.

Ces processus jouent un rôle déterminant dans la détermination de la survie neuronale dans le développement et la maladie. Cette communication est obtenue par le transport de molécules, vésicules et organites dans des directions antérograde (également appelée orthograde; éloignée du corps cellulaire, vers le cerveau) et rétrograde (vers le corps cellulaire, loin du cerveau). La perturbation de ce processus de transport, causée soit par des lésions focales du nerf optique, soit par des lésions de la population de cellules en contact avec l'axone terminal, peut entraîner la mort des cellules ganglionnaires de la rétine. Dans le glaucome expérimental, par exemple, il a été prouvé qu'une réduction des taux de BDNF (qui est transporté de manière rétrograde dans le corps cellulaire ganglionnaire de la rétine) est associée à une mortalité accrue des cellules ganglionnaires de la rétine; (37) l'administration exogène de BDNF peut protéger ces cellules contre ces dommages. (38)

1. Transport antérograde

Le transport antérograde peut être divisé selon les processus suivants:

* **Le transport rapide antérograde** : se produit à une vitesse de 50 à 400 mm / jour et est lié au transport des protéines de vésicules synaptiques, des kinésines et des enzymes impliquées dans le métabolisme des neurotransmetteurs.

* **Le transport antérograde lent** : est consacré au transport de protéines synthétisées neuronalement comprenant des composants cytosquelettiques, des polymères et des complexes protéiques devant être délivrés à l'axone et à ses régions terminales.

Il est divisé en deux types: (39) composant de transport axonal lent A (SCa) (0,3 à 3 mm / jour), qui concerne le transport des protéines de triplets de neurofilaments telles que la tubuline et la spectrine (ainsi que les protéines tau). L'autre système, composant de transport axonal lent B (SCb), est légèrement plus rapide (2 à 8 mm / jour) et concerne le transport des microfilaments, de l'actine et des complexes supramoléculaires des protéines de la matrice cytosolique. IL y a eu de nombreuses discussions sur les mécanismes du transport axonal lent.

Des études dans lesquelles des étiquettes fluorescentes sont placées sur la tubuline ont permis de délimiter l'organisation microtubulaire de l'axone suggèrent que les neurofilaments peuvent se déplacer de manière intermittente à des vitesses élevées (jusqu'à 2 mm / s) entrecoupés d'une période d'inactivité. (40) Le résultat global est un transport axonal lent apparent. Une caractéristique curieuse de ce système est la grande variation des vitesses de transport pour différentes molécules. Il est possible que cela reflète l'affinité pour une molécule donnée pour le système de transport. Une liaison à haute affinité entraînerait un transport plus continu (et donc plus rapide) par rapport à une liaison à faible affinité dans laquelle le transport est plus intermittent (et donc plus lent).

Le moteur moléculaire du transport antérograde est fourni par les molécules de kinésine appartenant à une famille de protéines motrices spécialisées. Les kinésines ont un domaine moteur conservé qui hydrolyse l'ATP pour générer un mouvement le long des microtubules passant par l'axone. Les kinésines sont synthétisées dans le corps cellulaire et stockées sous une forme soluble dans le cytoplasme. Le moteur de la kinésine est activé lors de la liaison à la molécule 'cargo' (la molécule ou le composant cellulaire à transférer le long de l'axone), qui se déplace ensuite le long des microtubules axonaux jusqu'à la pointe de l'axone. Les microtubules sont des structures hautement polarisées composées d'alpha et de bêta-tubuline. Par convention, ils ont une extrémité «moins» stable proche du corps de la cellule et une extrémité «positive» près de la pointe de l'axone, qui est généralement plus instable et qui est associée à l'extrémité croissante de l'axone. Il existe plusieurs moteurs kinésines différents qui peuvent expliquer les différents taux de transport; l'activité de divers sous-types de kinésine peut être régulée indépendamment pour garantir que les cargaisons sont livrées selon les besoins(41). Les myosines axonales(42) participent à la délivrance de la molécule cargaison aux terminaux axonaux et peuvent également moduler d'autres aspects du transport axonal antérograde rapide.

2. Transport rétrograde

Le transport rétrograde est classé comme rapide (200-400 mm / jour) et concerne le mouvement des endosomes et des lysosomes contenant des récepteurs membranaires internalisés et des neurotrophines vers le corps cellulaire. Il utilise la dynéine comme moteur moléculaire (figure 23). (43,44) La dynéine est d'abord synthétisée dans le corps cellulaire, puis transportée vers l'extrémité de l'axone (l'extrémité «positive») par les systèmes de transport antérograde rapide et lent (45),

puis activée(46) commence le transport rétrograde vers le corps cellulaire. La structure de la dynéine a été bien caractérisée. Une partie de la molécule possède un site de liaison aux microtubules qui est connecté à un ensemble de sous-unités destinées à se lier aux molécules à transporter(44). Cytoplasme pouvant sous-tendre certaines des différences de taux de transport de molécules particulières. Pour le transport rétrograde plus lent, la dynéine est associée à un maillage actine - spectrine dans l'axone, plutôt que dans les microtubules.

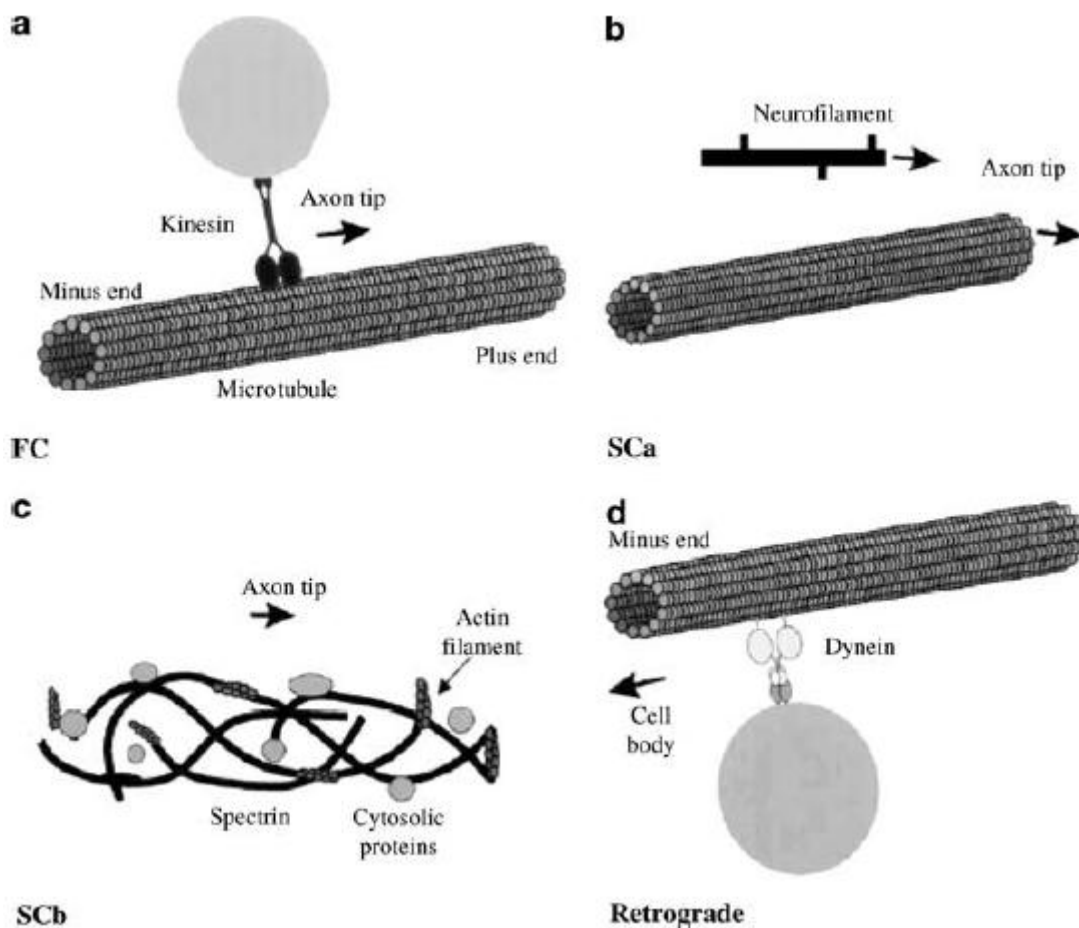


Figure 23. (a) Relation de la famille des molécules de kinésine avec les microtubules dans les axones pour le transport axoplasmique rapide antérograde. (b) et (c) sont les composants lents utilisant respectivement les microtubules ou le système actine-spectrine. (d) Le système de transport rétrograde utilise le moteur moléculaire de la dynéine agissant sur les microtubules axonaux. (44)

3. Synthèse intra-axonale

Le taux de transport axonal lent suggère qu'il ne conviendrait pas pour transporter des molécules sur de longues distances; pour certains axones, il pourrait s'écouler plusieurs années avant que les molécules se déplaçant dans ce système atteignent la pointe de l'axone. Une solution à ce problème vient de la preuve que l'axone lui-même est également une source importante de synthèse protéique(47). Des plaques ribosomales péri axones ont récemment été décrites, suggérant que l'axone pourrait être le site de la synthèse protéique intrinsèque (et locale) (48) (figure 24).

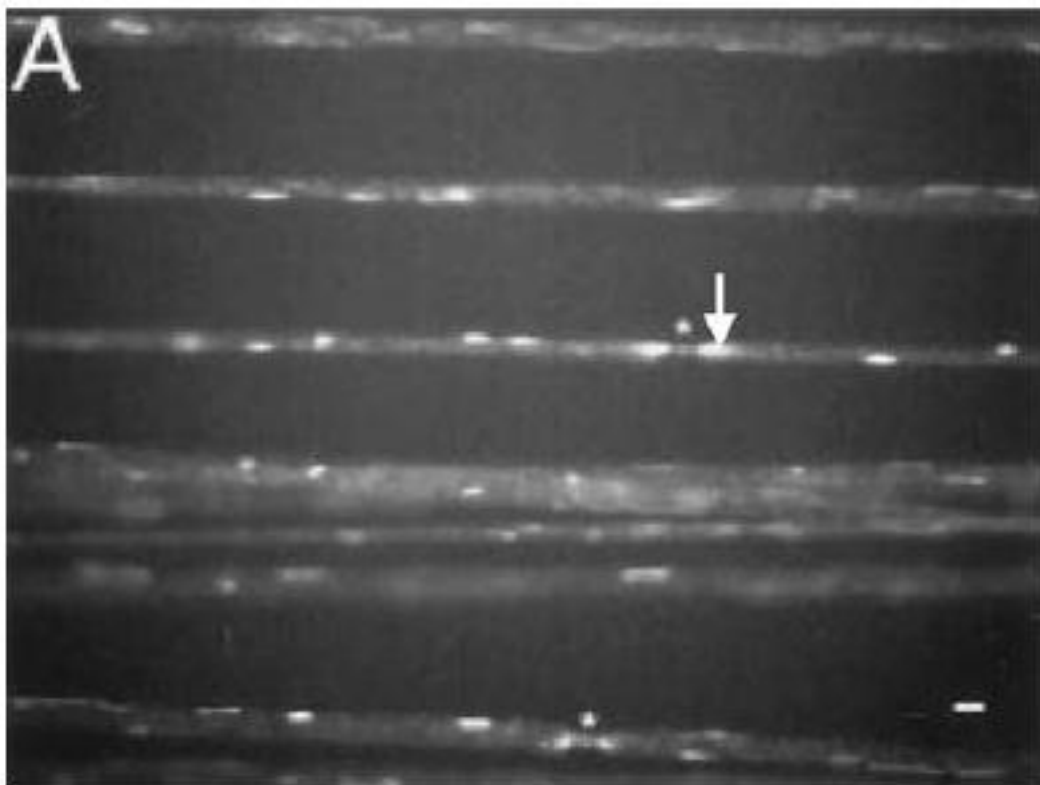


Figure 24. Plaques périaxoplasmiques colorées avec le colorant de liaison à l'acide nucléique de haute affinité YOYO-1. La flèche indique la zone typique d'hyperfluorescence correspondant à l'emplacement des plaques ribosomales pour la synthèse protéique intra-axonale9, (48)

IV. Physiologie du LCR

Pendant longtemps, la fonction essentielle du liquide céphalo-rachidien (LCR) était considérée comme celle d'une enveloppe fluide protégeant le système nerveux central. Des données récentes issues de la biologie moléculaire montrent que le LCR joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du liquide interstitiel du parenchyme cérébral et dans la régulation du fonctionnement neuronal. Les troubles de l'hydrodynamique et de la composition du LCR sont responsables des altérations majeures de la physiologie cérébrale observées dans l'hydrocéphalie et la démence, reflétant l'importance des échanges entre le LCR et l'environnement neuronal. (49)

1. Distribution et renouvellement du LCR

Le volume de LCR chez l'adulte est d'environ 150 ml avec 30 ml contenus dans les ventricules cérébraux, 50 ml dans l'espace sous-arachnoïdien crânien et 75 ml dans les espaces sous-arachnoïdiens spinaux. La sécrétion de LCR est de 400 à 600 ml / jour La sécrétion de LCR est de 400 à 600 ml / jour et, par conséquent, le volume total de renouvellement du LCR est de trois fois par jour. Cela diminue avec l'âge. (50)

2. Production du LCR

La majorité (75%) du LCR est produite par les plexus choroïdes des ventricules latéraux et, dans une moindre mesure, par les plexus contenus dans les troisième et quatrième ventricules. Les plexus sont composés de saillies méningées qui se projettent dans les ventricules et dont la surface épithéliale est continue avec l'épendyme. Ce dernier a des mécanismes de transport sélectifs qui permettent uniquement à des molécules simples telles que les sucres et les acides aminés d'atteindre le cerveau (c'est-à-dire une composante vitale de la barrière hémato-encéphalique). Le reste du LCR est sécrété par les capillaires cérébraux à travers la barrière.

La production de LCR comporte deux étapes. La filtration passive du plasma des vaisseaux sanguins choroidiens dans les espaces interstitiels choroidiens est suivie d'un transport actif (impliquant de l'adénosine triphosphatase Na / K (ATPase) et de l'anhydrase carbonique) de l'interstitium à la lumière ventriculaire. En conséquence, la composition du LCR diffère de celle du plasma (tableau 1).

Tableau 1

Composition of normal plasma and CSF

Constituent (mmol/litre)	Plasma	CSF
Sodium	138	138
Potassium	4.5	2.8
Calcium	2.4	1.1
Chloride	102	119
Bicarbonate	24	22
Glucose	5.0	3.3
Total protein (g/l)	70	0.35

La production est finement régulée par le système nerveux autonome et les neuropeptides tels que la dopamine et le peptide natriurétique auriculaire. Il est indépendant de la pression de la LCR. (50)

3. Circulation du LCR

Après la sécrétion des plexus choroïdes, le liquide céphalo-rachidien passe des ventricules latéraux à travers le foramen de Monro jusqu'au troisième ventricule, en passant par l'aqueduc cérébral jusqu'au quatrième ventricule. Il traverse ensuite le foramen sur le toit du quatrième ventricule jusqu'à la grande citerne. La voie du LCR divise ensuite en trois voies l'espace sous-arachnoïdien hémisphérique cérébral, l'espace sous-arachnoïdien de la colonne vertébrale et l'écoulement mineur à travers le canal central de la moelle épinière (figure 25). Le flux de LCR est pulsatile correspondant à la pulsation systolique. (50)

4. Réabsorption du LCR

Le LCR est réabsorbé dans le système veineux par les granulations arachnoïdiennes. Ce sont des évaginations en forme de doigt de l'espace sous-arachnoïdien qui se projettent dans les sinus veineux cérébraux.

Ils agissent comme des valves à sens unique permettant le passage du LCR dans les sinus mais empêchent le sang de pénétrer dans les espaces sous-arachnoïdiens. La majorité de la réabsorption se produit dans le sinus sagittal supérieur, bien qu'une certaine absorption se produise dans les gaines nerveuses et les vaisseaux lymphatiques neuraux. (figure 28).

À l'état normal, le taux de réabsorption est égal au taux de production. Il augmente lorsque la pression du LCR augmente et diminue si la pression du sinus veineux cérébral augmente. (50)

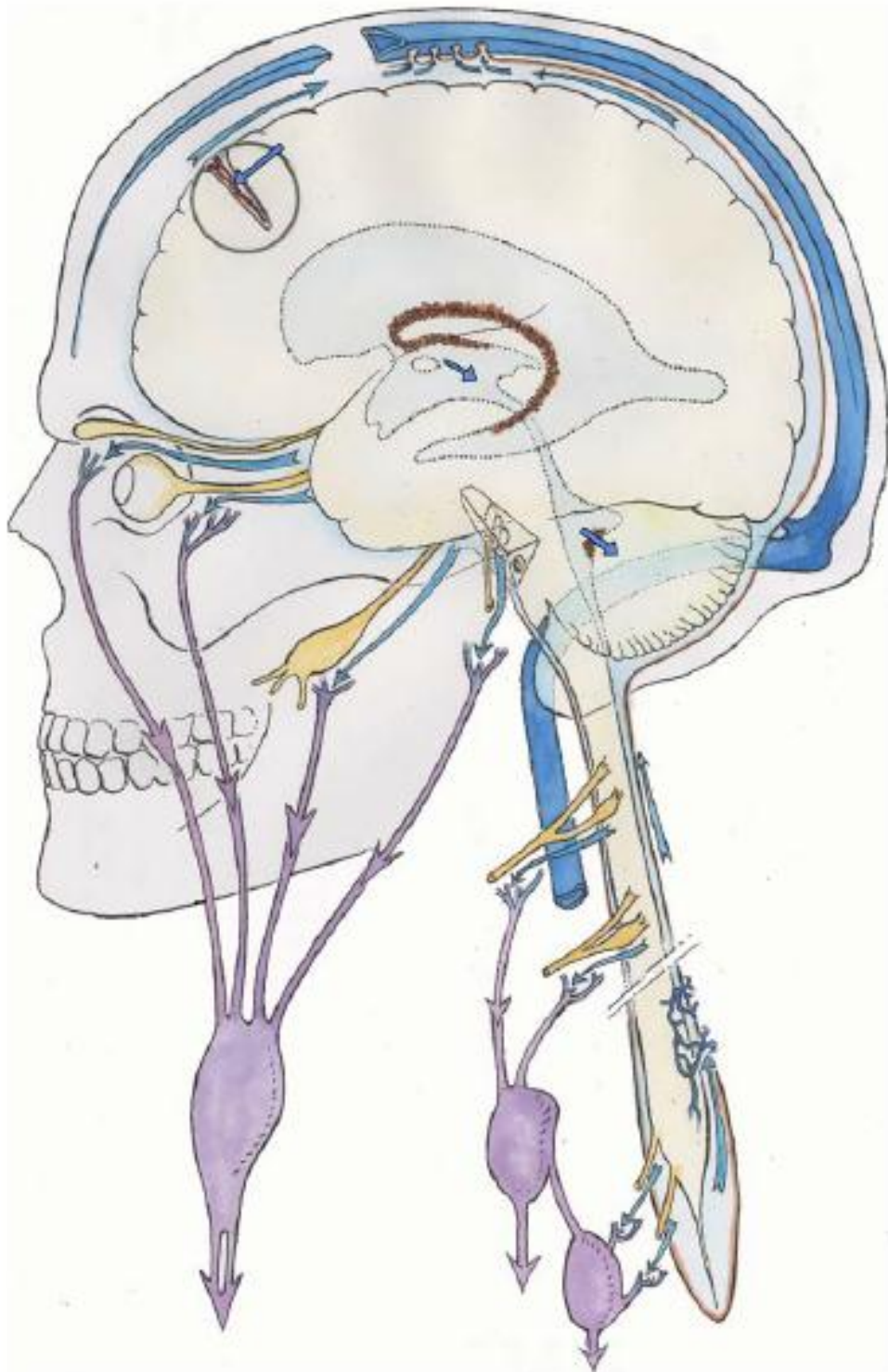


Figure 25. Processus de «sécrétion-circulation-absorption» du liquide céphalorachidien (LCR). (50)

5. Pression intracrânienne

Le crâne adulte étant une structure rigide, la pression dans la cavité crânienne (pression intracrânienne, PIC) dépend des constituants de la cavité. Le LCR constitue 9% du contenu en volume et il s'ensuit que la pression du LCR est une composante importante de la PIC. La pression du LCR est définie comme PIC dans la position couchée et les valeurs normales sont 10 À 15 mm Hg. Cependant, la pression du LCR est dynamique et varie avec la posture, la respiration, la pulsation carotidienne, l'activité physique et la pression abdominale.

Le maintien de la pression normale du LCR dépend de l'équilibre entre la production de LCR, l'absorption et la libre circulation du LCR. La perturbation de l'un de ces mécanismes peut entraîner une hydrocéphalie et une augmentation de la pression crânienne intracrânienne (tableau 2). (50)

Tableau 2

Causes of hydrocephalus	
Mechanism	Pathology
Overproduction of CSF	Choroid plexus tumours
Obstruction of CSF flow	
Foramen of Monro	Tumour, congenital abnormality
Cerebral aqueduct (of Sylvius)	Tumour, congenital abnormality
Outlets of fourth ventricle	Chronic meningitis, Chiari malformation
Basal cisterns	Meningitis, post-subarachnoid haemorrhage
Decreased CSF absorption	
Arachnoid granulation damage	Haemorrhage, meningitis
Increased cerebral venous	Skull base anomalies, internal jugular vein pressure thrombosis, congenital heart disease

6. Homéostasie du liquide céphalo-rachidien (49)

Le LCR exerce une fonction bien connue: la protection hydromécanique.

Le LCR joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du liquide interstitiel cérébral et de l'environnement neuronal par la régulation de l'équilibre électrolytique, la circulation des molécules actives et l'élimination des catabolites. Le LCR transporte les produits de sécrétion du plexus choroïdien vers leurs sites d'action. Ce mode de distribution par la circulation du LCR module l'activité de certaines régions du cerveau par imprégnation, tandis que la transmission synaptique produit des changements d'activité plus rapides (51). Les déchets du métabolisme cérébral, les produits de peroxydation et les protéines glycosylées, s'accumulent avec la diminution de la rotation du LCR liée à l'âge.

7. Les mécanismes régulant la pression du LCR (49)

La pression du liquide céphalo-rachidien est déterminée par les pressions veineuses et parenchymales. Le contenu crânien comprend trois compartiments: parenchymal, veineux et LCR. Avant la fermeture de la fontanelle, c'est-à-dire «fontanelles ouvertes », la plasticité du crâne du nourrisson s'adapte à la pression qui augmente en augmentant le volume intracrânien menant à la macrocéphalie.

Après fermeture des fontanelles, le crâne forme une chambre osseuse rigide. En présence d'une lésion intracrânienne occupant l'espace, les réductions compensatoires des volumes sanguins (surtout veineux) et de la PPC sont plus actives qu'à l'état de «fontanelles ouvertes».

La capacité du contenu intracrânien à s'adapter aux changements de volume peut être évaluée en mesurant la compliance cérébrale, définie comme le volume requis pour modifier la pression intracrânienne. La compliance du cerveau est mesurée lors d'un test de perfusion, qui surveille l'augmentation de la pression intracrânienne générée par la perfusion de solution saline dans l'espace sous-arachnoïdien de la colonne vertébrale.

La compliance cérébrale est plus élevée chez les femmes et varie avec l'âge. Le volume requis pour induire une multiplication par dix de la pression intracrânienne est de 8 ml chez les nouveau-nés, de 20 ml chez les enfants de 2 ans et de 26 ml chez les adultes. Le calcul de la compliance cérébrale doit tenir compte du volume cérébral, qui est en moyenne de 335 ml chez les nouveau-nés et de 1 250 ml chez les jeunes adultes.

La pression du LCR est régulée à tous les niveaux de l'hydrodynamique du LCR: sécrétion, circulation, absorption. L'augmentation de la pression intraventriculaire exerce une rétroaction négative sur la sécrétion de la choroïde en diminuant le gradient de pression à travers la barrière hémato-LCR et en diminuant la pression de perfusion cérébrale. Les neuropeptides (ANP et AVP) semblent également être impliqués. Les concentrations de ces neuropeptides dans le LCR et l'expression de leurs récepteurs dans l'épithélium choroïdien augmentent avec l'augmentation de la pression du LCR et dans l'hydrocéphalie aiguë (52,53). L'ANP et l'AVP diminuent la sécrétion choroïdale de LCR et induisent une dilatation des artères piales, ce qui tend à compenser la réduction de la pression de perfusion cérébrale dans l'hydrocéphalie aiguë (54).

RAPPEL

PHYSIOPATHOGENIQUE

I. Physiopathogénie générale du GPN (55)

La physiopathogénie du GPN est loin d'être élucidée mais d'autres facteurs que l'élévation de la PIO jouent sans doute un rôle important dans la survenue de la neuropathie.

1. Particularités génétiques

Des antécédents familiaux de glaucome sont retrouvés dans 20 à 40 % des cas, avec selon les cas une transmission autosomique dominante ou des mutations sur différents gènes (notamment optineurine et OPA1).

2. Rôle de la pression intraoculaire

Plusieurs arguments plaident en faveur du rôle de la PIO, même peu élevée, dans la survenue et l'évolution du GPN, avec une prévalence du GPN qui augmente avec les valeurs de la PIO (1-2 % si $10 < \text{PIO} < 14$ mmHg, 3 % si PIO voisine de 20 mmHg), une surface d'anneau neuro-rétinien (ANR) qui diminue à mesure que la PIO augmente [25], tandis que la baisse de 30 % de la PIO réduit le taux de progression du champ visuel de 35 à 12 % (56).

Toutefois, un certain pourcentage de GPN traités continue d'évoluer, et la progression du glaucome chez les GPN non traités n'est pas corrélée à la PIO (57).

3. Rôle des facteurs vasculaires

La réduction du flux sanguin oculaire (FSO), facteur de risque d'incidence et de progression du GPAO, est retrouvée chez 50 % des GPN (58). Elle s'explique par une baisse ou par des fluctuations des pressions de perfusion oculaire liées à des variations de la tension artérielle (TA), par une augmentation des résistances vasculaires ou par un déficit de l'autorégulation locale qui est souvent liée à un vasospasme (59, 60), l'hypothèse d'une vasculopathie inflammatoire n'étant pas exclue (61).

En pratique, les GPN présentent une plus grande fréquence d'hypotension artérielle chronique, notamment des chutes de la TA diastolique nocturne (62), facteur de risque de progression du GPN (63). Les overdippers ont une neuropathie plus sévère, tandis que ceux qui présentent des variations circadiennes de leur pression de perfusion oculaire moyenne liées à des variations de leur TA présentent des risques d'aggravation de leurs déficits périmétriques centraux (64). Une corrélation significative entre la baisse de la TA et la diminution de la pression du liquide céphalorachidien a été récemment rapportée, suggérant qu'une hypotension artérielle chronique puisse faire varier le gradient de pression translaminaire et induire une souffrance axonale (65).

La prévalence du vasospasme est fréquente dans les GPN : 4,7 à 37 % de migraine, 8,4 % syndrome de Raynaud (62) - Harris et al. (66) ont décrit la réversibilité d'un vasospasme des vaisseaux rétro-oculaire en condition d'hypercapnie chez certains. L'hyperviscosité sanguine locale par hyperagrégabilité érythrocytaire et/ou moindre déformabilité érythrocytaire qui a été rapportée chez les GPN (67,68) augmente les résistances vasculaires locales.

La fréquence des associations entre le GPN et certaines pathologies vasculaires est troublante : les lésions ischémiques diffuses constatées en IRM cérébrale sont huit fois plus fréquentes chez les GPN que chez les témoins,

les déficits périmétriques paracentraux étant plus profonds chez ces patients [49] ; la prévalence du syndrome obstructif d'apnée du sommeil qui génère une microangiopathie, une hypoxie et une dysrégulation est élevée : 47 à 80 % (69,70), l'épaisseur des fibres rétinienne en OCT étant inversement corrélée au taux de saturation en oxygène (71); l'ischémie myocardique silencieuse est fréquente (45 % chez les GPN, 26 % chez les GPAO et 5 % chez les témoins).

4. Auto-immunité (72)

L'hypothèse qu'une immunité aberrante ou qu'une auto-immunité puisse initier ou exacerber une neuropathie glaucomateuse repose sur des études épidémiologiques qui ont retrouvé des associations avec les pathologies auto-immunes chez 30 % des GPN, sur la constatation d'un taux d'anticorps sériques d'origines variées (par exemple, contre les heat shock protein ou les glycosaminoglycane de la matrice extracellulaire de la tête du nerf optique, anticorps anti-alpha-fodrine retrouvés aussi dans la maladie d'Alzheimer), qui est plus élevé chez les GPN que chez les témoins, ou encore de dépôts d'anticorps au niveau des cellules ganglionnaires rétiniennes. Il n'est toutefois pas possible actuellement de dire si des anticorps retrouvés sont directement impliqués dans la physiopathogénie du glaucome, ou s'ils sont simplement les marqueurs d'épiphénomènes ou encore des marqueurs non spécifiques qui accompagnent la neuropathie.

II. Les déficits périmétriques au cours de l'HTIC

L'hypertension intracrânienne idiopathique provoque une neuropathie optique. Dans laquelle, l'augmentation de la pression du LCS autour du nerf optique va annuler ou inverser le gradient physiologique qui s'exerce sur les axones (figure 26). Cela va perturber les transports axoplasmiques. Et par une succession d'évènements, des pertes axonales vont apparaître. Celles-ci seront responsables des déficits campimétriques avec des déficits arciformes périphériques ou des ressauts nasaux qui vont s'étendre progressivement vers la partie très centrale du champ visuel. L'acuité visuelle est préservée jusqu'au stade avancé de la neuropathie optique. (73) Ce même type de déficit périmétrique se voit dans la neuropathie glaucomateuse.

L'HTIC ralentit le flux axonal, gêne le retour veineux oculaire et provoque une dilatation de la gaine du nerf optique. Selon l'importance de ces phénomènes et leur durée, ils aboutissent à une gliose rétinienne, parfois des hémorragies et peuvent conduire à une atrophie optique. Ces phénomènes secondaires sont à leur stade avancé irréversibles. (74)

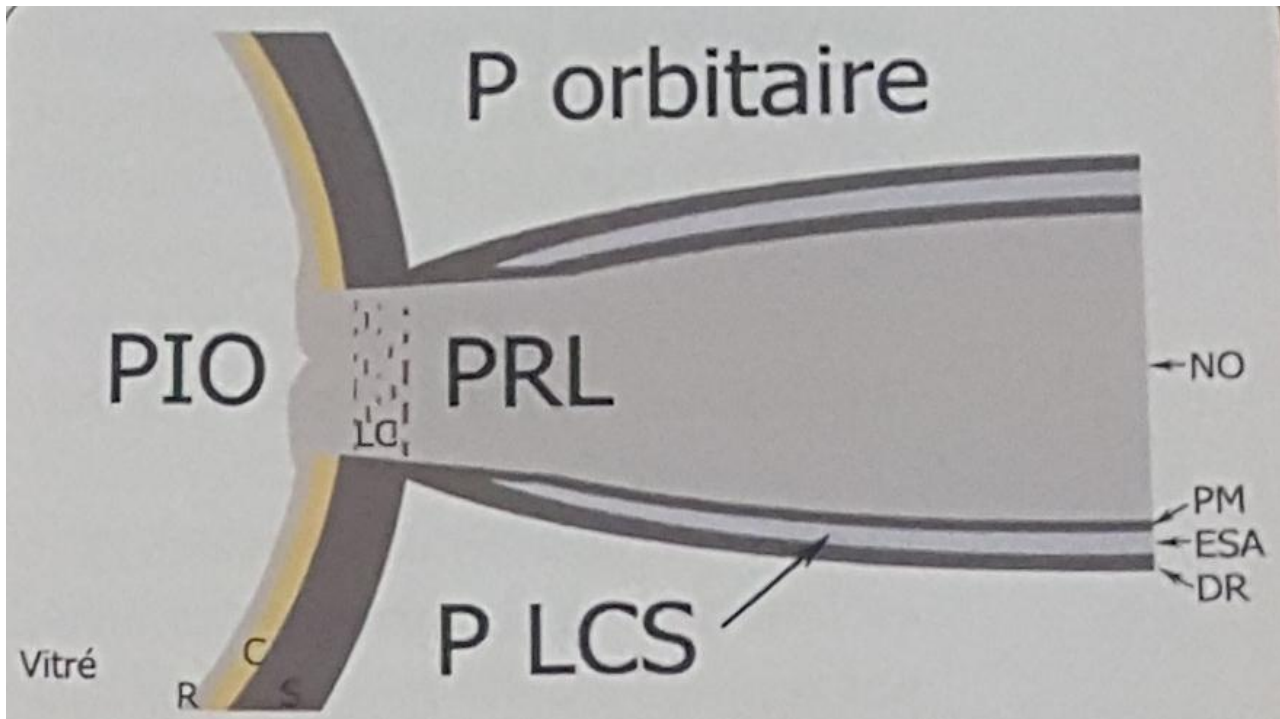


Figure 26. Schéma des différentes pressions qui déterminent le gradient de pression translaminaire la pression intraoculaire (PIO), la pression rétrolaminaire (PRL), la pression du LCS (P LCS) et pression orbitaire (P orbitaire). L'œil est schématisé avec le nerf optique (NO), la pie mère (PM), la dure mère (DM), l'espace sous arachnoïdien entre les (ESA), la sclère (S), la choroïde (C), la rétine(R) et la lame criblée (LC). (Cédric Lamirel - Service du Pr Cochereau. Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild et Hôpital Bichat - Claude Bernard - Paris)

PATIENTS-METHODE

Le présent travail est une étude rétrospective portant sur 3 dossiers de malades présentant à la fois « une HTIC idiopathique » et « un glaucome à pression normale », illustrant la coexistence d'un GPN et un syndrome de compartimentalisation documenté par l'imagerie.

Nous avons pour cela exploité trois dossiers de malades d'âge adulte (entre 54 ans et 62 ans) avec une prédominance féminine (sex-ratio: 2/3), colligés au sein du service d'ophtalmologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

L'étude a inclus 2 sujets porteurs d'une HTIC idiopathique dont le suivi ophtalmologique, afin d'apprécier le retentissement sur le nerf optique, révèle un glaucome à pression normale avec dilatation des gaines péri-optiques à l'IRM en faveur d'un syndrome de compartimentalisation. Et un sujet chez qui on a découvert un GPN lors des consultations ophtalmologiques dans le cadre de suivi annuel de son diabète. Puis vu l'aggravation rapide sur le glaucogramme, une IRM cérébrale a été demandée objectivant une dilatation bilatérale des gaines péri-optiques antérieures avec HTIC idiopathique SELON LES CRITERES DE DANDY.

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers des patients. En se basant sur ces données et une revue de la littérature, nous avons fixé comme objectif d'éclaircir la relation entre le glaucome à pression normale et le syndrome de compartimentalisation du LCR.

OBSERVATIONS

Observation N°1

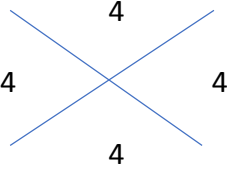
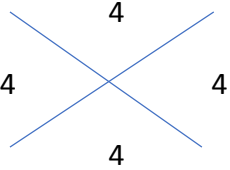
Monsieur A.A. âgé de 54 ans, habitant à Meknès, marié père de 2 enfants, retraité militaire. Ayant comme antécédents:

- Diabète type II
- Pas de notion de cardiopathie
- Pas de syndrome de Raynaud ou d'hyperviscosité
- Un cas de glaucome dans la fratrie

Il s'agit d'un patient suivi en consultation ophtalmologique dans le cadre de la surveillance de son diabète, chez qui le diagnostic de GPN a été retenu en 2014 et mis sous bétabloquant (collyre). Le suivi du malade a été marqué par une progression rapide sur le glaucogramme avec aggravation du champ visuel (figure 27). Devant cette progression rapide une IRM cérébrale a été demandée montrant une dilatation bilatérale des espaces sous arachnoïdiens péri-optiques, puis un avis neurologique a été sollicité revenant en faveur d'une HTIC idiopathique selon LES CRITERES DE DANDY.

À l'examen général, le patient est conscient orienté dans le temps et dans l'espace avec un GCS à 15, apyrétique, son état général est conservé.

L'examen ophtalmologique montre:

		OD	OG
Acuité visuelle		L : 9/10 (-0.25 à 68°) +0.5 P : 2	L : 9/10 (-0.25 à 7°) +0.5 P : 2
Annexes		Sècheresse stade I	Sècheresse stade I
Cornée		Claire	Claire
Pachymétrie		488 µm	489 µm
Chambre antérieure		Profonde	Profonde
Iris + RPM		Normal	Normal
Cristallin		Opalescence débutante	Opalescence débutante
TO (Goldmann) en mm Hg		13 sans traitement	12 sans traitement
Gonioscopie			
FO (figure 28)	C/D	Excavation 6/10	Excavation 4/10
Champ visuel (figure 29)		MD: -4.03 PSD: 3.03 Ressaut nasal inferieur	MD: -0.81 PSD: 2.56
OCT (figure 30)		Déficit temporal supérieur	Normale
Courbe de PIO sur 24 H		Normale	

L'examen neurologique trouve des céphalées bitemporales intermittentes rebelles au traitement symptomatique, sans notion de vomissements ni de paralysie du VI, pas de notion d'éclipses visuelles, pas de déficit sensitivomoteur.

L'examen cardio vasculaire est sans anomalie, l'Holter tensionnel est normal.

L'examen pleuropulmonaire trouve moins de 3 critères à l'interrogatoire en faveur du syndrome d'apnée du sommeil selon les critères de l'American Academy of Sleep Medicine.

Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

Les résultats des examens complémentaires sont comme suit ; l'étude biochimique et cyto-bactériologique de la PL sont normales avec une pression d'ouverture du LCR à 26 cmH₂O, l'IRM cérébrale montrant une dilatation des gaines péri-optiques antérieures (figure 31), l'angio-IRM et le Potentiel évoqué visuel sont normaux.

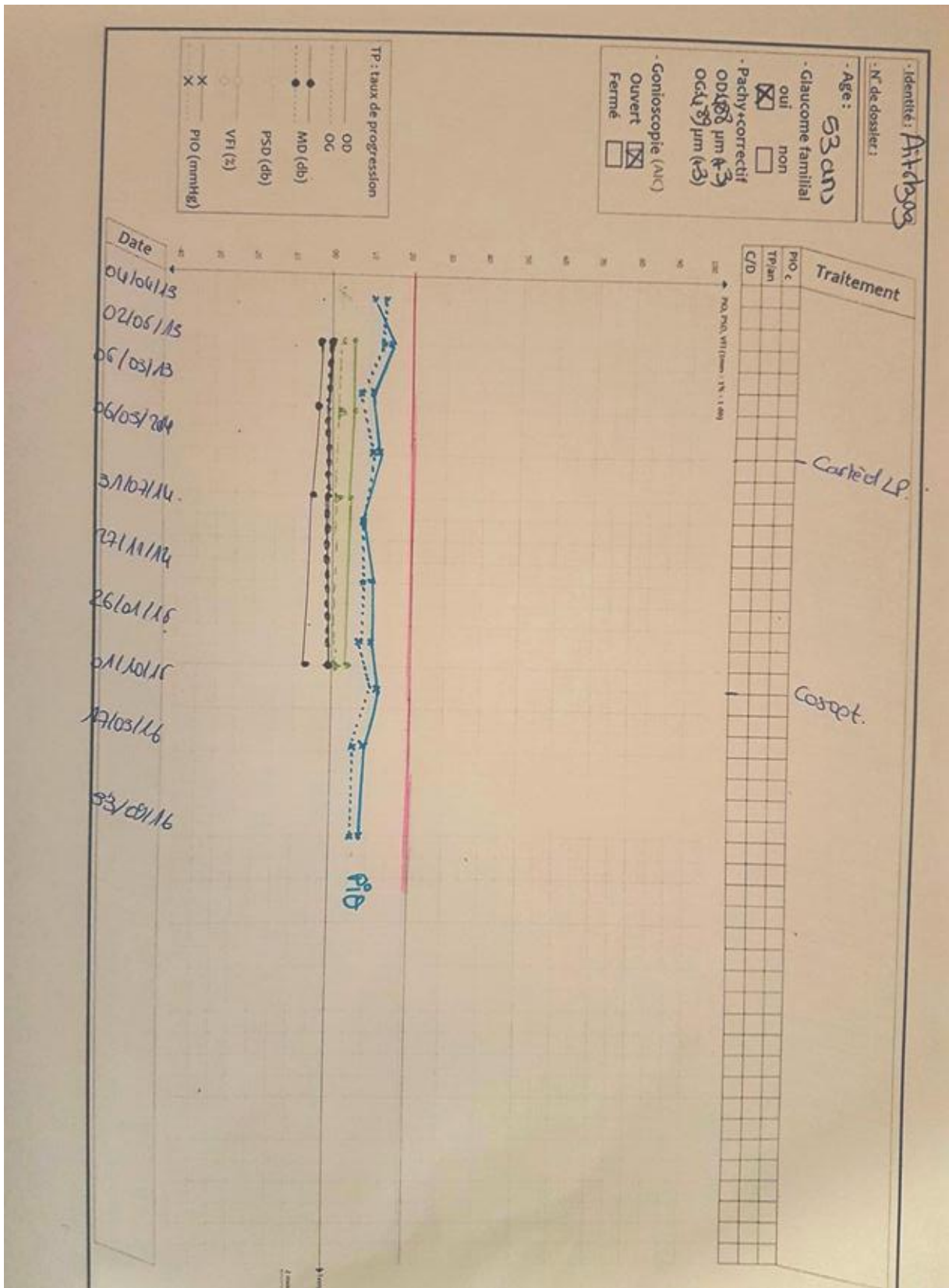


Figure 27. Glaucomogramme montrant une progression rapide avec aggravation du CV.

(Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

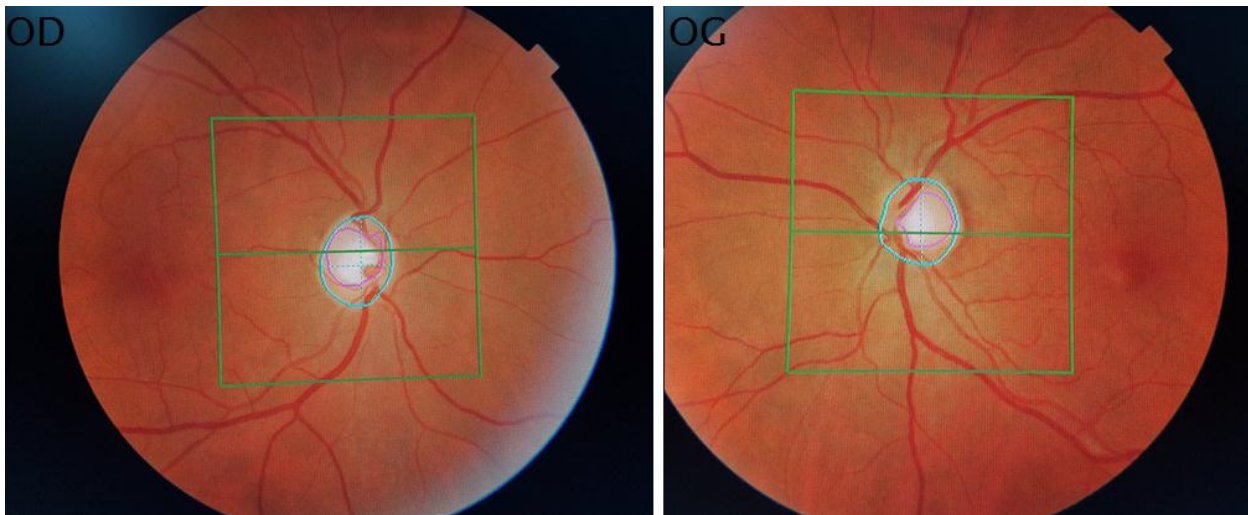


Figure 28. Fond d'œil montrant une grande excavation asymétrique au niveau des 2 yeux. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

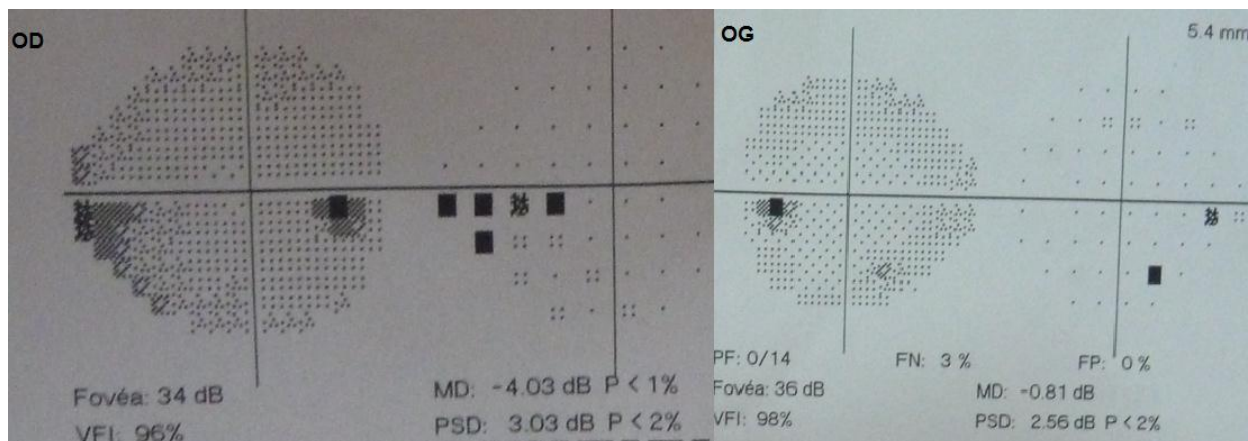


Figure 29. Champ visuel montrant un ressaut nasal inferieur OD. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

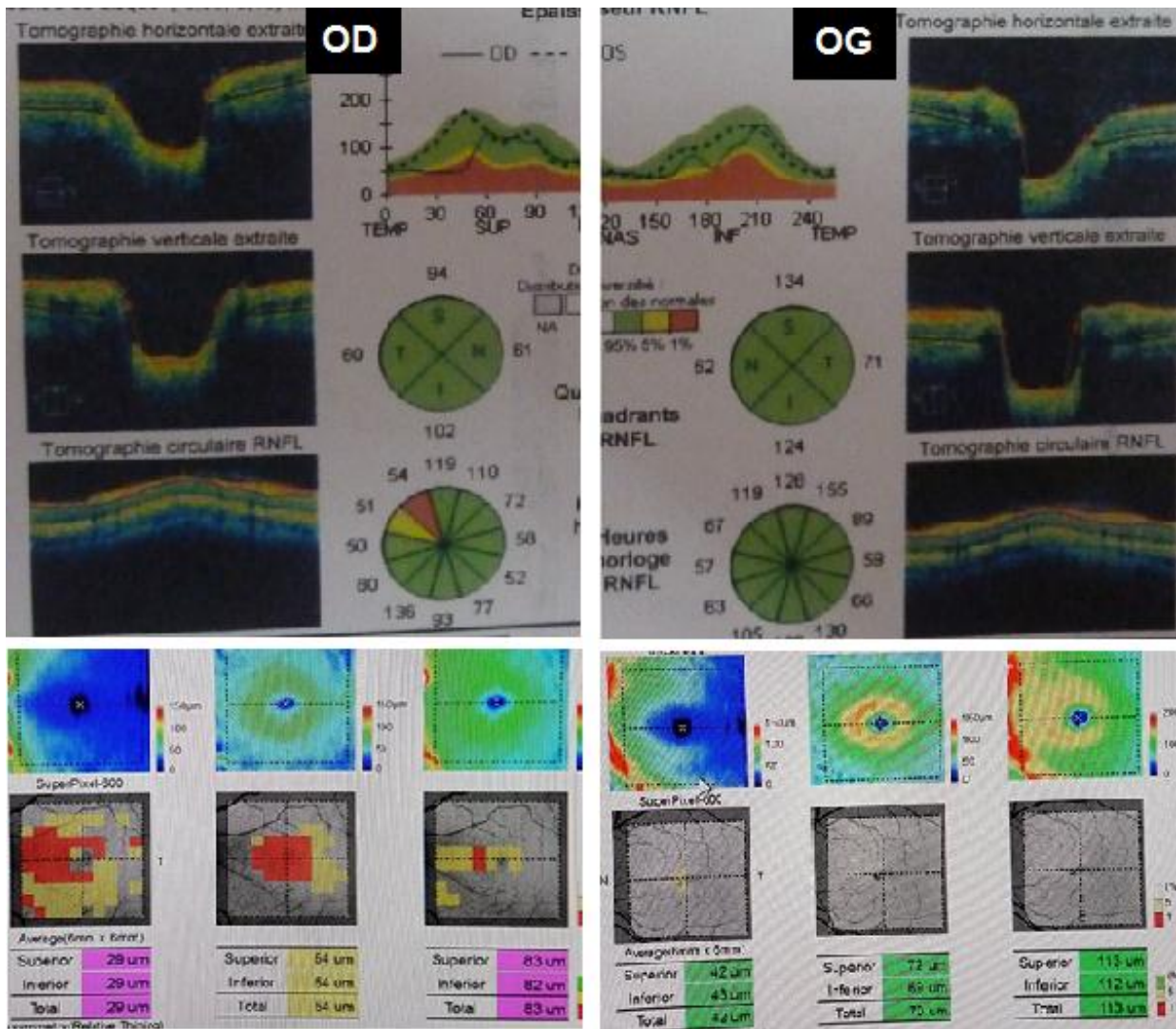


Figure 30. OCT RNFL montrant un déficit temporel supérieur à l'OD bien corrélé au CV. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

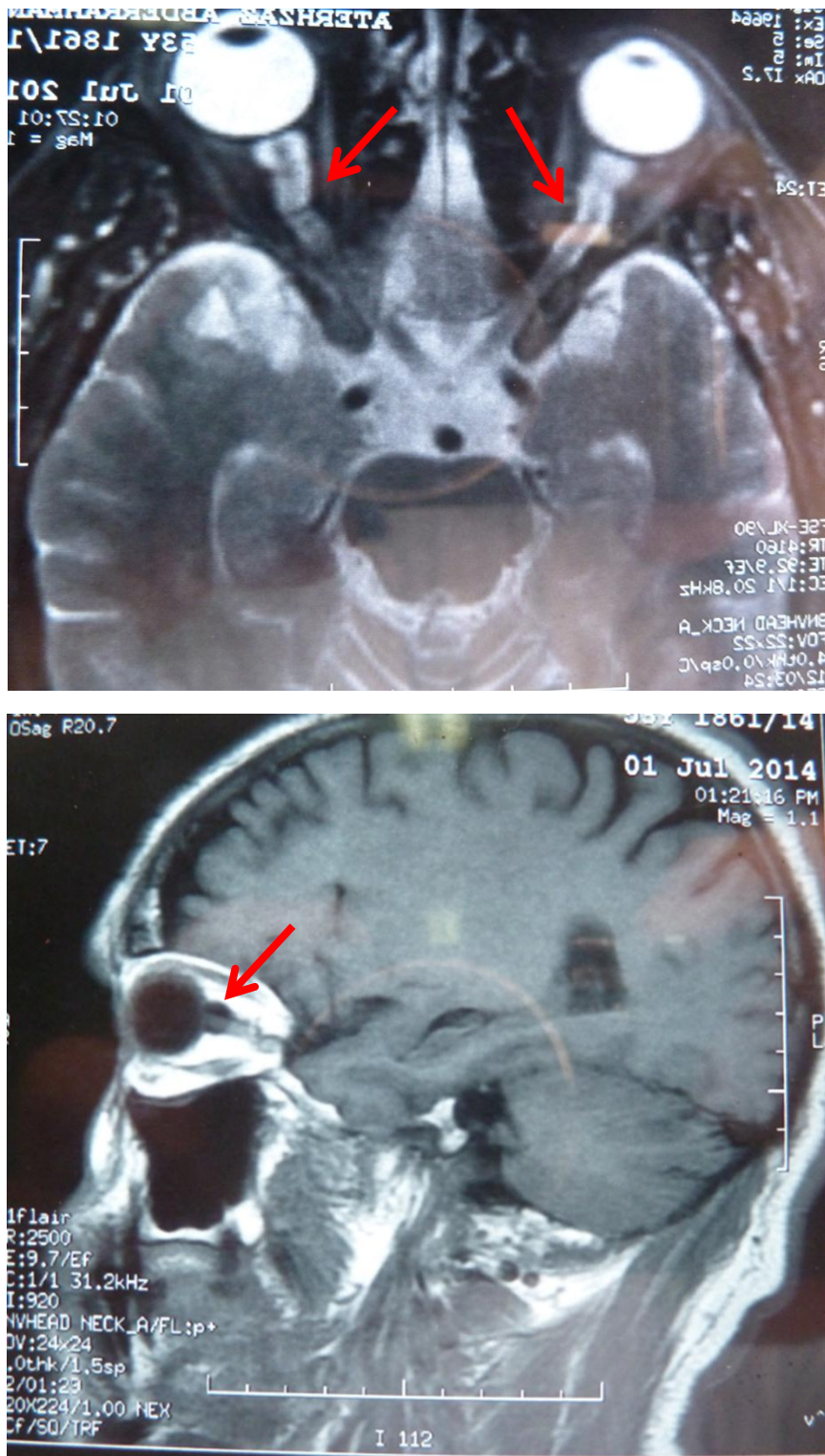


Figure 31. Coupes IRM axiales et parasagittales passant par l'orbite montrant une dilatation des gaines péri-optiques. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

Observation N°2

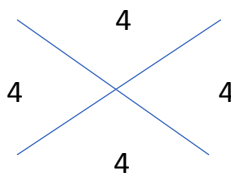
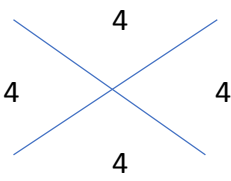
Madame K.L. âgée de 58 ans, habitant à Meknès, mariée et mère de 3 enfants, femme au foyer. Ayant comme antécédents :

- Une HTIC sous inhibiteur de l'anhydrase carbonique
- Pas de notion de cardiopathie
- Pas de syndrome de Raynaud ou d'hyperviscosité
- Patiente ménopausée
- cholécystectomie
- pas de glaucome dans la famille

Patiente suivie en neurologie depuis 3 ans pour HTICI. Adressée en ophtalmologie afin d'apprécier le retentissement de sa pathologie sur le nerf optique. Le diagnostic de GPN a été retenu après un suivi de 5 ans. La demande de relecture de l'IRM cérébrale initialement interprétée comme normale a objectivé une dilatation bilatérale des gaines péri-optiques et une selle turcique vide.

À l'examen général, Vigilance normale GCS à 15, patiente apyrétique, son état général est conservé.

L'examen ophtalmologique montre:

		OD	OG
Acuité visuelle		L : 10/10 +0.25 P : 2	L : 9/10 (-0.25 à 10°) -0.25 P : 2
Annexes		Pas d'anomalies	Pas d'anomalies
Cornée		Claire	Claire
Pachymétrie		517 μ m	521 μ m
Chambre antérieure		Profonde	Profonde
Iris + RPM		Normal	Normal
Cristallin		Opalescence du cristallin	Opalescence du cristallin
TO (Goldmann) en mm Hg		16 sous Bêtabloquant	17 sous Bêtabloquant
Gonioscopie			
FO après un suivi de 5 ans (figure 32)	C/D	Excavation 8/10	Excavation 6/10
Champ visuel après un suivi de 5 ans (figure 33)		Déficit périphérique dans l'air de Bjerrum au niveau des 2 yeux	
OCT (figure 34)		Un déficit en sablier sur RNFL en OD et OG corrélé à l'atteinte du CV	
Courbe de PIO sur 24 H		Normale	

L'examen neurologique trouve un syndrome démentiel légère (MMT: 24/30). Pas de céphalées, ni de vomissements, pas de paralysie de la VIème paire crânienne, pas de notion d'éclipses visuelles ou de déficit sensitivomoteur.

L'examen cardio vasculaire est sans anomalie, l'Holter tensionnel est normal.

L'examen pleuropulmonaire confirme l'absence de syndrome d'apnée du sommeil.

Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

Les résultats des examens complémentaires sont comme suit, l'étude biochimique et cyto bactériologique de la PL sont normales avec une pression d'ouverture du LCR à 30 cmH₂O, l'IRM montrant une dilatation des gaines péri-optiques avec une selle turcique vide. (figure 35), Potentiel évoqué visuel est normal.

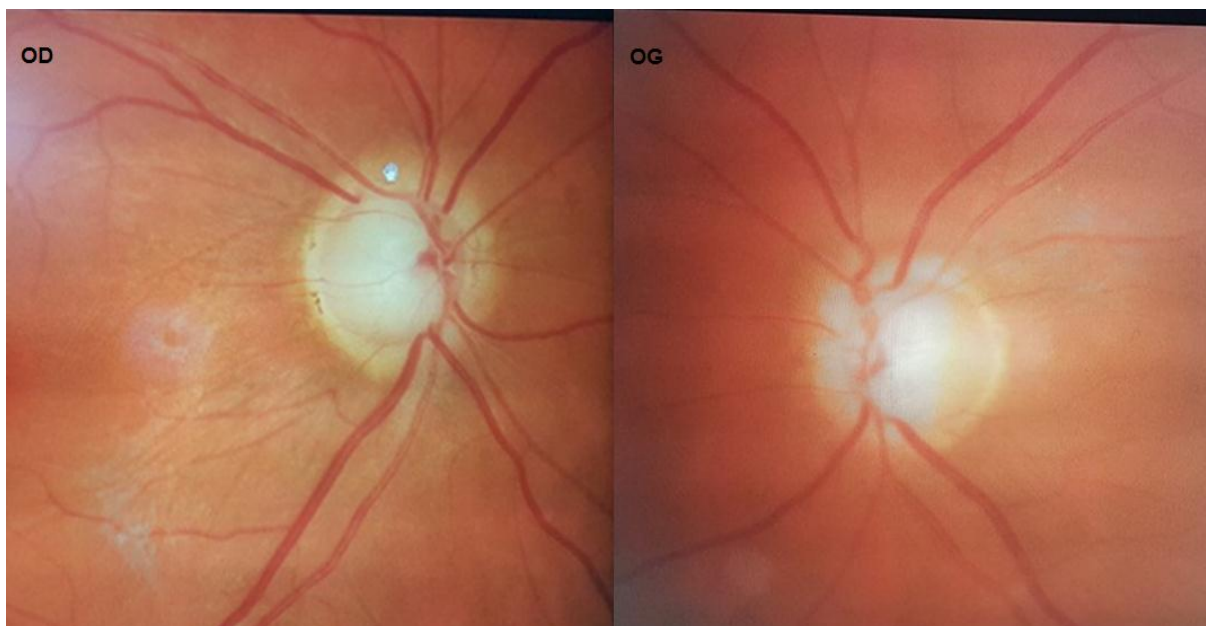


Figure 32. FO de contrôle après 5 ans de suivi montrant une excavation asymétrique. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

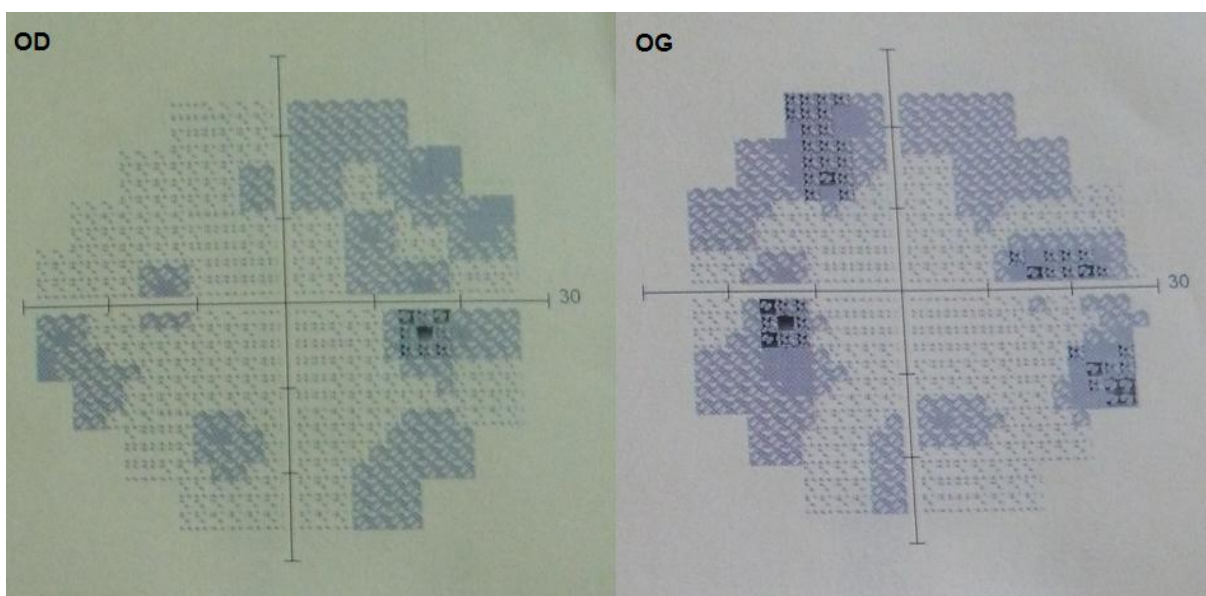


Figure 33. Champ visuel après 5 ans de suivi montrant un déficit périphérique dans l'air de Bjerrum au niveau des 2 yeux. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

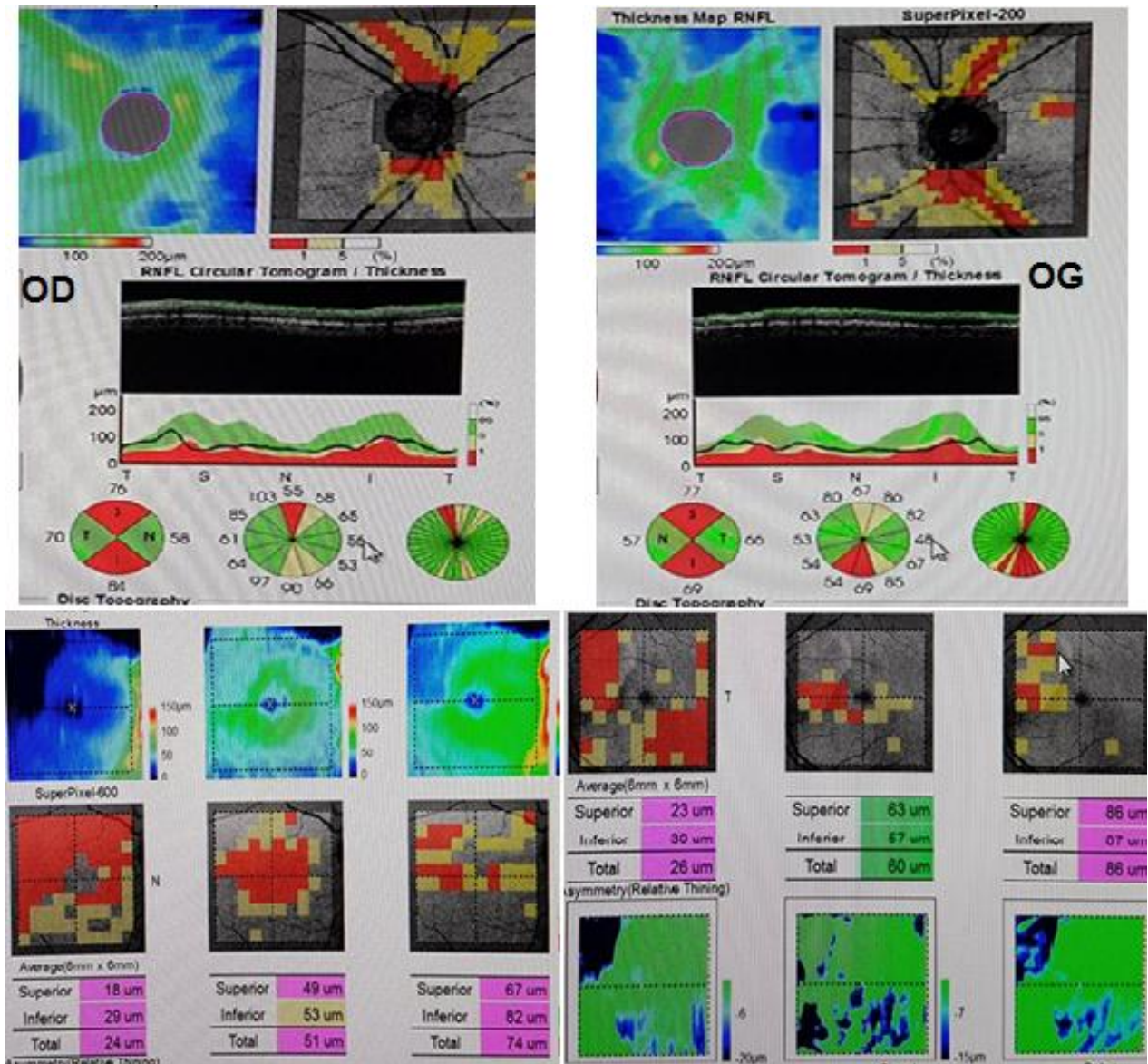


Figure 34. OCT montrant un déficit en sablier sur RNFL en OD et OG corrélé à l'atteinte du CV. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

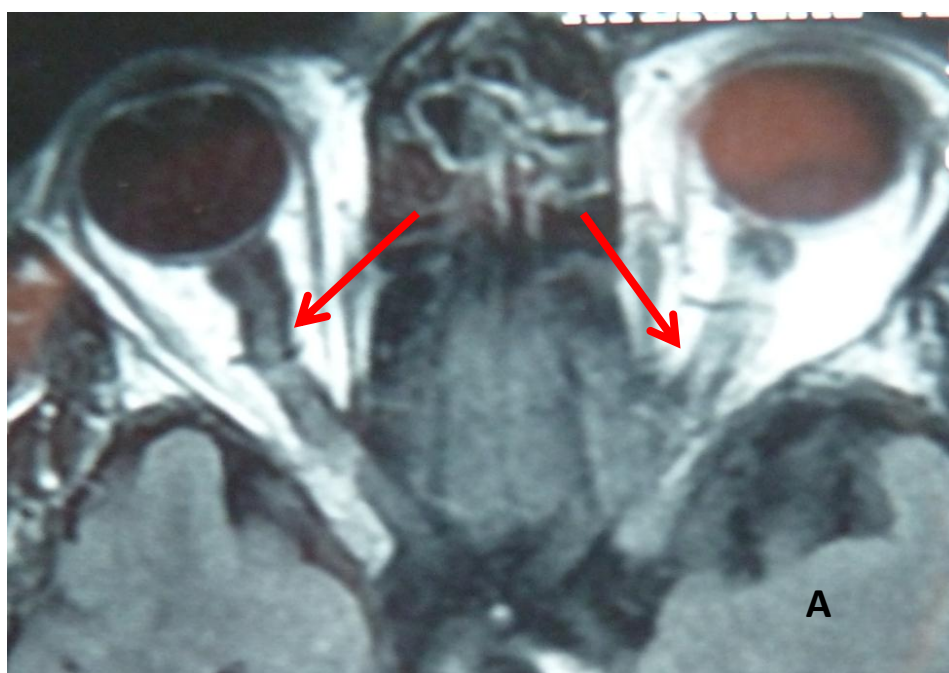


Figure 35. IRM orbito-cérébrale montrant d'une dilatation des gaines péri-optiques bilatérales (A) + selle turcique vide (B). (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

Observation N°3

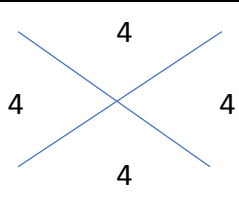
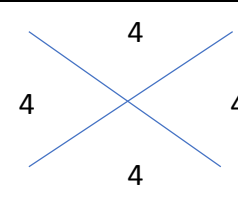
Madame L.B. âgée de 62 ans, habitant à Jarf El Melha, mariée mère de 2 enfants, femme au foyer. Ayant comme antécédents :

- Une HTIC sous inhibiteur de l'anhydrase carbonique, ainsi que bêtabloquant
- Pas de notion de cardiopathie
- Pas de syndrome de Raynaud ou d'hyperviscosité
- Patiente ménopausée
- Lithotritie extracorporelle pour lithiase rénale à gauche
- Pas de glaucome dans la famille

Il s'agit d'une patiente suivie en neurologie pour HTICI. Chez qui l'anamnèse et l'examen clinique révèlent la présence d'une baisse de l'acuité visuelle associée à des céphalées. La patiente fut adressée en ophtalmologie où le diagnostic de GPN a été retenu, une IRM a été demandée objectivant une dilatation bilatérale des gaines du nerf optique en faveur d'un syndrome de compartimentalisation.

À l'examen général, la patiente est consciente orientée dans le temps et dans l'espace avec un GCS à 15, apyrétique, son état général est conservé.

L'examen ophtalmologique montre:

		OD	OG
Acuité visuelle		L : 10/10 (-1 à 15°) -4.75 P : 2	L : 10/10 (-2 à 35°) -1.00 P : 2
Annexes		Pas d'anomalies	Pas d'anomalies
Cornée		Claire	Claire
Pachymétrie		543 µm	535 µm
Chambre antérieure		Profonde	Profonde
Iris + RPM		Normal	Normal
Cristallin		Opalescence	Cataracte débutante
TO (Goldmann) en mm Hg		20 sous Bêtabloquant	20 sous Bêtabloquant
Gonioscopie			
FO (figure 36)	C/D	Excavation 7/10	Excavation 5/10
Champ visuel (figure 37)		MD:-7.05 PSD:4.73 ressaut nasal inferieur	MD:-4.8 PSD:2.16
OCT (figure 38)		Déficit temporal supérieur	
Courbe de PIO sur 24 H		Normale	

L'examen neurologique trouve des céphalées bitemporales intermittentes, sans notion de vomissements ni de paralysie de la VIème paire crânienne, pas de notion d'éclipses visuelles, pas de déficit sensitivomoteur.

L'examen cardio vasculaire est sans anomalie, l'Holter tensionnel est normal.

L'examen pleuropulmonaire confirme l'absence de syndrome d'apnée du sommeil.

Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

Les résultats des examens complémentaires sont comme suit ; Bilan immunologique (AC antinucléaire, anti SSA, anti SSB) est négatif, l'étude biochimique et cyto-bactériologique de la PL sont normales avec une pression d'ouverture du LCR à 25 cmH₂O, l'IRM montrant une dilatation bilatérale des gaines péri-optiques (figure 39), l'angio-IRM et le Potentiel évoqué visuel sont normaux.

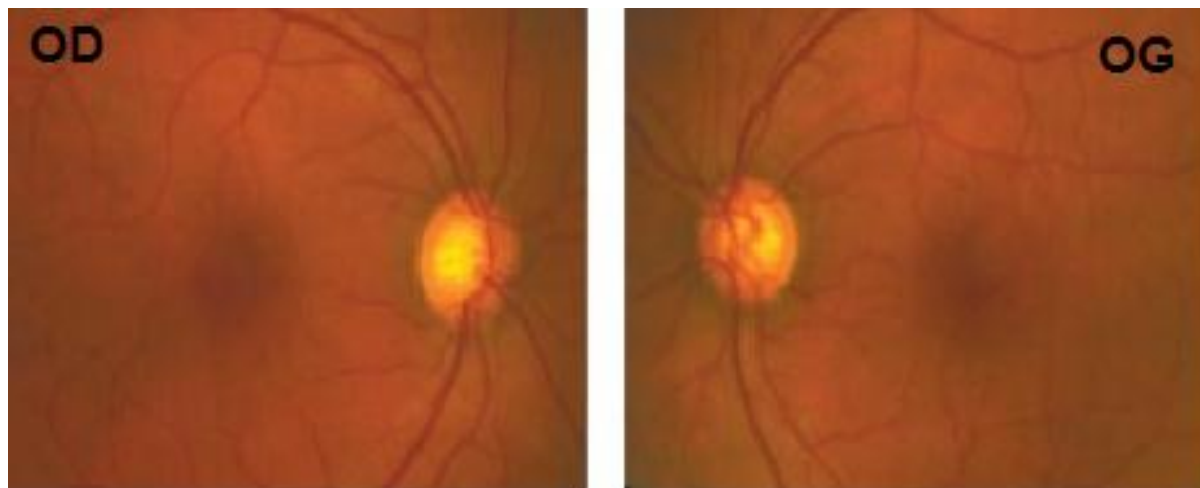


Figure 36. Fond d'œil montrant une excavation papillaire bilatérale. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

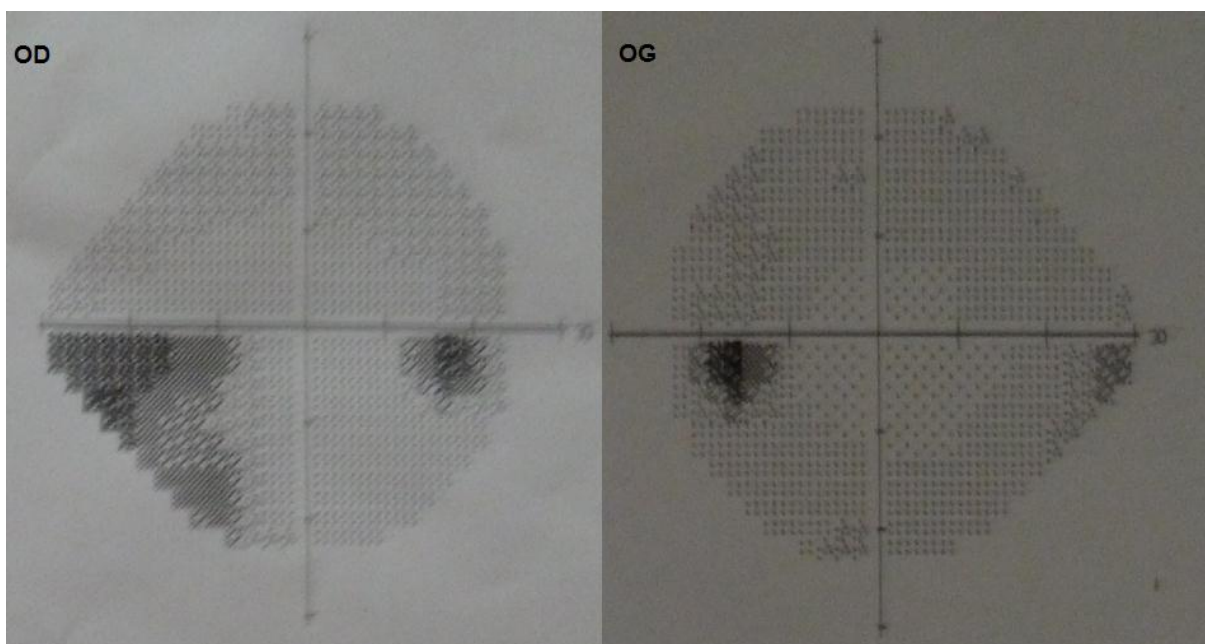


Figure 37. Champ visuel montrant un ressaut nasal inférieur OD et un point déficitaire atypique OG. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

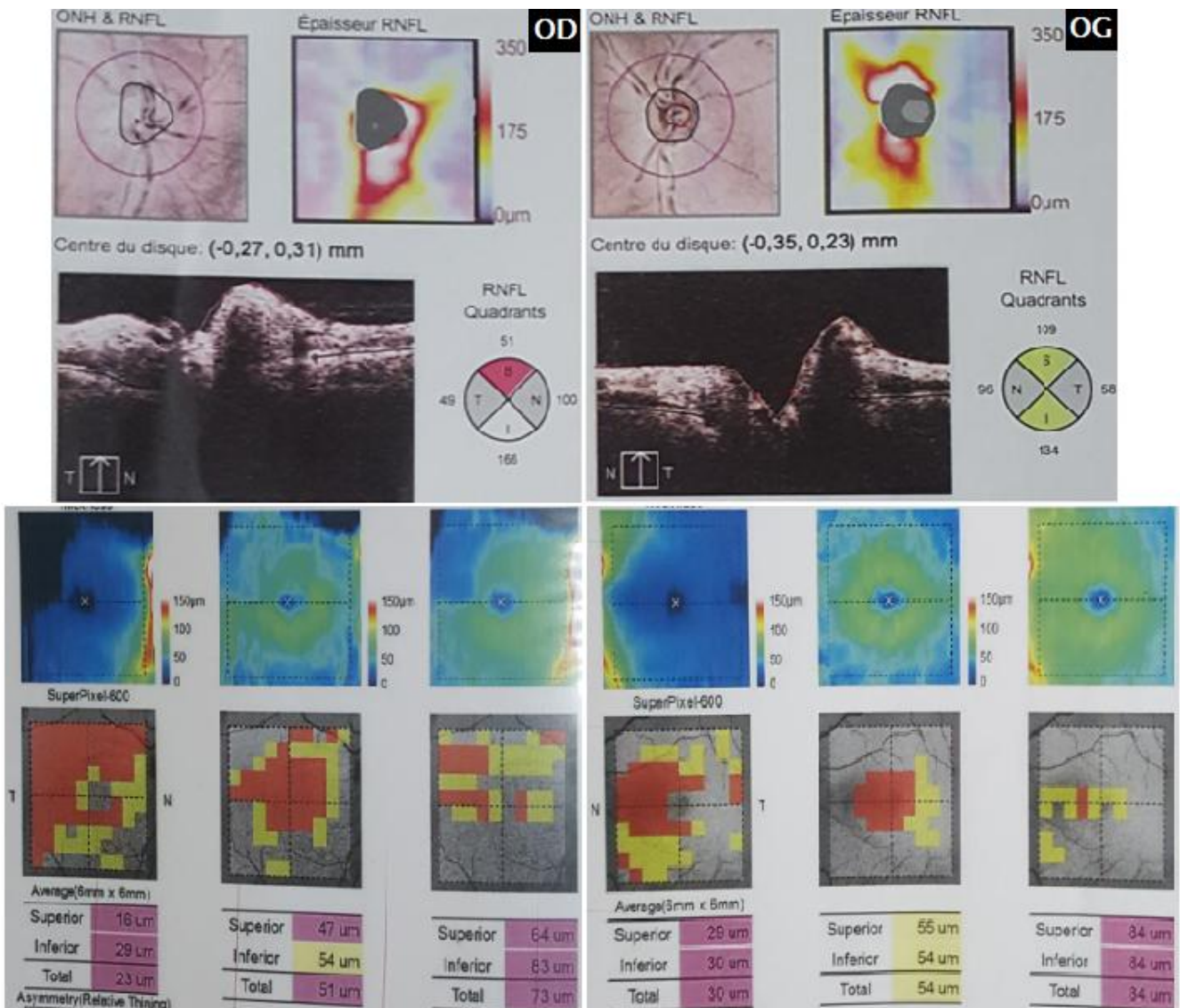


Figure 38. OCT RNFL montrant une atteinte corrélée à l'atteinte du champ visuel.

(Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

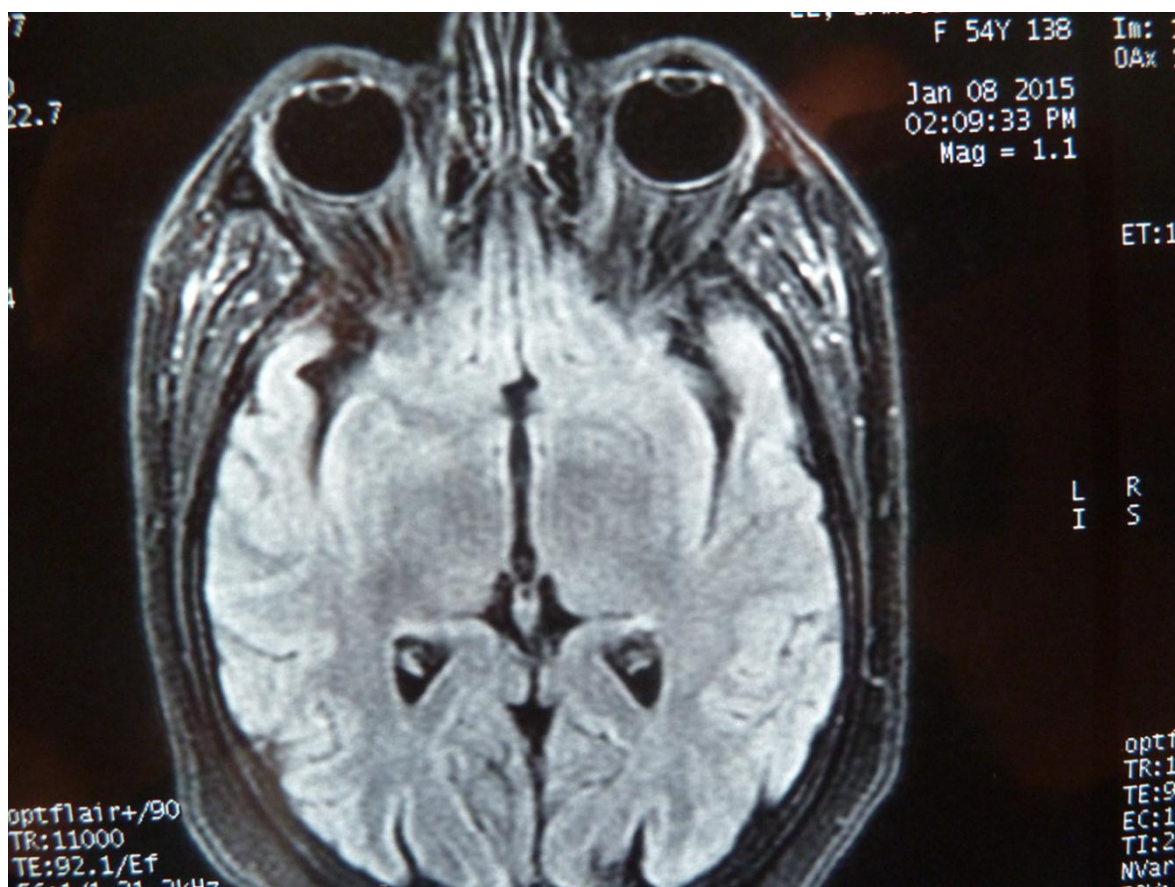


Figure 39. Coupe axiale d'IRM cérébrale en séquence T1 montrant une dilatation des gaines péri-optiques bilatérales. (Service d'ophtalmologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail)

DISCUSSION

Le glaucome, une cause majeure de cécité dans le monde, est une affection caractérisée par des lésions du nerf optique qui se manifestent cliniquement par l'excavation de la tête du nerf optique et par un défaut progressif du champ visuel.

Une pression intraoculaire élevée (PIO) a été identifiée comme le principal facteur de risque de la perte progressive du champ visuel et de la cécité.

Cependant, malgré cette association bien documentée, certains patients développent une perte de champ visuel sans une PIO élevée et on dit qu'ils ont un glaucome «à basse pression» ou «à pression normale» (GPN) (75).

Cette conclusion est fortement appuyée par une étude récente chez des patients atteints de glaucome, dans laquelle des tableaux comparatifs ont été utilisés pour démontrer l'absence de relation entre la PIO et la perte de champ visuel. (76) L'absence de causalité cohérente entre la PIO et la perte de champ visuel avec l'excavation dans les glaucomes décrits ci-dessus a conduit à rechercher d'autres facteurs de risque.

La physiopathogénie du GPN est complexe et mal élucidée. Les hypothèses pour expliquer la dégénérescence des fibres nerveuses rétiniennes (FNR) (figure 40) et des cellules ganglionnaires en l'absence d'hypertension oculaire sont nombreuses et non exclusives : prédisposition génétique, immunité aberrante, prédisposition anatomique fragilisant la lame criblée, réduction ou instabilité du flux sanguin oculaire, augmentation du gradient de pression translaminaire, dysfonctionnement de la dynamique circulatoire du LCR. Ces facteurs de risque pourraient accroître la vulnérabilité des FNR et des cellules ganglionnaires à des valeurs peu élevées de la PIO (77).

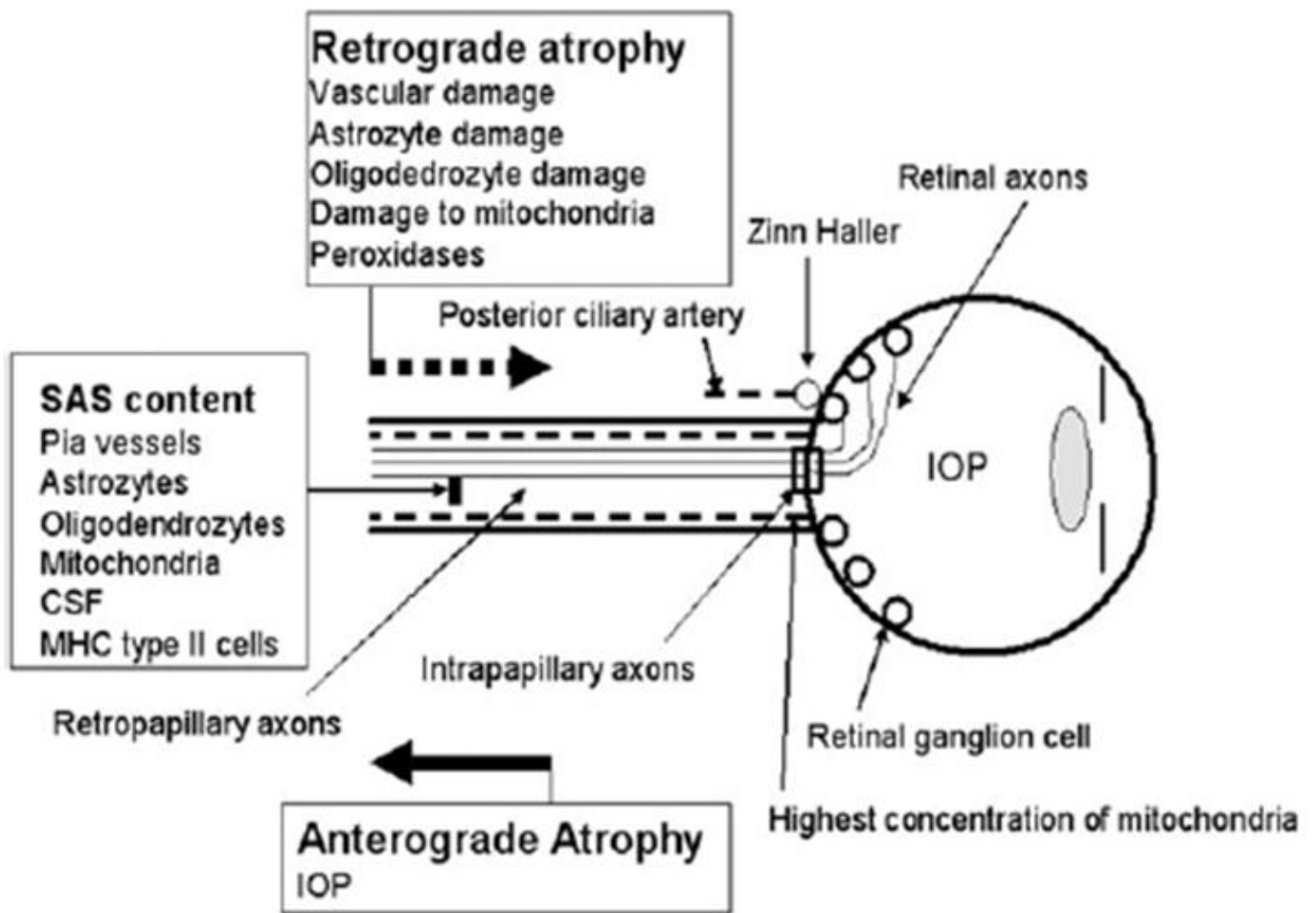


FIGURE 40. Schéma de principe des mécanismes conduisant à l'atrophie antérograde et rétrograde du nerf optique. LCR, liquide céphalo-rachidien; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité; PIO, pression intraoculaire; SAS, espace sous-arachnoïdien. (75)

Le glaucome à pression normale et l'hypertension intracrânienne idiopathique présentent des caractéristiques communes, sans pour autant s'associer cliniquement. Les hypothèses physiopathologiques semblent incriminer pour ces deux pathologies un trouble de la dynamique du liquide cérebrospinal (78).

À travers ce présent travail nous exposons l'hypothèse du dysfonctionnement de la circulation du LCR au niveau de la gaine du nerf optique, chez 3 sujets atteints de glaucome à pression normale et d'une HTIC idiopathique. Ceci implique une réduction du renouvellement du LCR responsable d'un défaut d'élimination des substances neurotoxiques ainsi qu'une perturbation de la pression du LCR au sein de la gaine méningée péri-optique. Nous appuyons cette hypothèse par une revue de la littérature.

Jusqu'à récemment, on croyait que le LCS circulait librement dans tous les espaces sous-arachnoïdiens, associé à une hypothèse de concentration homogène en protéines ce qui n'est pas toujours vraie, au moins chez les patients présentant un œdème papillaire et un glaucome à tension normale (82, 83,84)

Une comparaison entre le liquide céphalorachidien des méninges et le LCR dans l'ESA du nerf optique chez ces patients montre un gradient de concentration significatif de la protéine L-PGDS et un afflux réduit de LCR chargé de contraste dans l'ESA de la citerne basale. (83,84) Les deux résultats sont compatibles avec une circulation réduite du liquide céphalorachidien dans l'espace péri optique.

Du point de vue anatomique, l'espace sous-arachnoïdien (ESA) du nerf optique ressemble à un cul-de-sac susceptible de réduire la circulation du LCR (81).

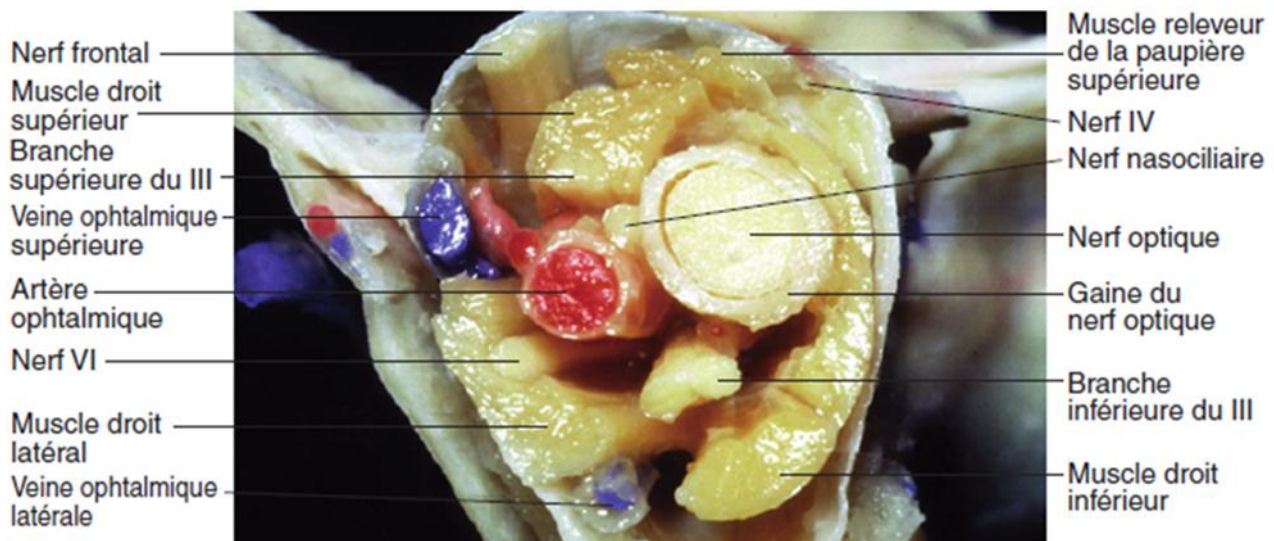


FIGURE 41. Dissection anatomique juste en avant de la fissure orbitaire supérieure, gaine du nerf optique. (80)

Contrairement aux autres nerfs crâniens, le nerf optique est une région de la substance blanche du cerveau située dans l'orbite au sein de son propre espace sous-arachnoïdien (ESA). Il est enveloppé par la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère; fondamentalement la même couverture que dans le cerveau (figure 41). Les cellules méningothéliales couvrent à la fois l'arachnoïde et la pie et le liquide céphalo-rachidien (LCR) (79).

En effet, l'hypothèse selon laquelle le liquide cébrospinal communique librement et uniformément à travers tous les compartiments du LCR (ventricules, citernes et ESA) a récemment été mise en cause par la découverte d'une différence significative (jusqu'à 400%) dans la concentration de la protéine bêta-trace, une prostaglandine D synthase de type lipocaline (L-PGDS) avec un poids moléculaire de 28 kD, entre le LCR rachidien et le LCR dans l'ESA du nerf optique chez les patients présentant une hypertension intracrânienne idiopathique (75). Une telle différence de concentration a également été détectée chez des patients atteints de GPN. (85)

Cette découverte, à son tour, suggère que l'ESA entourant le nerf optique peut devenir ou agir comme un compartiment séparé du reste des espaces sous arachnoïdiens dans le cadre de GPN et de l'HTIC idiopathique. Un soutien supplémentaire pour cette théorie provient de l'utilisation de la tomodensitométrie (CT) à l'aide d'un agent de contraste iodé (Iopamidol) qui démontre un blocage (stase) et affaiblissement de l'afflux de LCR de la citerne chiasmatique dans l'ESA du nerf optique chez des patients atteints d'HTIC idiopathique et chez des patients atteints de GPN (figure 42). (86)

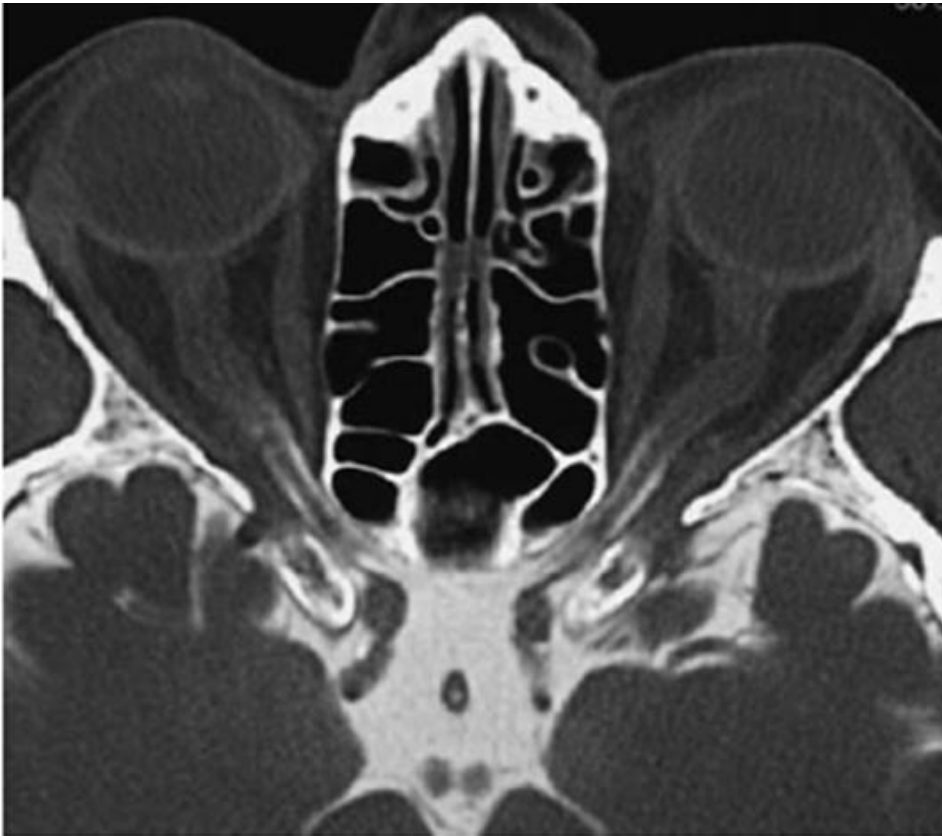


FIGURE 42. Cisternographie par tomodensitométrie chez un patient atteint de glaucome à tension normale. Noter la forte concentration de liquide céphalo-rachidien chargé en contraste dans la partie postérieure de l'espace sous-arachnoïdien du nerf optique, avec un liquide céphalo-rachidien chargé de contraste nettement réduit dans la partie rétrolaminaire du nerf optique. La partie bulbaire (partie rétrolaminaire) des deux nerfs optiques est distendue (79)

Le flux de LCR est dirigé des espaces intracrâniens (ventricules, citernes basales) à travers les canaux optiques jusqu'à l'ESA des NO (figure 43). (82) Contrairement aux espaces intracrâniens du LCR, qui sont essentiellement des espaces ouverts, l'ESA entourant le NO contient de nombreux trabécules et septa qui réduisent à la fois le volume et le flux de LCR (figure 44). En outre, l'ESA du NO (y compris les trabécules et les septa) est revêtu de cellules méningothéliales (CME) (90). Ces cellules jouent un rôle majeur dans l'état métabolique du LCR, et sont plus abondantes chez les patients atteints de GPAO que chez les sujets normaux (98).

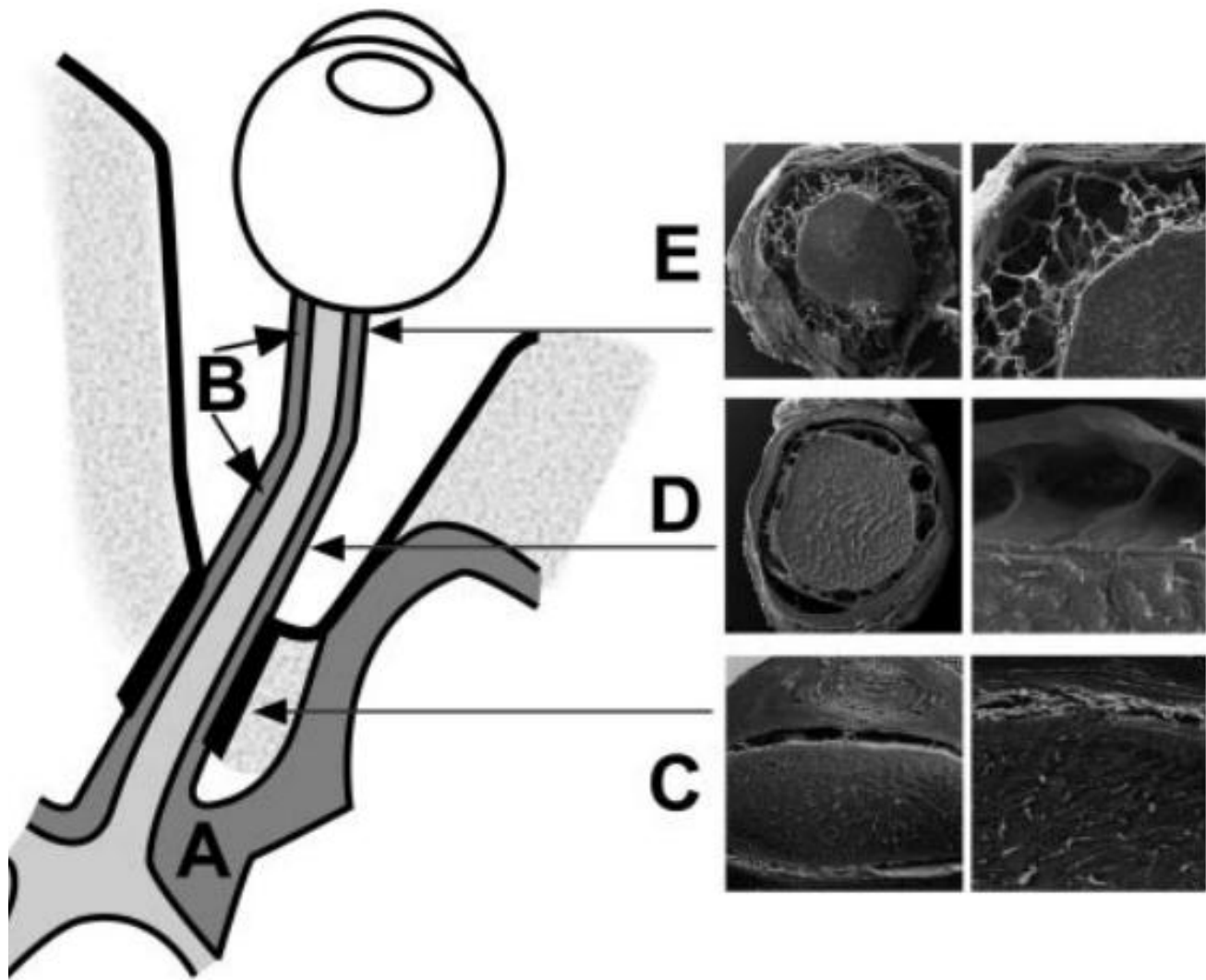


FIGURE 43. Représentation schématique des espaces sous arachnoïdiens entourant le chiasma optique (espace sous arachnoïdien intracrânien) (A) et de l'espace sous arachnoïdien entourant le nerf optique (espace sous arachnoïdien orbitaire) (B). Le LCR passe de l'intracrânien (A) à l'ESA du nerf optique (B). L'ESA du nerf optique est le plus étroit dans la région canaliculaire (C) Le segment intra-orbitaire de l'ESA du nerf optique est caractérisé par des septa larges (D), tandis que le segment rétrobulbaire est caractérisé par de petites trabécules (E). En raison du gradient de volume du LCR, la direction du flux est dirigée de l'ESA intracrânien à l'ESA orbital.

(86)

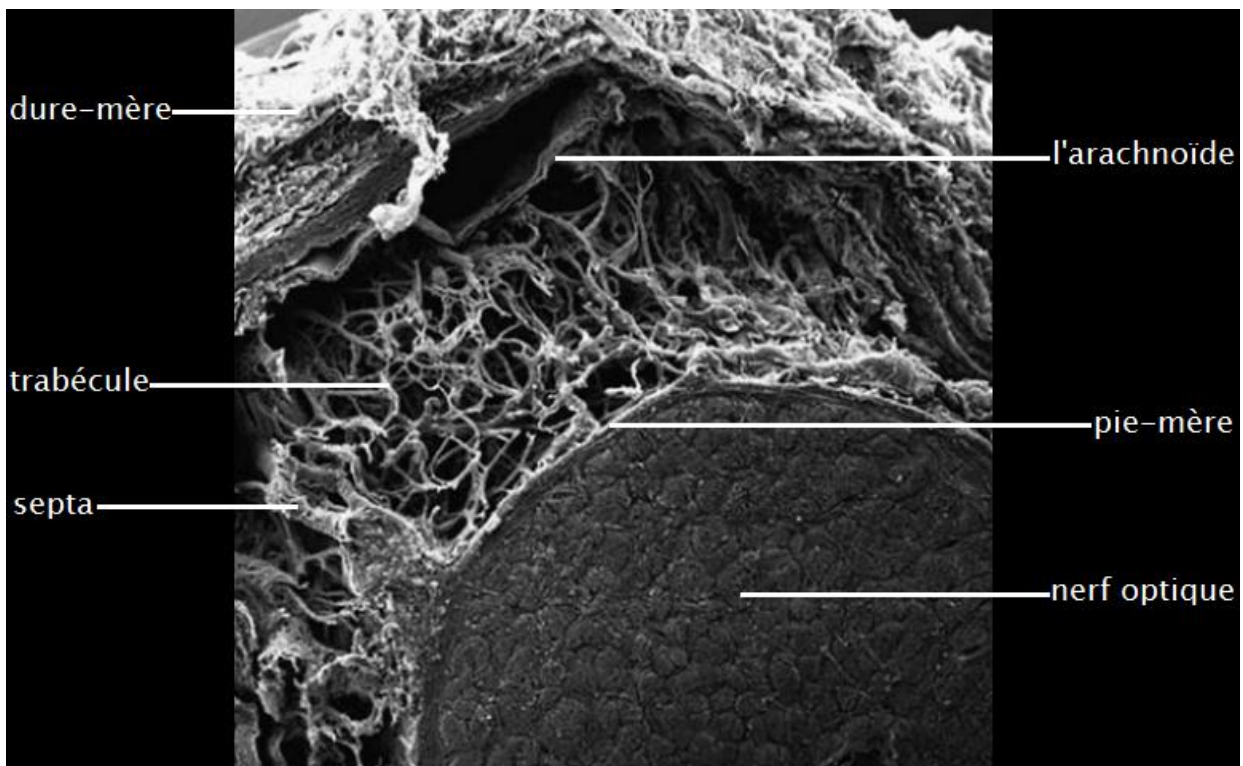


FIGURE 44. Image au microscope électronique à balayage du nerf optique rétrobulbaire. Notez la trabéculatation dense de l'espace sous-arachnoïdien. Une modification du diamètre des trabécules influencera l'écoulement du liquide céphalo-rachidien (79)

Une étude in vitro a démontré une prolifération des CME allant jusqu'à 20% lorsque les CME étaient soumises à une pression extrinsèque accrue (92).

De plus, dans un modèle de mouton, ces cellules ont été notées comme s'agrandissant lorsque l'écoulement à travers l'ESA du NO était restreint par une ligature douce du NO(93).

La compartimentalisation de la gaine du NO inhibe la communication libre du LCR due à la modification des structures anatomiques dans l'ESA du nerf optique, principalement l'épaississement de la couche de cellules méningothéliales (79), comme montré chez les patients atteints de glaucome. (75)

On peut donc supposer qu'une augmentation à la fois du nombre et du volume des CME entraîne un rétrécissement de l'ESA entourant le NO, augmentant ainsi la résistance au flux de LCR provenant des citernes basales.

Les mécanismes possibles conduisant à la formation d'un compartiment et par la suite à une altération de la circulation du LCR incluent des modifications inflammatoires ainsi qu'un stress mécanique sur l'arachnoïde et ses trabécules ainsi que sur les cellules gliales du nerf optique(94).

Ceci, à son tour, conduit à une augmentation de l'expression de CMH II, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de l'endothéline. Les apex des cellules méningoépithéliales (CME) qui tapissent la couche arachnoïdienne font face à l'ESA. On sait que ces cellules sont hautement réactives à divers stimuli, y compris une PIC et une inflammation accrues, comme c'est le cas dans la méningite et l'arachnoïdite.

Des études chez le mouton démontrent un gonflement massif des CME suite à une augmentation de la pression locale du LCR, et la prolifération des CME a été démontrée dans une étude post-mortem chez des patients atteints de glaucome (95). L'activation des CME peut également se produire suite à un stress mécanique, via l'endothéline 1 ou via un stress oxydatif. La L-PGDS est une protéine multifonctionnelle produite principalement par les CME (96). Bien que la fonction de cette molécule ne soit pas encore complètement comprise, la L-PGDS semble exercer deux fonctions paradoxales.

L'activité élevée de L-PGDS d'une part contribue à l'apoptose des cellules neuronales des nerfs crâniens. (97,98) L-PGDS régulée à la hausse a été mise en évidence dans des oligodendrocytes et des astrocytes positifs à la cristalline $\alpha\beta$ chez des patients atteints de sclérose en plaques chronique.

D'autre part la L-PGDS semble protéger les oligodendrocytes périneuronaux de l'apoptose (99). Dans une étude récente, il a été démontré que la prolifération des astrocytes peut être nettement inhibée in vitro si de fortes concentrations de L-PGDS sont ajoutées à la culture (Xiarong Xin et al. 2008).

La L-PGDS est également impliqué dans la synthèse des prostaglandines qui participent à la régulation du tonus vasculaire. Le plexus pial, fournissant l'essentiel du support vasculaire du nerf optique, est en contact direct avec l'ESA et est donc exposé au LCR avec tous ses composants biochimiques. La concentration la plus élevée de mitochondries se situe juste derrière la lame criblée dans les axones non myélinisés qui sont en contact direct avec le liquide céphalo-rachidien, ce qui rend ce lieu particulièrement vulnérable aux dommages toxiques. (100) La compartimentalisation de l'ESA du NO pourrait donc entraîner une diminution de la circulation du LCR avec une accumulation de substances hautement actives sur le plan biologique, telles que la L-PGDS et d'autres molécules telles que le bêta-amyloïde, les perioxinitrates et le TNF- α .

En plus des axones dans la partie rétrobulbaire du nerf optique, les mitochondries peuvent constituer une cible supplémentaire pour les dommages causés par une altération de la clairance du LCR.

D'après l'ensemble de ces données, on peut conclure qu'une perturbation de la composition du LCR en rapport avec un syndrome compartimental causerait différents dommages aux axones, astrocytes et les mitochondries et pourraient nuire au tonus des vaisseaux sanguins du plexus pial approvisionnant le nerf optique dans l'espace sous arachnoïdien, conduisant ainsi aux lésions classiques décrites lors de la neuropathie glaucomateuse.

Notre travail illustre la coexistence de GPN et syndrome de compartimentalisation documentée par l'imagerie chez trois malades présentant à la fois « une HTIC idiopathique » et « un glaucome à pression normale ». À travers l'analyse de nos observations cliniques nous évoquons une éventuelle association physiopathologique entre ces deux entités cliniques incriminant un trouble de la dynamique du liquide cérébrospinal au niveau de la gaine du nerf optique.

Concernant l'aspect mécanique de notre hypothèse, nous suggérons qu'une dynamique altérée du LCR en rapport avec un syndrome de compartimentalisation de la gaine du nerf optique pourrait être impliquée dans la physiopathologie des lésions du nerf optique observées chez ces patients par le biais d'une perturbation du gradient de pression translaminaire.

On a émis l'hypothèse qu'une différence de pression entre les compartiments intraoculaire et intracrânien au site de la lame criblée (LC) aurait un rôle physiopathologique dans plusieurs maladies de la tête du nerf optique.

L'hypothèse selon laquelle le glaucome est dû à une augmentation du gradient de pression translaminaire conduit à l'hypothèse que le glaucome à tension normale, en particulier, pourrait être causé par une faible PIC, ce qui créerait une condition mécanique similaire à une PIO élevée (101, 102, 106,107,110,111, 119).

Pour le glaucome à pression normale (GPN), les études initiales indiquaient une faible pression intracrânienne (PIC), tandis que des découvertes récentes indiquent qu'une réduction de la PIC n'est pas obligatoire.

Wostyn et autres. (114) ont expliqué que ce n'était peut-être pas la faible PIC en soi qui posait problème, mais plutôt une diminution de la production et du taux de renouvellement du LCR, comme le démontraient des maladies telles que la maladie d'Alzheimer (115). Ils ont suggéré une explication alternative pour le développement du GPN: la faible PIC pourrait être dû à une défaillance circulatoire du LCR qui provoque une clairance perturbée de neurotoxine le long du nerf optique(114). Ceci a été corroboré par les résultats d'un rapport de plage de débit du LCR plus faible au niveau de l'espace sous-arachnoïdien du nerf optique chez les patients suivis pour GPN (116).

Dans une autre étude, Jaggi et autres. et Pircher et autres. utilisaient la tomographie informatisée pour mesurer le diamètre de la gaine du nerf optique dans le GPN par rapport aux témoins et a révélée une augmentation significative du diamètre chez les patients avec GPN. Pircher et autres. ont également comparé les valeurs du diamètre de la gaine du nerf optique à des valeurs de PIC mesurées avec PL chez des patients porteurs de GPN et n'ont trouvé aucune corrélation entre les paramètres. Leurs résultats peuvent être interprétés comme allant à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle les patients avec GPN ont une faible PIC, mais les auteurs ont discuté d'autres explications possibles de leurs résultats, dont celle qui nous intéresse le plus est la compartimentalisation de la gaine du nerf optique (120,121).

L'idée d'une différence de pression néfaste, entre l'œil et le cerveau dans le cadre de la physiopathologie du glaucome, n'est pas nouvelle. Elle a été décrite pour la première fois comme une cause possible du glaucome dans les années 1970 (103,104). Des études récemment publiées sur le glaucome (105, 106,107) ont en outre mis en évidence l'hypothèse selon laquelle une différence de pression translaminaire anormale serait un facteur contribuant à la physiopathologie du glaucome.

Les effets de la différence de pression translaminaire entre la PIC et la PIO se localisent au niveau de la tête du nerf optique, en particulier à la lame criblée (LC). La LC est une structure trabéculaire faite de plusieurs couches et de pores de différentes tailles traversés par les faisceaux de fibres nerveuses optiques. Elle prolonge la couche interne de la sclérotique postérieure. La PIO est la pression dans le compartiment intraoculaire antérieur de la LC. En postérieur, le nerf optique (NO) est entouré de trois couches de méninges: dure mère, arachnoïde et pie mère. L'espace sous-arachnoïdien rempli de liquide céphalorachidien (LCR) se termine dans une poche aveugle derrière la LC (102, 108,109). L'espace sous-arachnoïdien

du nerf optique intra-orbital étant continu avec l'espace sous-arachnoïdien entourant le cerveau et la moelle épinière, il a été supposé que la PIC du cerveau était transférée de manière uniforme jusqu'à la partie postérieure de la LC. La LC sépare la cavité oculaire avec PIO de l'espace sous-arachnoïdienne rétrolaminaire avec PIC. En conséquence, la différence de pression translaminaire est définie comme étant une $PIO - PIC$ et la différence au niveau de la LC provoque un effet de gradient de pression. Un gradient est une différence de pression par unité de distance et il est donc nécessaire de connaître l'épaisseur de LC pour pouvoir calculer le gradient translaminaire. Cependant, l'épaisseur de la LC n'est pas connue dans les études in vivo chez l'homme et la différence de pression translaminaire est donc utilisée comme substitut.

Au cours de la dernière décennie, il a été postulé que la possibilité d'une faible PIC chez les patients atteints de glaucome à pression normale pourrait contribuer à la physiopathologie de GPN en augmentant la différence de pression translaminaire (110). Morgan et autres. (2016) ont discuté de l'influence possible de la pression orbitale sur la pression dans l'espace sous-arachnoïdien du nerf optique et du fait qu'elle pourrait atténuer les effets importants de la différence de pression translaminaire lorsque la PIC est très faible. Ils ont émis l'hypothèse qu'une pression orbitale basse et une élasticité réduite de la pie-mère pourraient entraîner un transfert accru des basses pressions de l'orbite et de l'espace sous-arachnoïdien du nerf optique au nerf optique rétrolaminaire (111). En outre, il a été démontré que l'épaisseur de la LC dans les yeux énucléés diminue avec l'avancement du glaucome (112) et, comme le gradient de pression dépend de l'épaisseur de la LC, un gradient éventuel dû à la différence de pression translaminaire sera plus important avec une LC plus fine (113).

Une limite commune aux études sur la différence de pression translaminaire est que la PIC et la PIO ne sont pas mesurées dans la même posture (105, 106,107, 123,124) Ce biais important rend le calcul de la différence de pression translaminaire discutable. Des études récentes avec des mesures simultanées de la PIC et de la PIO dans différentes postures ont décrit la physiologie des modifications posturales sur les deux pressions chez des sujets sains (118) ainsi que chez des patients atteints de GPN (122). Ce qui est évident est que la posture joue un rôle clé dans l'évaluation de la différence de pression translaminaire car la PIC est beaucoup plus affectée par les changements posturaux que la PIO, ce qui entraîne de grandes variations de la différence de pression translaminaire au cours du cycle de 24 h. Cela indique qu'il existe une autre fonction de contrôle dans le système intraoculaire par rapport à celle intracrânienne. Les résultats d'une étude chez l'animal (117) ont montré que, lorsque la PIC est réduite en dessous de la pression intraorbitale environnante, une occlusion de la gaine du nerf optique se produit autour du nerf optique dans le cadre d'une physiologie normale. Ce mécanisme d'occlusion pourrait alors protéger les axones d'une PIC faible lorsque le sujet a une posture droite(113).

Une hypothèse attrayante quant à un rôle possible de la différence de pression translaminaire dans le glaucome serait donc une perturbation de ce mécanisme de protection. Une gaine du nerf optique pathologiquement rigide ou une obstruction partielle dans l'espace sous-arachnoïdien du nerf optique ce qui est le cas pour le syndrome de compartimentalisation de la gaine du nerf optique pourraient provoquer une occlusion déficiente et entraîner ainsi une différence de pression translaminaire anormalement élevée au niveau de la LC, car la protection contre une PIC basse ne serait pas en place.

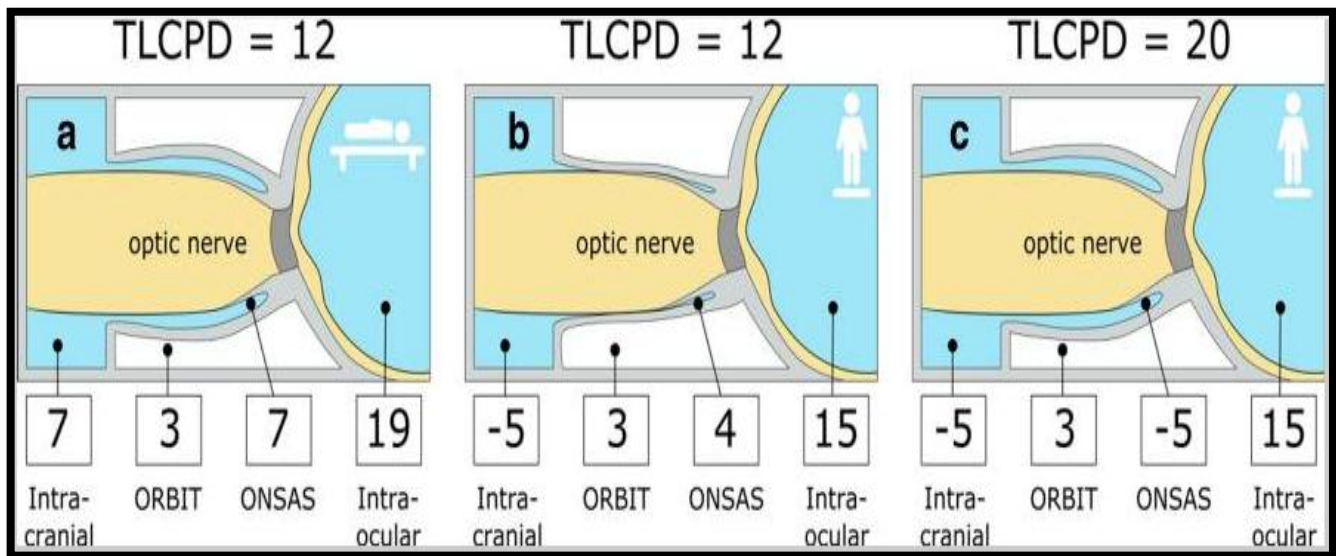


FIGURE 46. Dépendance de la différence de pression translaminaire à une éventuelle occlusion de la gaine du nerf optique et à son importance potentielle dans le glaucome à pression normale (GPN). Les illustrations montrent quatre compartiments avec les pressions correspondantes, à savoir la pression intracrânienne (PIC) et la pression intraoculaire (PIO), pression dans l'orbite ainsi que la pression hypothétique en rétrolaminaire dans l'espace sous-arachnoïdien du nerf optique. [a] En position couchée, la différence de pression translaminaire est de 12 mm Hg. [b] En position verticale et lorsque la PIC diminue considérablement, un mécanisme d'occlusion de la gaine du nerf optique peut préserver une pression plus élevée dans l'espace sous-arachnoïdien du nerf optique, qui devient égale à la pression orbitale et maintient ainsi la stabilité de la différence de pression translaminaire à 12 mm Hg. (113) [c] Si ce mécanisme d'occlusion est déficient et qu'une communication fluide ouverte est présente, comme nous le supposons dans le GPN, alors la pression rétrolaminaire serait la même que celle du PIC, ce qui donnerait une différence de pression translaminaire élevée et potentiellement dangereuse en position verticale. (117)

Les données provenant d'études sur le gradient de pression translaminaire élevé en tant que facteur physiopathologique du GPN sont équivoques. À partir de l'identification des effets posturaux potentiels sur la communication du liquide céphalo-rachidien (LCR) entre l'espace intracrânien et l'espace rétrolaminaire, nous émettons l'hypothèse que le chaînon manquant pourrait être un dysfonctionnement de la circulation du LCR au niveau de la gaine du nerf optique. Nous supposons que le syndrome de compartimentalisation de la gaine du nerf optique présent à la fois dans le GPN ainsi que dans l'HTIC idiopathique sera responsable par occlusion/restriction déficiente d'une circulation altérée du LCR dans l'ESA du nerf optique compartimenté, entraînant une faible PIC autour de la portion rétrolaminaire du nerf optique et ainsi une différence de pression translaminaire pathologiquement élevée.

En conclusion à travers l'étude de nos trois observations cliniques et revue de la littérature, nous avons essayé de réaliser une approche générale concernant la relation entre le GPN et le syndrome de compartimentalisation décrit dans le cadre d'HTIC idiopathique. Mais plus de recherches sont nécessaires sur cette entité clinique, afin de :

- Mieux comprendre sa physiopathologie,
- Mettre en place une stratégie de dépistage et de surveillance bien codifiée, fondée sur des études randomisées et contrôlées.

CONCLUSION

La PIO élevée n'est clairement pas le (seul) mécanisme pour certains cas de glaucome apparent, en particulier ceux actuellement appelé «glaucome à pression normale». Nous supposons que la lésion du nerf optique dans ces cas ne résulte pas d'une atrophie antérograde des cellules ganglionnaires rétiniennes du nerf optique mais de l'atrophie rétrograde du nerf optique intra-orbitaire (qui est entouré de LCR) vers les cellules ganglionnaires rétiniennes et que le site de dommage est l'espace sous arachnoïdien du nerf optique qui est endommagé par les effets du syndrome du compartimentalisation de la gaine du nerf optique.

Une perturbation des composants du LCR après la compartimentation causerait des dommages aux axones, astrocytes et les mitochondries et pourraient nuire au tonus des vaisseaux sanguins du plexus pial approvisionnant le nerf optique dans l'espace sous arachnoïdien, conduisant ainsi à l'excavation du disque optique et l'atrophie rétrograde, avec perte de champ visuel et, finalement, acuité visuelle centrale.

Ce concept de syndrome de compartimentalisation de la gaine du nerf optique offre une approche entièrement nouvelle à la compréhension de la physiopathologie de la perte visuelle chez les patients atteints d'hypertension intracrânienne idiopathique et, par extension, à l'atrophie du nerf optique chez les patients atteints de glaucome à pression normale.

RESUMES

Résumé

Le glaucome à pression normale et l'hypertension intracrânienne idiopathique présentent des caractéristiques communes, sans pour autant s'associer cliniquement. Les hypothèses physiopathologiques semblent incriminer pour ces deux pathologies un trouble de la dynamique du liquide cébrospinal.

De nouvelles données suggèrent que le liquide céphalorachidien qui remplit les espaces autour du nerf optique ait une composition et une hydraulique propre, parfois indépendante de celles des autres espaces du système nerveux central. Cette compartimentalisation pathologique de la gaine du nerf optique a été supposée à la fois dans l'hypertension intracrânienne idiopathique et dans les glaucomes à pression normale.

Le sujet de cette thèse enrichit la littérature sur le GPN par des observations illustrant la coexistence d'un GPN et un syndrome de compartimentalisation documenté par l'imagerie. Une revue de la littérature sur cette association est résumée dans la discussion.

Le présent travail est une étude rétrospective portant sur 3 dossiers de malades présentant à la fois « une HTIC idiopathique » et « un glaucome à pression normale », dont les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers des patients, colligés au sein du service d'ophtalmologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

ABSTRACT

Normal tension glaucoma and idiopathic intracranial hypertension have common characteristics, but do not clinically associate. The physiopathological hypotheses seem to incriminate for these two pathologies a disorder of the dynamics of the cerebrospinal fluid.

New data suggest that the cerebrospinal fluid that fills the spaces around the optic nerve has a composition and clean hydraulics, sometimes independent of those of other spaces of the central nervous system. This pathological compartmentalization of the optic nerve sheath was assumed in both idiopathic intracranial hypertension and normal pressure glaucoma.

The subject of this thesis enriches the literature on NTG with observations illustrating the coexistence of a NTG and compartmental syndrome documented by imaging. A review of the literature on this association is summarized in the discussion.

The present work is a retrospective study of 3 patient files presenting both "idiopathic intracranial hypertension" and "normal pressure glaucoma", whose clinical and paraclinical data were collected from patients' files collected within the ophthalmology department of Moulay Ismail military hospital in Meknes.

ملخص

زرق الضغط العادي وارتفاع الضغط داخل الجمجمة مجهول السبب لهما خصائص مشتركة، ولكن لا يرتبطان سريريًا. يبدو أن فرضيات فيزيولوجيًا تجرم هذين المرضين اضطرابًا في ديناميكيات السائل النخاعي. تشير البيانات الجديدة إلى أن السائل الدماغي الشوكي الذي يملأ الفراغات حول العصب البصري له تركيبة وهيدروليكية خاصة به، مستقلاً في بعض الأحيان عن تلك الموجودة في فضاءات أخرى بالجهاز العصبي المركزي. افترض هذا التقسيم المرضي لغلاف العصب البصري في كل من ارتفاع الضغط داخل الجمجمة مجهول السبب وزرق الضغط الطبيعي.

موضوع هذه الرسالة يثري الأدب حول مرض زرق الضغط العادي مع الاعتماد على ملاحظات سريرية توضح تزامن كل من زرق الضغط العادي ومتلازمة التقسيم المرضي لغلاف العصب البصري الموثقة من قبل التصوير.

العمل الحالي هو دراسة استرجاعية لثلاث ملفات مرضى يعانون تزامناً من " زرق الضغط العادي ومتلازمة التقسيم المرضي لغلاف العصب البصري " ، والتي تم جمع بياناتها السريرية والاسريرية من ملفات المرضى التي تم انتقاؤها من داخل قسم طب العيون في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Offret H.** Embryologie de l'oeil et de ses annexes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-080-A-10, 1988.
2. **Jonas JB, Naumann GO.** The optic nerve: its embryology, histology, and morphology. In: Varma R, Spaeth GL, Parker KW, editors. The optic nerve in glaucoma. Philadelphia: JB Lippincott; 1993. p. 3-26.
3. **Rizzo JF.** Embryology, anatomy and physiology of the afferent visual pathway. In: Miller NR, Newman NJ, editors. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 1998. p. 3-81.
4. **Mouillon M et Bru MM.** Anatomie de l'angle irido-cornéen. Encycl Méd Chir, Ophtalmologie, 2000; 21-003-C-10, 10 p.
5. **Lezrek M.** Anatomie de l'angle irido-cornéen. Ophtazone, 2010 ; 5.
6. **Rouland JF.** Anatomie de la papille optique. Encycl Méd Chir, Ophtalmologie, 1997 ; 21-008-A-05, 5 p
7. **SARAUX H., LEMASSON C., OFFERT H., RENARD G. :** Anatomie et histologie de l'œil 1982
8. **A.BOUCHET, J.CUILLERET.** Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle. Le système nerveux central, la face, la tête, et les organes des sens. SIMEP 2ème édition 1991
9. **Jean-Paul Renard ,eric Sellem.** Glaucome primitif à angle ouvert .chapitre 6 : Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique
10. **Hamard H, Chevaleraud J, Rondot P.** Neuropathies optiques. Paris, Masson, 1986.
11. **Jonas JB, Naumann GOH.** The optic nerve: its embryology, histology, and morphology. In: Varma R, Spaeth GL, Parker KW (Eds). The optic nerve in glaucoma. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993: 3-26.

12. **Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al.** Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95: 673–91
13. **Quigley HA, Addicks EM.** Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 1981; 99 : 137–43.
14. **Hernandez MR, Luo XX, Igoe F, Neufeld AH.** Extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol.* 1987; 104: 567–76.
15. **Airaksinen PJ, Drance SM.** Neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103: 203–4.
16. **Ogden TE, Duggan J, Danley K, et al.** Morphometry of nerve fiber bundle pores in the optic nerve head of the human. *Exp Eye Res.* 1988 ; 46 : 559–68.
17. **Park HY, Jeon SH, Park CK.** Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012 ; 119 : 10–20
18. **F.Behar-Cohen, L.Kowalczyk, N.Keller et al.** Anatomie de la rétine. *EncyclMedChir (Elsevier Paris), Ophtalmol.*2009, 21-003-C-40
19. **Behar-Cohen F., Kowalczyk L., Keller N., Savoldelli M., Azan F., Jeanny J.-C.** Anatomie de la rétine. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie,* 21-003-C-40, 2009
20. **F. Héran, P. Koskas, C. Vignal,** Nerf optique, *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie,* 21-008-A-10, 2010.
21. **Bouzas EA, Donati G, Pournaras CJ.** Distributions and regulation of the optic nerve head tissue PO₂. *Surv Ophthalmol* 1997; 42 (Suppl.): 27–34.
22. **Chou PI, Sadun AA, Lee H.** Vasculature and morphometry of the optic canal and intracanalicular optic nerve. *J Neuroophthalmol* 1995; 15:186–90.

23. **Structure of the Optic Nerve 2**, S.S. Hayreh, Ischemic Optic Neuropathies, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011
24. **Hayreh SS**. Pathogenesis of oedema of the optic disc (papilloedema) – A preliminary report. *Br J Ophthalmol*. 1964; 48:522-43.
25. **Singh (Hayreh) S, Das R**. The ophthalmic artery I. Origin and intra-cranial and intra-canalicular course. *Br J Ophthalmol*. 1962; 46:65-98.
26. **Hayreh SS**. Arteries of the orbit in the human being. *Br J Surg*. 1963; 50:938-53.
27. **Hayreh SS**. The sheath of the optic nerve. *Ophthalmologica*. 1984; 189:54-63.
28. **Romanet JP, Noel C**. Humeur aqueuse et pression intra-oculaire. *Encycl Méd Chir, Ophtalmologie*, 1998 ; 21-020-D-10, 8 p.
29. **Saraux H, Biais B**. Physiologie de l'humeur aqueuse et de la pression oculaire. *Physiologie oculaire*. 2e édition, Masson 1983.
30. **Jean-Paul Renard Eric Sellem**, Glaucome primitif à angle ouvert, chapitre 6, Vascularisation de la tête du nerf optique et de la rétine interne
31. **Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al**. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010; 468: 232-43.
32. **Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, et al**. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13: 36-42.
33. **Garhofer G, Zawinka C, Resch H, et al**. Diffuse luminance flicker increases blood flow in major retinal arteries and veins. *Vision Res*. 2004; 44 : 833-8.
34. **Hayreh SS**. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. 2001; 20: 595-624.
35. **Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L**. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow – relevance for glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011 ; 93 : 141-55.

36. **JE Morgan**, Circulation and axonal transport in the optic nerve. *Eye* (2004) 18, 1089-1095.
37. **Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ**. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3): 764-774.
38. **Chen H, Weber AJ**. BDNF enhances retinal ganglion cell survival in cats with optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(5): 966-974.
39. **Black MM, Lasek RJ**. Slow components of axonal transport: two cytoskeletal networks. *J Cell Biol* 1980; 86(2): 616-623.
40. **Wang L, Ho CL, Sun D, Liem RK, Brown A**. Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. *Nat Cell Biol* 2000; 2(3): 137-141.
41. **Muresan V**. One axon, many kinesins: what's the logic? *J Neurocytol* 2000; 29(11-12): 799-818.
42. **Bridgman PC, Elkin LL**. Axonal myosins. *J Neurocytol* 2000; 29(11-12): 831-841.
43. **Schnapp BJ, Reese TS**. Dynein is the motor for retrograde axonal transport of organelles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(5): 1548-1552.
44. **Susalka SJ, Pfister KK**. Cytoplasmic dynein subunit heterogeneity: implications for axonal transport. *J Neurocytol* 2000; 29(11-12): 819-829.
45. **Dillman III JF, Dabney LP, Pfister KK**. Cytoplasmic dynein is associated with slow axonal transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(1): 141-144.
46. **Dillman III JF, Pfister KK**. Differential phosphorylation in vivo of cytoplasmic dynein associated with anterogradely moving organelles. *J Cell Biol* 1994; 127(6 Part 1): 1671-1681.

47. **Giuditta A, Kaplan BB, van Minnen J, Alvarez J, Koenig E.** Axonal and presynaptic protein synthesis: new insights into the biology of the neuron. *Trends Neurosci* 2002; 25(8): 400–404.
48. **Koenig E, Martin R, Titmus M, Sotelo–Silveira JR.** Cryptic peripheral ribosomal domains distributed intermittently along mammalian myelinated axons. *J Neurosci* 2000; 20(22): 8390–8400.
49. **L. Sakka, G. Coll, J. Chazala,** *Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid.* 2011 Elsevier Masson SAS.
50. **Nicholas Hirsch,** *Cerebrospinal fluid and its physiology.* Royal College of Anaesthetists CPD Matrix: 1A01
51. **Veening JG, Barendregt HP.** The regulation of brain states by neuroactive substances distributed via the cerebrospinal fluid; a review. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010; 7:1.
52. **Yamasaki H, Sugino M, Ohsawa N.** Possible regulation of intracranial pressure by human atrial natriuretic peptide in cerebrospinal fluid. *Eur Neurol* 1997; 38:88—93.
53. **Mori K, Tsutsumi K, Kurihara M, et al.** Alteration of atrial natriuretic peptide receptors in the choroid plexus of rats with induced or congenital hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1990; 6:190—3.
54. **Tamaki K, Saku Y, Ogata J.** Effects of angiotensin and atrial natriuretic peptide on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:318—25.
55. **P. Hamard.** *Glaucome primitif à angle ouvert. Chapitre 13. Formes cliniques et associées. I – Glaucome à pression normale. SFO.*
56. **Collaborative Normal–Tension Glaucoma Study Group.** Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal–tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Ophthalmol.* 1998 ; 126 : 487–97.

57. **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group.** Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2001 ; 108 : 247-53.
58. **Geijssen HC, Greve EL.** Vascular concepts in glaucoma. *GPN Curr Opin Ophthalmol*. 1995 ; 6 : 71-7.
59. **Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J.** What is the link between vascular dysregulation and glaucoma ? *Surv Ophthalmol*. 2007 ; 52 (Suppl. 2) : S144-54.
60. **Shoshani YZ, Harris A, Shoja M, et al.** Endothelin and its suspected role in the pathogenesis and possible treatment of glaucoma. *Curr Eye Res*. 2012 ; 37 : 1-11.
61. **Leibovitch I, Kurtz S, Kesler A, et al.** C-reactive protein levels in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2005 ; 14 : 384-6.
62. **Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al.** The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 2005 ; 112 : 376-85.
63. **Okumura Y, Yuki K, Tsubota K.** Low diastolic blood pressure is associated with the progression of normal tension glaucoma. *Ophthalmologica*. 2012 ; 228 : 36-41.
64. **Sung KR, Cho JW, Lee S, et al.** Characteristics of visual field progression in medically treated normal-tension glaucoma patients with unstable ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 ; 52 : 737-43.
65. **Ren R, Jonas JB, Wang NL, et al.** Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma : a prospective study. *Ophthalmology*. 2010 ; 117 : 259-66.
66. **Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, et al.** Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1994 ; 118 : 642-9.

67. **Cheng HC, Chan CM, Yeh SI, et al.** The hemorheological mechanisms in normal tension glaucoma. *Curr Eye Res.* 2011 ; 36 : 647–53.
68. **Hamard P, Hamard H, Dufaux J, Quesnot S.** Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1994 ; 78 : 449–53.
69. **Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al.** Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica.* 2002 ; 216 : 180–4.
70. **Renard E, Palombi K, Gronfier C, et al.** Twenty-four hour (Nyctohemeral) rhythm of intra ocular pressure in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 ; 51 : 882–9.
71. **Lin PW, Friedman M, Lin HC, et al.** Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma.* 2011 ; 20 : 553–8.
72. **Wax M.** The case for autoimmunity in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011 ; 93 : 187–90.
73. **Jonas JB.** Role of cerebrospinal fluid pressure in the pathogenesis of glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(6):505–14.
74. **Schirmer CM, Hedges TR.** Mechanisms of loss in papilledema. *Neurosurg Focus* 2003; 23(5):E5.
75. **Hanspeter E Killer MD, Gregor P Jaggi MD, Josef Flammer MD and Neil R Miller MD, Clinical Controversy.** Is open-angle glaucoma caused by impaired cerebrospinal fluid circulation: around the optic nerve?
76. **Greenfield DS, Liebmann JM, Ritch R, Krupin T.** Visual field and intraocular pressure asymmetry in the low-pressure glaucoma treatment study. *Ophthalmology* 2007; 114: 460–5.
77. **P. Hamard,** chapitre 13, glaucome à pression normale, *Physiopathogénie. Glaucome à angle ouvert, SFO.*

78. **Véronique Promelle, Olivier Balédent, Solange Milazzo**, Description clinique centrée sur l'imagerie IRM, dans une neuropathie optique évolutive d'un glaucome à pression normale, Club de neuro-ophtalmologie francophone (CNOF).
79. **Hanspeter Esriel Killer, MD**. CHAPTER 7, Compartment Syndromes of the Optic Nerve and Open-Angle Glaucoma, (J Glaucoma 2013; 22:S19-S20).
80. **Neuro-ophtalmologie Section 5, 2009-2010** (Dernière révision majeure 2009-2010).
81. **Killer HE, Laeng HR, Flammer J, Groscurth P**. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. Br J Ophthalmol 2003; 87: 777-81.
82. **Gregor P Jaggi, Mickey Harlev, Urs Ziegler, Shlomo Dotan, Neil R Miller, Hanspeter E Killer**. Cerebrospinal fluid segregation optic neuropathy: an experimental model and a hypothesis. Br J Ophthalmol 2010 94: 1088-1093 originally published online May 27, 2010.
83. **Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, et al**. The optic nerve: a new window into cerebrospinal fluid composition? Brain 2006; 129(Pt 4):1027e30.
84. **Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, et al**. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? Brain 2007; 130(Pt 2):514e20.
85. **Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, Miller NR, Huber AR**. The optic nerve: a new window into cerebrospinal fluid composition? Brain 2006; 129: 1027-30.
86. **Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, Miller NR, Huber AR, Mironov A**. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? Brain 2007; 130: 514-20.

87. **Hanspeter E Killer, Neil R Miller, Josef Flammer, Peter Meyer, Robert N Weinreb, Luca Remonda, Gregor P Jaggi.** Cerebrospinal fluid exchange in the optic nerve in normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:544e548.
88. **Watanabe A, Kinouchi H, Horikoshi T, et al.** Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath. *J Neurosurg* 2008; 109:255e8.
89. **Jaggi GP, Miller NR, Flammer J, et al.** Optic nerve sheath diameter in normal tension glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2012;96:53e6.
90. **Killer HE, Laeng HR, Flammer J, et al.** The arachnoid trabeculae and septae in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations *Br J Ophthalmol* 2003; 87:777e81.
91. **Pache M, Meyer P.** Morphological changes of the retrobulbar optic nerve and meningeal sheaths in glaucoma. *Ophthalmologica* 2006; 220:393e6.
92. **Xin X, Fan B, Flammer J, et al.** Meningothelial cells react to elevated pressure and oxidative stress. *PLoS One* 2011; 6:e20142.
93. **Jaggi GP, Harlev M, Ziegler U, et al.** Cerebrospinal fluid segregation optic neuropathy: an experimental model and a hypothesis. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:1088e93.
94. **Xin X, Fan B, Flammer J, et al.** Meningothelial cells react to elevated pressure and oxidative stress. *PLoS One.* 2011; 6:20142.
95. **Pache M, Meyer P.** Morphological changes of the retrobulbar optic nerve and its meningeal sheaths in glaucoma. *Ophthalmologica* 2006; 220: 393-6.
96. **Urade Y, Hayaishi O.** **Prostaglandin D synthase:** structure and function. *Vitam Horm* 2000; 58: 89-120.
97. **Ragolia L, Palaia T, Frese L, Fishbane S, Maesaka JK.** Prostaglandin D2 synthase induces apoptosis in PC12 neuronal cells. *Neuroreport* 2001; 12: 2623-8.

98. **Ragolia L, Palaia T, Paric E, Maesaka JK.** Elevated L-PGDS activity contributes to PMA-induced apoptosis concomitant with downregulation of PI3-K. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284: C119-126.
99. **Kagitani-Shimono K, Mohri I, Oda H et al.** Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) is upregulated in the alphaB-crystallin-positive oligodendrocytes and astrocytes in the chronic multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 64-73.
100. **Andrews RM, Griffiths PG, Johnson MA, Turnbull DM.** Histochemical localisation of mitochondrial enzyme activity in human optic nerve and retina. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 231-5.
101. **Guy AH, Wiggs JL, Turalba A, Pasquale LR.** Translating the low translaminal cribriform pressure gradient hypothesis into the clinical care of glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(1-2):131-139.
102. **Jonas JB, Wang N, Yang D, Ritch R, Panda-Jonas S.** Facts and myths of cerebrospinal fluid pressure for the physiology of the eye. *Prog Retin Eye Res.* 2015;46:67-83.
103. **Volkov VV.** Construction of a classification of primary glaucoma. *Vestn oftalmol.* 1974;4:81-85.
104. **Volkov VV.** Essential element of the glaucomatous process neglected in clinical practice. *Oftalmol Zh.* 1976;31:500-504.
105. **Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH.** Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2008;115(5):763-768.
106. **Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR.** Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(12):5412-5418.

107. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, Wang H, Li B, Zhang X, Wang N. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010;117(2):259–266.
108. Ren R, Wang N, Li B, Li L, Gao F, Xu X, Jonas JB. Lamina cribrosa and peripapillary sclera histomorphometry in normal and advanced glaucomatous Chinese eyes with various axial length. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(5):2175–2184.
109. Levin LN, Nilsson S, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman P, Alm, A. *Adler's Physiology of the eye*. Elsevier; 2012.
110. Berdahl JP, Yu DY, Morgan WH. The translaminar pressure gradient in sustained zero gravity, idiopathic intracranial hypertension, and glaucoma. *Med Hypotheses*. 2012;79(6):719–724.
111. Morgan WH, Balaratnasingam C, Lind CR, Colley S, Kang MH, House PH, et al. Cerebrospinal fluid pressure and the eye. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):71–77. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306705.
112. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(12):5189–5195.
113. Morgan WH, Yu DY, Balaratnasingam C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc. *J Glaucoma*. 2008;17(5):408–413.
114. Wostyn P, De Groot V, Van Dam D, Audenaert K, De Deyn PP. Senescent changes in cerebrospinal fluid circulatory physiology and their role in the pathogenesis of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):5–14.e2.
115. Serot JM, Zmudka J, Jouanny P. A possible role for CSF turnover and choroid plexus in the pathogenesis of late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(1):17–26.

116. **Boye D, Montali M, Miller NR, Pircher A, Gruber P, Killer HE, et al.** Flow dynamics of cerebrospinal fluid between the intracranial cavity and the subarachnoid space of the optic nerve measured with a diffusion magnetic resonance imaging sequence in patients with normal tension
117. **Morgan WH, Yu DY, Alder VA, Cringle SJ, Cooper RL, House PH, Constable IJ.** The correlation between cerebrospinal fluid pressure and retrolaminar tissue pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(8):1419–1428.
118. **Eklund A, Johannesson G, Johansson E, Holmlund P, Qvarlander S, Ambarki K, et al.** The pressure difference between eye and brain changes with posture. *Ann Neurol.* 2016;80(2):269–276.
119. **Morgan WH, Yu DY, Cooper RL, Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ.** The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(6):1163–1172.
120. **Jaggi GP, Miller NR, Flammer J, Weinreb RN, Remonda L, Killer HE.** Optic nerve sheath diameter in normal-tension glaucoma patients. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):53–56.
121. **Pircher A, Montali M, Berberat J, Remonda L, Killer HE.** Relationship between the optic nerve sheath diameter and lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients with normal tension glaucoma. *Eye (London, England)* 2017;31(9):1365–1372.
122. **Linden C, Qvarlander S, Johannesson G, Johansson E, Ostlund F, Malm J, et al.** Normal-tension glaucoma has normal intracranial pressure: a prospective study of intracranial pressure and intraocular pressure in different body positions. *Ophthalmology.* 2017; 10.1016/j.optha.2017.09.022.
123. **Pircher A, Remonda L, Weinreb RN, Killer HE.** Translaminar pressure in Caucasian normal tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(7):e524–ee31.
124. **Ren R, Zhang X, Wang N, Li B, Tian G, Jonas JB.** Cerebrospinal fluid pressure in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(2):e142–e148.