

# Impact de la pathologie glaucomateuse sur les voies visuelles centrales et les structures circadiennes

C. Chiquet (1, 2), E. Drouyer (2), E. Woldemussie (3), G. Ruiz (3), L. Wheeler (3), P. Denis (4), H. Cooper (2), J.-P. Romanet (1)

(1) Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France.

(2) INSERM U371, Cerveau et Vision, Bron, France.

(3) Department of Biological Sciences, Allergan Inc, Irvine, États-Unis.

(4) Service d'Ophtalmologie, Hôpital E. Herriot, Lyon, France.

Correspondance : C. Chiquet, Service d'Ophtalmologie, CHU de Grenoble, Hôpital Michallon, BP217, 38043 Grenoble cedex 09.

E-mail : cchiquet@chu-grenoble.fr

Reçu le 7 juillet 2005. Accepté le 6 février 2006.

## Consequences of glaucoma on circadian and central visual systems

C. Chiquet, E. Drouyer, E. Woldemussie, G. Ruiz, L. Wheeler, P. Denis, H. Cooper, J.-P. Romanet

*J. Fr. Ophtalmol., 2006; 29, 7: 847-851*

Glaucoma is a chronic optic neuropathy leading to a degeneration of retinal ganglion cells. There is accumulating evidence that glaucomatous damage extends from retinal ganglion cells to vision centers in the brain. Degenerative changes are observed in magnocellular, parvocellular, and koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus, and these changes are related to intraocular pressure and the severity of optic nerve damage. In addition, recent studies show that there are also changes in the visual cortex in relation to varying degrees of retinal ganglion cell loss. In a rat model of glaucoma, we have recently demonstrated a reduction of retinal projections of retinal ganglion cells, not only on the visual system but also on the supra-chiasmatic nucleus. Human studies suggest that the ganglion cell degeneration caused by glaucoma could lead to a lesion of the retinohypothalamic tract, which permits the synchronization of circadian rhythms.

**Key-words:** Glaucoma, optic neuropathy, circadian system, lateral geniculate nucleus, supra-chiasmatic nucleus, visual cortex.

## Impact de la pathologie glaucomateuse sur les voies visuelles centrales et les structures circadiennes

Le glaucome est une neuropathie optique chronique aboutissant à la dégénérescence des cellules ganglionnaires rétinienne. Des études récentes montrent que l'atteinte glaucomateuse s'étend des cellules ganglionnaires jusqu'aux centres visuels centraux. La dégénérescence cellulaire est observée dans les couches magno, parvo et koniocellulaires du noyau géniculé latéral, et ces modifications sont associées à l'augmentation de la pression intraoculaire et à l'atteinte du nerf optique. Il existe également, parallèlement à la perte des cellules ganglionnaires, des modifications tissulaires au sein même du cortex visuel. Dans un modèle de rat glaucomateux, nous avons montré récemment que la perte des cellules ganglionnaires induit une réduction des projections rétinienne non seulement sur les structures centrales visuelles, mais également sur le système circadien. Des études chez l'homme suggèrent que la dégénérescence des cellules ganglionnaires rétinienne au cours du glaucome pourrait aboutir à une altération de la voie rétino-hypothalamique permettant la synchronisation des rythmes circadiens.

**Mots-clés :** Glaucome, neuropathie optique, système circadien, noyau géniculé latéral, noyau supra-chiasmatic, cortex visuel.

La maladie glaucomateuse aboutit à une atteinte de la voie visuelle essentiellement rétino-thalamique [1]. Les cellules ganglionnaires projetant sur le noyau géniculé latéral (LGN, pour 90 % des cellules ganglionnaires) sont classées schématiquement en trois types : cellules P (parvocellulaires, 80 % des cellules ganglionnaires, projetant sur les couches parvocellulaires du LGN, impliquées dans la perception des couleurs : axe rouge-vert et perception des détails), les cellules M (magnocellulaires, 10 %, projetant sur les couches magnocellulaires du LGN, impliquées dans l'interprétation globale de l'organisation spatiale, luminosité, contrastes et discrimination des mouvements) et les cellules S (koniocellulaires, vision des couleurs : axe bleu-jaune). Plusieurs travaux montrent que les cellules ganglionnaires de grand diamètre projetant sur les couches magnocellulaires du LGN et/ou les fibres optiques de grand diamètre sont atteintes préférentiellement au cours de la maladie glaucomateuse chez le singe et l'homme [2-4], en périphérie rétinienne comme au niveau de la fovéa [5, 6]. Il existe également une corrélation de l'atteinte du champ visuel et de la réduction du nombre de cellules ganglionnaires de grande taille [7]. Cette sélectivité de l'atteinte existe au stade précoce de la maladie glaucomateuse [6]. La notion bien établie d'atteinte prédominante de la voie magnocellulaire (grandes cellules gan-

gionnaires) est cependant l'objet de controverses. En effet, cette conclusion est basée sur l'hypothèse que la relation entre taille et typage cellulaire est préservée au cours du glaucome, ce qui est actuellement discuté. Les cellules ganglionnaires parvocellulaires et magnocellulaires présentent toutes les deux une réduction de taille du corps cellulaire, une réduction du diamètre axonal et des modifications de l'arbre dendritique avant la mort cellulaire. Ceci a été démontré dans un modèle de glaucome chez le primate [8, 9]. Par ailleurs, il existe un certain nombre d'approximations lorsqu'on associe grande taille cellulaire et voie magnocellulaire : certaines cellules M et P ont une taille équivalente et les cellules S ont une taille identique à celle des cellules M [10]. Par ailleurs, comme cela est décrit ci-après, l'atteinte magnocellulaire prédominante n'est pas toujours retrouvée au niveau du LGN.

des neurones au niveau des structures visuelles centrales. Cette dégénérescence avait été initialement décrite après énucléation unilatérale [11, 12], associant une atrophie cellulaire survenant dans les couches 2, 3 et 5 du LGN ipsilatéral et les couches 1, 4 et 6 du LGN controlatéral et une réduction de la taille neuronale de 30 à 50 %. Les données actuelles sur l'atteinte du LGN consécutive au glaucome chronique sont en faveur d'une atteinte des voies magno et parvocellulaires. Certaines données contradictoires sont probablement liées aux différents modèles de glaucome utilisés et aux différentes techniques de marquage et comptage cellulaire (calcul de la densité cellulaire et volume des couches du LGN). Dans des modèles animaux de glaucome (primate, chat) et chez les patients glaucomateux, plusieurs études ont montré qu'il existait une réduction du nombre de neurones magnocellulaires au sein du LGN (*fig. 1*) [13-15] : réduction prédominante du transport antérograde vers les couches magnocellulaires du LGN [16], réduction de la taille des neurones [17] et atteinte de l'arbre dendritique des neurones au niveau du LGN [15]. En outre, il existe une relation en-

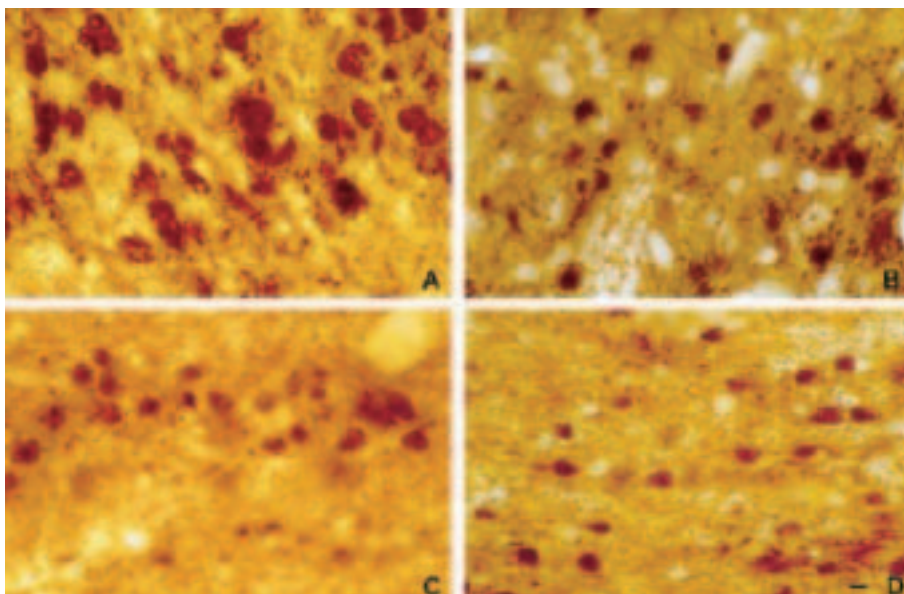
tre les valeurs de la pression intra-oculaire et la dégénérescence du LGN [14] : une hypertension intra-oculaire chronique (faible ou modérée) aboutit à une réduction de la taille des neurones du LGN. Dans un modèle de glaucome chez le primate, les pertes cellulaires sont d'autant plus rapides que la pression intra-oculaire est élevée [14]. Cependant, il existe également des altérations cellulaires dans les couches parvocellulaires du LGN (primate) [10, 17-19]. La perte cellulaire des contingents magno et parvocellulaires avait été également suggérée par des études électrophysiologiques. Le mécanisme de l'atteinte neuronale au niveau du LGN ferait intervenir une réduction de l'activité neuronale de la voie rétinio-thalamique [14] secondaire à l'atteinte ganglionnaire rétinienne et une atteinte apoptotique trans-synaptique (comme cela a pu être montré dans d'autres systèmes neuronaux) [20].

Chez des rats rendus glaucomateux par cautérisation des veines épisclérales, il existe une activation des gènes précoces *c-fos* et *c-jun* dans les neurones du LGN contenant la NO (oxyde nitrique) synthase [21]. Il existe également une surproduction de NO dans le LGN

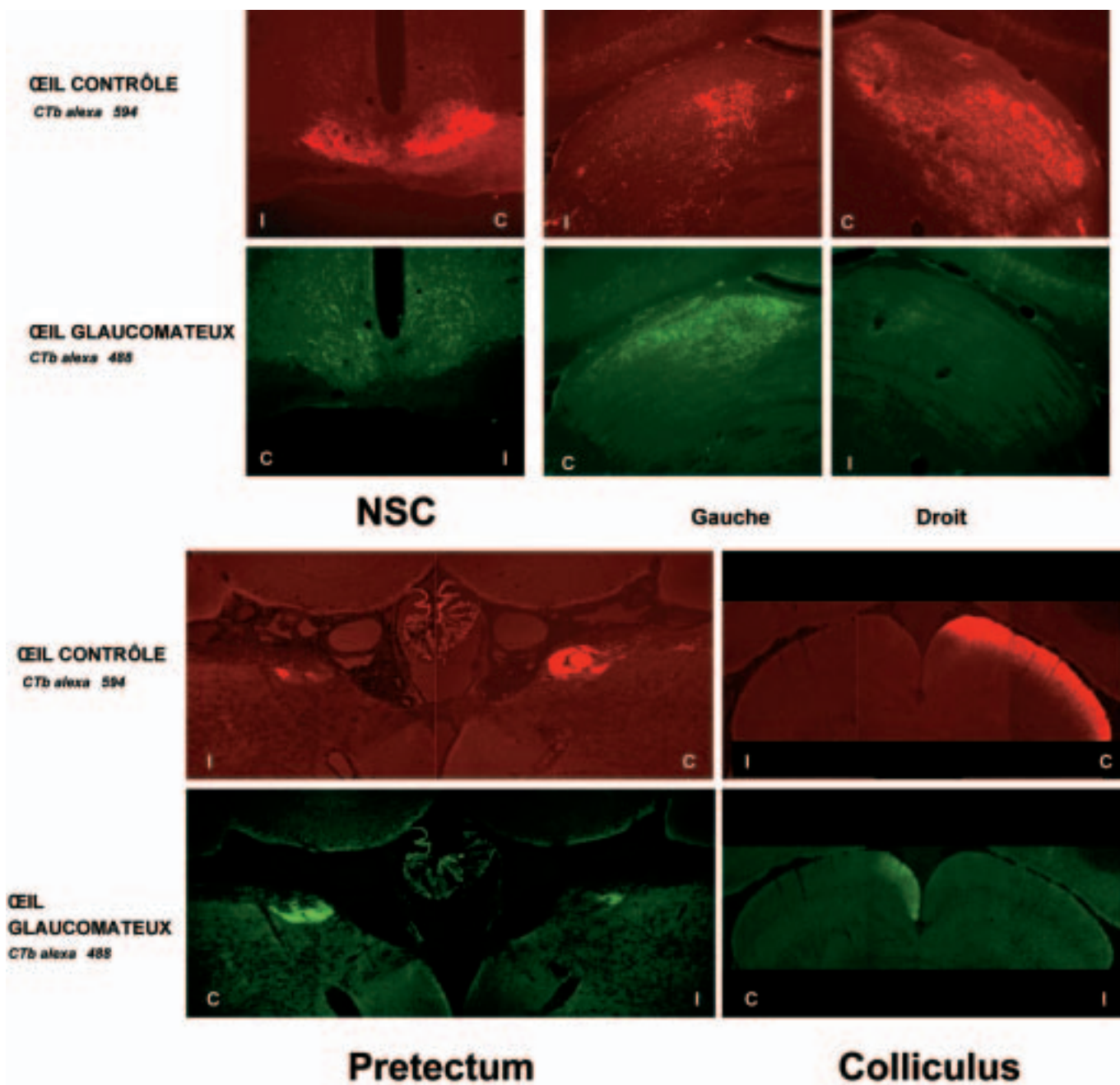
848

## ATTEINTE DU NOYAU GÉNICULE LATÉRAL

L'atteinte des cellules ganglionnaires rétiniennes aboutit à une dégénérescence trans-synaptique rétrograde



**Figure 1** : Photographies de la couche magnocellulaire 1 du noyau géniculé latéral (LGN), montrant le marquage à l'aide de la parvalbumine des neurones du LGN gauche de singes contrôles (A) et glaucomateux (B, C, D) présentant respectivement une perte de fibres optiques de 29 %, 61 et 100 %. Noter la réduction des corps cellulaires chez les singes glaucomateux qui comparativement aux singes contrôles augmente avec le degré de perte des fibres optiques. (Échelle : 10  $\mu$ m). (Figure issue de [17], avec l'autorisation de IOVS).



**Figure 2 :** Des rats albinos Wistar ont été opérés unilatéralement et rendus glaucomateux (INSERM U371, Bron, France). Une injection d'un traceur antérograde (toxine cholérique, CTb) est réalisée dans le vitré de l'œil glaucomateux (CTb Alexa 488, en vert) et dans le vitré de l'œil sain CTb Alexa 594, en rouge). Une réduction de la distribution topographique des projections oculaires (fluorescence verte) est retrouvée dans toutes les structures visuelles (noyau géniculé latéral, préteectum, colliculus supérieur) et circadiennes (noyau suprachiasmatique) (C = controlatéral à l'injection, I = ipsilatéral à l'injection).

de rat suite à la dégénérescence ganglionnaire glaucomateuse, le NO pouvant exercer des effets neurotoxiques responsables de la mort cellulaire dans ce noyau [22]. La quantification de l'activité de la cy-

tochrome oxydase (CO) est également utilisée afin d'identifier les modifications métaboliques liées à l'activité neuronale. La concentration cellulaire de cette enzyme (principalement dans les mitochon-

dries) est fortement corrélée avec l'activité électrique neuronale. Après immunomarquage pour la CO dans le LGN de primates rendus glaucomateux, les pertes de densité de CO sont équivalentes pour

les couches de cellules parvo ou magnocellulaires [18], suggérant que les deux types de cellules ganglionnaires afférentes sont atteints de façon équivalente.

## ATTEINTE DU CORTEX VISUEL

L'atteinte des neurones relais au niveau du LGN pourrait expliquer en partie les modifications métaboliques et neurochimiques au niveau du cortex visuel dans le glaucome [18, 19, 23]. L'étude concernant l'activité de la CO dans le LGN a été étendue au cortex visuel. Comme dans le LGN, les voies magno et parvocellulaires restent indépendantes dans la couche 4C. La couche 4C  $\alpha$  reçoit les projections des couches magnocellulaires du LGN alors que la couche 4C  $\beta$  reçoit les projections des couches parvocellulaires. Comme dans le LGN, la neuropathie optique glaucomateuse affecte de façon équivalente les deux voies magno et parvocellulaires au niveau du cortex [23]. Par ailleurs, lors de ces expérimentations, les modifications de l'activité de la CO ont pu être détectées dans le cortex avant même qu'elles ne soient détectables dans le LGN. L'atteinte glaucomateuse unilatérale chez le singe induit également des modifications temporo-spatiales pour certaines molécules neurochimiques associées à la plasticité cérébrale (« growth-associated protein-43 », récepteur GABA<sub>A</sub>, synaptophysine, unité alpha de la protéine kinase II calcium-dépendante CAMKII  $\alpha$ ) [24].

## ATTEINTE DU SYSTÈME CIRCADIEN

Étant donné que le glaucome entraîne une atteinte globale des cellules ganglionnaires rétinienne, les cellules ganglionnaires de la voie rétino-hypothalamique, c'est-à-dire projetant sur le noyau suprachiasmatique (NSC, horloge biologique

interne), sont également susceptibles d'être atteintes dans cette pathologie. Une réduction de la projection rétino-hypothalamique pourrait être responsable d'une altération de la synchronisation des rythmes circadiens par la lumière environnementale. Cette atteinte fonctionnelle est suggérée chez l'homme par l'existence de troubles du sommeil dans la population de patients glaucomateux. Sur 388 sujets aveugles ou malvoyants (< 1/10<sup>e</sup> ou champ visuel < 5°) [25], dans le groupe de sujets atteints de neuropathie optique ou de glaucome (n = 45), les troubles de sommeil [26] étaient significativement plus fréquents. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude incluant 865 patients glaucomateux [27].

Chez l'animal, une technique de traçage neuroanatomique permet de visualiser les fibres et les terminaisons rétinienne au niveau des structures centrales et analyser la densité des projections rétinienne au niveau du noyau suprachiasmatique grâce à un système d'analyse d'image [28]. Chez les rats rendus glaucomateux par photocoagulation des veines épisclérales [29], une étude préliminaire a montré une réduction substantielle de la projection de la voie rétino-hypothalamique sur le NSC comparativement aux rats normaux (*fig. 2*) [30]. La réduction des projections dans l'ensemble des structures visuelles est de l'ordre de 35 à 55 %, les afférences rétinienne dans le LGN et dans le colliculus supérieur sont réduites de moitié et la perte des projections dans le NSC atteint 45 %. Cette réduction importante de la projection rétino-hypothalamique suggère que la sensibilité du système circadien à la lumière pourrait être notablement réduite chez les rats glaucomateux.

Ces données récentes soulignent combien la dégénérescence des cellules ganglionnaires rétinienne secondaire à une neuropathie glaucomateuse conduit à des remaniements neurochimiques et cellulaires au sein des structures centrales, visuelles (corps genouillé latéral,

cortex visuel) ou circadiennes (noyau suprachiasmatique).

*Remerciements* : Aide financière : Ministère de la Recherche ACI, INSERM ACT, 5<sup>th</sup> PCRD (QLK6-CT-2002-02258), Allergan.

## RÉFÉRENCES

- Gaasterland D, Tanishima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978;17:838-46.
- Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1980;19:137-52.
- Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, Baginski TA. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987;28:913-20.
- Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology*, 1988;95:357-63.
- Glovinsky Y, Quigley HA, Pease ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993;34:395-400.
- Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991;32:484-91.
- Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1989;107:453-64.
- Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998;39:2304-20.
- Morgan JE, Uchida H, Caprioli J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:303-10.
- Yucel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:378-84.
- Glees P. Terminal degeneration and transsynaptic degeneration in the lateral geniculate body of monkey. In: Jung RaK, H., editor. *The visual system*. Berlin: Springer-Verlag; 1961. p. 104-110.
- Goldby F. A note on transeuronal atrophy in human lateral geniculate body. *J*

- Neurol Neurosurg Psychiatry, 1957;20:1957.
13. Chaturvedi N, Hedley-Whyte ET, Dreyer EB. Lateral geniculate nucleus in glaucoma [see comments]. *Am J Ophthalmol*, 1993;16:182-8.
  14. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:1370-9.
  15. Shou T, Liu J, Wang W, Zhou Y, Zhao K. Differential dendritic shrinkage of alpha and beta retinal ganglion cells in cats with chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:3005-10.
  16. Dandona L, Hendrickson A, Quigley HA. Selective effects of experimental glaucoma on axonal transport by retinal ganglion cells to the dorsal lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991;32:1593-9.
  17. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42:3216-22.
  18. Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL, 3rd, Shen F, Carter-Dawson L. Glaucoma in primates: cytochrome oxidase reactivity in parvo- and magnocellular pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:1791-802.
  19. Vickers JC, Hof PR, Schumer RA, Wang RF, Podos SM, Morrison JH. Magnocellular and parvocellular visual pathways are both affected in a macaque monkey model of glaucoma [see comments]. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1997;25:239-43.
  20. DeGiorgio LA, Dibinis C, Milner TA, Saji M, Volpe BT. Histological and temporal characteristics of nigral transneuronal degeneration after striatal injury. *Brain Res*, 1998;795:1-9.
  21. Wang X, Tay SS, Ng YK. C-fos and c-jun expressions in nitric oxide synthase immunoreactive neurons in the lateral geniculate nucleus of experimental glaucomatous rats. *Exp Brain Res*, 2002;144:365-72.
  22. Wang X, Sam-Wah Tay S, Ng YK. Nitric oxide, microglial activities and neuronal cell death in the lateral geniculate nucleus of glaucomatous rats. *Brain Res*, 2000;878:136-47.
  23. Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL, 3rd, Mills S, Ewing B. Experimental glaucoma in primates: changes in cytochrome oxidase blobs in V1 cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42:358-64.
  24. Lam DY, Kaufman PL, Gabelt BT, To EC, Matsubara JA. Neurochemical correlates of cortical plasticity after unilateral elevated intraocular pressure in a primate model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:2573-81.
  25. Tabandeh H, Lockley SW, BATTERY R, Skene DJ, Defrance R, Arendt J *et al*. Disturbance of sleep in blindness. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:707-12.
  26. Buysse DJ, Reynolds CFd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989;28:193-213.
  27. Lundmark PO, Flanagan JG, Shapiro CM, Lee J, Buys YM, Trope GE. The Toronto hospital glaucoma sleep survey (THGSS). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999;40:S174.
  28. Rieux C, Carney R, Lupi D, Dkhissi-Benyahya O, Jansen K, Chounlamountri N, *et al*. Analysis of immunohistochemical label of Fos protein in the suprachiasmatic nucleus: comparison of different methods of quantification. *J Biol Rhythms*, 2002;17:121-36.
  29. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42:2849-55.
  30. Drouyer E, Woldemussie E, Wheeler L, Ruiz G, de Vanssay W, Chiquet C, *et al*. Phototoxic effects of light the retina and circadian photoreception. Annual congress of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Fort Lauderdale: USA; 2003, e-abstract #3335.