

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AIC	: Angle irido-cornéen
ARN	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
AV	: Acuité visuelle
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
AVCH	: Accident vasculaire cérébral hémorragique
C/D	: Rapport ou ratio cup/disc
CGR	: Cellules ganglionnaires de la rétine
CmNgb	: Concentration plasmatique de neuroglobine
CO	: Monoxyde de carbone
Cygb	: Cytoglobine
Cyt C	: Cytochrome C
ECC	: Epaisseur centrale de la cornée
EPO	Erythropoïétine
CREB	: C-amp response element binding protein
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
Fe	: Fer
FO	: Fond d'œil
GPAO	: Glaucome primitif à angle ouvert
GPAO+	: Personne présentant un glaucome primitif à angle ouvert ou patient
GPAO-	: Personne ne présentant pas de glaucome primitif à angle ouvert ou témoin
HA	: Humeur aqueuse
Hb	: Hémoglobine
His	: Histidine
HPO	: Hyperpression oculaire
HSA	: Hémorragie sous arachnoïdienne
IAC	: Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
kDa	: kilo Dalton

Mgb	: Myoglobine
NF-κB	: Nuclear factor kappa B
Ngb	: Neuroglobine
NO	: Oxyde nitrique
O₂	: Dioxygène
OCT	: Optical coherence tomography
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase chain reaction
PIO	: Pression intra oculaire
ROS	: Reactive oxygen species
SN	: Système nerveux
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
Sp1	: Specificity protein 1
VEGF	: Vascular growth endothelial growth factor

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma proposant un modèle évolutif des globines humaines.....	5
Figure 2: Structure tridimensionnelle de la Ngb.	6
Figure 3: Vue des sites proximal et distal de la Ngb	7
Figure 4: Mécanismes d'action de la neuroglobine.....	9
Figure 5: Globe oculaire vue de profil	12
Figure 6: Structure de l'angle irido-cornéen	13
Figure 7: Structure schématique de la rétine	13
Figure 8: Méthode de détermination du rapport cup /disc.....	14
Figure 9: Vue de profil de la papille optique.....	14
Figure 10: Circulation de l'humeur aqueuse	15
Figure 11: Pathogénie de la dégénérescence glaucomateuse des CGR.....	17
Figure 12: Diagramme de flux décrivant la sélection de la population étudiée	28
Figure 13: Droite de corrélation entre CmNgb et déficit au champ visuel de la population générale	33
Figure 14: Relation entre CmNgb et gravité du GPAO.....	34
Figure 15: Relation entre CmNgb (ng/ml) et durée d'évolution du GPAO (en année)	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population générale, des GPAO- et GPAO+	28
Tableau II: CmNgb (ng/ml) en fonction de la PIO, chez les sujets GPAO+	30
Tableau III: Corrélation entre la CmNgb (ng/ml) et le rapport C/D à droite et à gauche chez les GPAO+	31

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	4
I.1 NEUROGLOBINE	5
I.1.1 Définition et historique	5
I.1.2 Homologie moléculaire avec les autres globines humaines	5
I.1.3 Structure et aspects biochimiques	5
I.1.4 Sites d'expression et rôles de la Ngb	7
I.1.5 Facteurs modulant l'expression de neuroglobine	10
I.2 GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVERT	11
I.2.1 Définition	11
I.2.2 Epidémiologie	11
I.2.3 Anatomie physiologique de l'œil	11
I.2.4 Physiopathologie du GPAO	16
I.2.5 Aspects diagnostiques et thérapeutiques	17
I.2.6 Stades de gravité et durée d'évolution du GPAO	18
I.3 NEUROGLOBINE ET GPAO	19
DEUXIEME PARTIE	21
II.1 POPULATION ET METHODES	22
II.1.1 Méthodes d'étude	22
II.1.2 Population étudiée	22
II.1.3 Définition des variables	23
II.1.4 Questionnaire	24
II.1.5 Méthodes diagnostiques du GPAO	24
II.1.6 Méthode de prélèvement et de conditionnement du sang	25
II.1.7 Méthode de dosage de la neuroglobine	25
II.1.8 Méthodes statistiques	26
II.1.9 Aspects éthiques	26
II.2 RESULTATS	27
II.2.1 Etude descriptive	27

II.2.1.1 Population générale	27
II.2.1.2 Paramètres épidémiologiques.....	28
II.2.1.3 Paramètres cliniques et paracliniques des sujets GPAO- et GPAO+.....	28
II.2.2 Etude analytique	30
II.2.2.1 CmNgb de l'effectif total de la population, des GPAO- et des sujets GPAO+...	30
II.2.2.2 Relation entre CmNgb et PIO moyenne chez les sujets GPAO+.....	30
II.2.2.3 Corrélation entre CmNgb et le rapport C/D vertical chez les GPAO+	31
II.2.2.4 Corrélation entre CmNgb et déficit moyen au CV de la population générale	32
II.2.2.5 Relation entre CmNgb et gravité du GPAO	33
II.2.2.6 Relation entre CmNgb et durée d'évolution du GPAO.....	34
II.3 DISCUSSION	35
II.3.1 Etude analytique	35
II.3.1.1 Comparaison de la CmNgb entre GPAO+ et GPAO-	35
II.3.2.2 Relation entre CmNgb et gravité du GPAO	38
II.3.2.3 Relation entre CmNgb et durée d'évolution du GPAO.....	39
II.3.2 Limites de l'étude	41
CONCLUSION	42
REFERENCES	44
ANNEXES	55

INTRODUCTION

La neuroglobine (Ngb) est une protéine appartenant à la famille des globines [1-3]. Elle a été initialement découverte en 2000 par Burmester et *al* à partir des bases de données nucléiques de cerveaux de souris et humains [4-7]. La Ngb doit son nom à son expression préférentielle au niveau du système nerveux (SN) [7,9-12]. Les fonctions exactes de cette protéine, ainsi que ses mécanismes d'action ne sont pas entièrement connus jusqu'à ce jour [1-3,13-15]. Cependant, du fait de sa surexpression en situation d'hypoxie [14-17], mais plus encore d'ischémie cérébrale aiguë [18-25] et des voies visuelles [26-31], la plupart des auteurs lui confèrent un rôle neuroprotecteur [2,13,22,32-35]. Parmi ces fonctions de neuroprotection, il a été noté tout particulièrement les effets anti oxydant et anti apoptotique à faible concentration [3, 12,36-46]. Les mécanismes de régulation de ces deux effets seraient en rapport avec les médiateurs tels que l'Hypoxia inductible factor-1 α (HIF-1 α), le Nuclear factor kappa B (NF- κ B), le C-amp response element binding protein (CREB), le Specificity protein 1 (Sp1), le Vascular endothelial growth factor (VEGF) et l'érythropoïétine (EPO) [2,47-48].

En comparaison avec l'ischémie cérébrale aiguë, des études ont montré que l'expression de la Ngb était 100 fois plus élevée lors d'atteintes rétinienne et 1000 fois plus encore en cas de lésions ischémiques de la tête du nerf optique, comme celles retrouvées au cours du glaucome [26-29].

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une forme clinique de glaucome [49,50-51]. C'est une neuropathie optique antérieure, d'évolution chronique et dont la physiopathologie associe de façon variable, une hypoxie, un stress oxydatif et une ischémie chronique [31,52]. Des travaux réalisés en 2010 ont mis en évidence une relation entre l'expression tissulaire de la Ngb et certaines formes de glaucomes induits chez l'animal. Ainsi, Shi et *al* avaient pu détecter de façon précoce des ischémies rétinienne et de la tête du nerf optique chez des rats dont les yeux avaient été exposés à une hypertonie oculaire provoquée [26]. Parallèlement, Rajendram et *al* avaient retrouvé une expression tissulaire de neuroglobine corrélée à la gravité du GPAO sur des pièces de rétines prélevées en *post mortem* chez des personnes ayant des antécédents de GPAO [29]. Cependant, à l'échelle humaine, en particulier *in vivo*, nous n'avons pas retrouvé d'études qui établissaient un lien entre la neuroglobine plasmatique, la durée d'évolution et la gravité du glaucome primitif à angle ouvert.

Aussi, nous nous sommes proposés d'étudier la relation éventuelle entre la concentration plasmatique de Ngb, la gravité et la durée d'évolution du GPAO chez l'homme.

Cet objectif général s'est décliné en trois objectifs spécifiques qui étaient de :

- Comparer la concentration plasmatique de neuroglobine des personnes ayant un glaucome primitif à angle ouvert à celle des sujets témoins
- Déterminer la relation entre la concentration plasmatique de Ngb et la gravité du glaucome primitif à angle ouvert
- Déterminer la relation entre la concentration plasmatique de Ngb et la durée d'évolution du glaucome primitif à angle ouvert

PREMIERE PARTIE

I.1 NEUROGLOBINE

I.1.1 Définition et historique

La neuroglobine est une protéine qui appartient à la famille des globines humaines [1-3]. Elle a été découverte en 2000 par Burmester et *al* [7]. La Ngb doit son nom à sa localisation préférentielle au niveau du système nerveux des vertébrés [1-3,7-12]. En effet, elle a été initialement identifiée à partir des bases de données nucléiques des cerveaux de souris et humains [7, 8].

I.1.2 Homologie moléculaire avec les autres globines humaines

Les analyses phylogénétiques suggèrent que la neuroglobine dériverait d'une ancienne branche de globines de métazoaires [1, 3,53-59] (Figure 1). De ce fait, elle partagerait 21% d'homologie de séquence avec la myoglobine (Mb) et 25% avec les chaînes α et β de l'hémoglobine (Hb) des mammifères [5]. Ainsi, en dehors de l'Hb, la Mb et la cytoglobine (Cygb), la Ngb constituerait donc un quatrième type de globine présent chez les vertébrés [1-3].

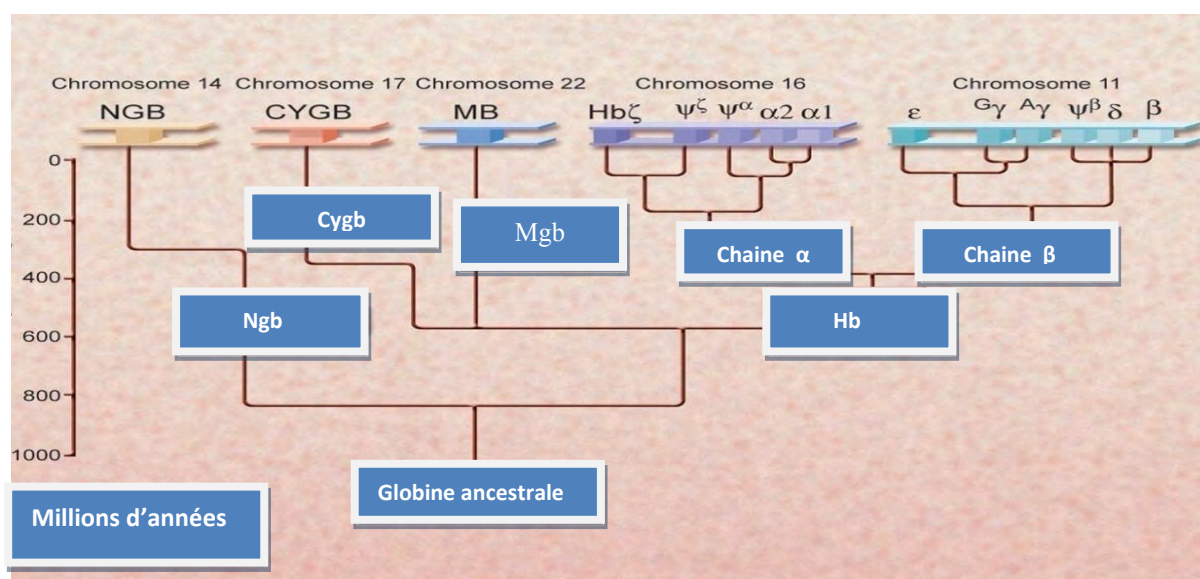


Figure 1: Schéma proposant un modèle évolutif des globines humaines [5].

I.1.3 Structure et aspects biochimiques

La neuroglobine est un monomère de 151 acides aminés pesant 17kDa. La structure tridimensionnelle de ce monomère montre le repliement typique des globines sous forme de 8 hélices alpha (Figure 2), nommées de A à H [2, 54, 56,60].

Les études de photolyse instantanée montrent un taux de recombinaison rapide et de dissociation lente pour l'O₂ et le monoxyde de carbone (CO), ce qui indique une affinité intrinsèque élevée pour ces ligands.

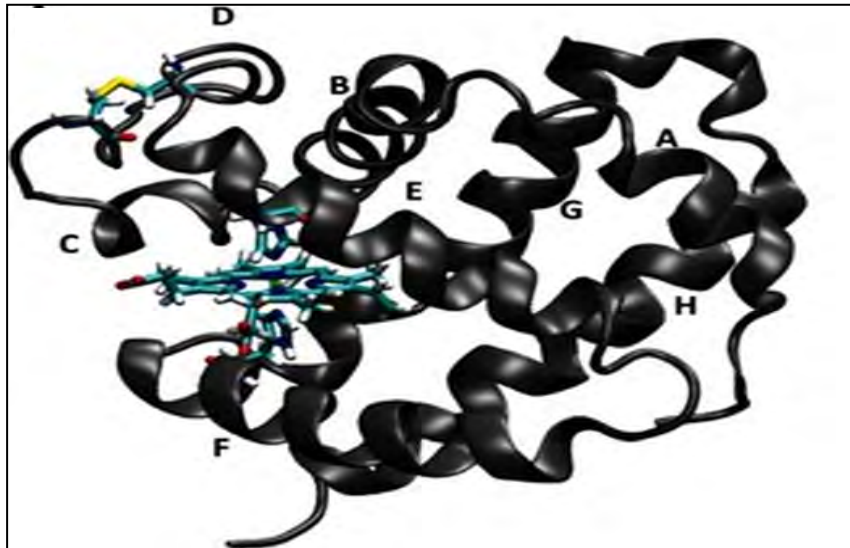


Figure 2: Structure tridimensionnelle de la Ngb [5].



La Ngb contient un noyau porphyrinique qui se lie à l'oxygène (O₂) de façon réversible. De ce fait, elle constitue une globine hexacoordinée dans sa forme ferreuse.

La neuroglobine porte deux résidus histidines, un proximal (Histidine F8) et un autre distal (Histidine E7) [3, 36,60-61]. Ces sites, d'après Pesce et *al* [5] sont définis par les hélices E et F qui portent des résidus clés et le ligand O₂ de l'hème. Ce sont ces résidus qui fixent les ligands endogènes tel que le fer (Fe) ou exogènes comme le monoxyde de carbone (CO), l'O₂ et le monoxyde d'azote (NO) (**Figure 3**).



Figure 3: Vue des sites proximal et distal de la Ngb [3].

La structure monomérique de la Ngb et son affinité pour l'oxygène la rapprochent de la Mb. En effet, des données spectroscopiques montrent que l'affinité de O_2 pour les espèces de Ngb pentacoordinées est très élevée [3, 36, 54, 56,60-61]. Cependant, d'après Burmester et *al*, 2000, Pesce et *al*, 2000, ainsi que Dewilde et *al*, 2001 [5, 7,8], l'affinité réelle d' O_2 pour la Ngb est moyenne et serait donc proche de celle de la Mb.

Sur le plan génomique, la séquence codant pour l'expression de ce monomère est portée par le chromosome 14q24 [3,11].

I.1.4 Sites d'expression et rôles de la Ngb

- **Sites d'expression tissulaire, cellulaire et subcellulaire**

Au niveau tissulaire, même si le mécanisme n'est pas toujours connu, en conditions physiologiques la Ngb serait produite à des faibles concentrations mais de façon constante au niveau du SN [7, 11, 27,62]. Par ailleurs, quel que soit l'état physiologique ou pathologique, son expression reste prédominante dans le SN par rapport aux autres tissus non nerveux comme les glandes endocrines (surrénale, pancréas, pituitaire) et le myocarde [1,3, 27, 30,62-67]. En outre à la différence d'autres globines humaines, les taux de Ngb sont variables au sein d'un même tissu. Ainsi, sa concentration serait plus importante dans les régions sous corticales, les voies auditives et surtout optiques. De ce fait, selon certains auteurs, comme l'hémoglobine est spécifique au sang et la myoglobine aux muscles striés, la Ngb serait plutôt spécifique des tissus nerveux [1-3, 27,62, 68-70]. A l'échelle cellulaire, la neuroglobine serait fortement exprimée au niveau de certaines cellules spécialisées et à forte activité métabolique comme les neurones de l'hypothalamus, les bâtonnets de la rétine (environ 100 $\mu\text{mol/l}$) et les astrocytes [1-3,62-67]. Une des particularités de la Ngb est sa surexpression par les cellules des voies visuelles dans des conditions physiologiques.

En effet, elle s'exprime plus au sein des cellules de la rétine où on la retrouve à des concentrations 100 fois plus élevées que celles observées au niveau des neurones du cortex cérébral [26-31]. Ainsi, elle représenterait plus de 3 % de toutes les protéines de la rétine. Selon Roberts et *al* [63], lors des phénomènes d'ischémie et d'hypoxie rétinienne, l'augmentation de la synthèse de Ngb par les CGR améliore à plus de 30 à 40 % l'oxygénation de ce tissu. Mieux encore, sans situation de stress, le taux de Ngb serait 10 fois plus élevé au niveau du nerf optique par rapport à la rétine [27-28]. Hormis les voies visuelles, Vorasubin et *al*, ainsi que Reuss et *al* ont noté des concentrations tissulaires de Ngb élevées au sein des cellules auditives et olfactives [65-66]. S'agissant des cellules non neuronales, des taux faibles de Ngb y ont été également détectés, mais uniquement en condition d'ischémie et d'hypoxie [68-69]. Au niveau subcellulaire, la Ngb a été surtout retrouvée dans les mitochondries, et à des concentrations moindres dans le cytosol et de la région péri nucléaire des neurones [3,45].

- **Mécanismes d'action et rôles**

- **Mécanismes d'action**

D'une façon générale, les globines humaines ont pour rôles le transport, la diffusion et le stockage de l'O₂ à travers les tissus de l'organisme [1]. C'est le cas de l'hémoglobine et de la myoglobine (globines pentacoordinées). Pour les globines hexacoordinées comme la Ngb, les fonctions physiologiques et les mécanismes d'action sont encore des sujets à débattre [2, 3,71]. Cependant, les mécanismes d'action pouvant expliquer la fonction neuroprotectrice de la Ngb ont pu être résumées en 5 grands types (**Figure 4**) [3,2, 41,44 ,71].

Ainsi, la Ngb améliorerait l'oxygénation des tissus nerveux en situation de stress, d'où son implication dans la réponse à l'hypoxie aiguë [1, 14-18,72]. En outre, elle interviendrait dans les mécanismes de détoxification d'excès nocifs d'oxyde nitrique (NO₂⁻) [2, 3,72]. De même, elle serait active dans le processus d'oxydoréduction en bloquant la production de protéines induites par le stress oxydatif, dont une des conséquences est l'inhibition de l'apoptose cellulaire [3, 12,36-40]. Par ailleurs sous sa forme ferrique, la Ngb inhibe la transformation du GDP en GTP [1-3,73]. Le dernier mécanisme qui lui est attribué est celui d'empêcher la réduction du cytochrome C [41-46,71]. Selon certains auteurs, ces propriétés permettraient la protection des cellules ganglionnaires de la rétine au cours du glaucome et préserveraient ainsi la fonction visuelle le plus longtemps possible [3,27-31, 74-75].

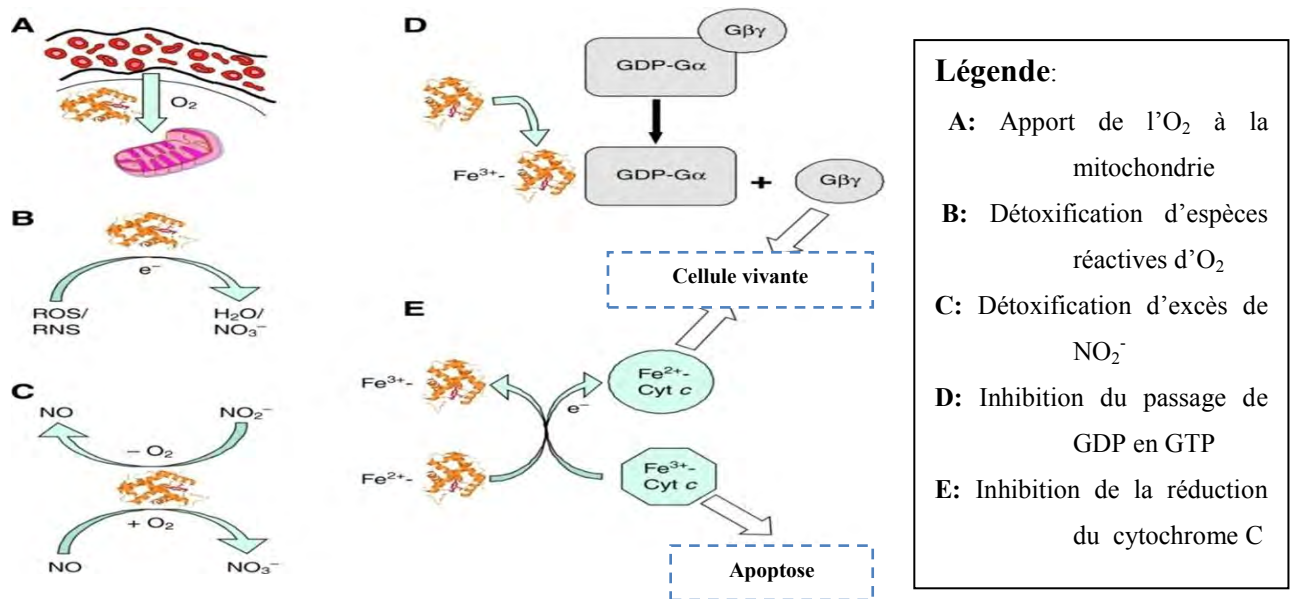


Figure 4: Mécanismes d'action de la neuroglobine [3,71].

• Fonctions de la neuroglobine

Les recherches sur le rôle de la neuroglobine depuis sa découverte, ont surtout porté sur les pathologies du SNC, cela probablement du fait de sa localisation initiale [7]. Ainsi, il a été retrouvé une surexpression de Ngb dans les cas d'AVC, du traumatisme crânien et médullaire, de l'hypoxie cérébrale, des pathologies neurodégénératives, des affections neuro-méningées aiguës non traumatiques et du glaucome [1-3, 13,17, 23,26-31, 70,74-75]. D'après certains d'auteurs, cela suggérait un rôle de neuroprotection à cette protéine [1, 2, 13, 22,32-35,76-78]. Cependant, d'autres travaux ont démontré une implication de la Ngb au cours de certains types de pathologies extra neurologiques. Fiocchetti et *al*, Qin et *al*, ainsi qu'Oliecsiewick et Emara et *al* avaient retrouvé des taux de Ngb élevés dans des cas de cancers pulmonaires non à petites cellules et de carcinome hépatocellulaire. Selon ces derniers, cette situation suggérait ainsi un rôle plutôt protecteur de la Ngb vis-à-vis du micro environnement tumoral [68,79-81].

D'une façon générale, à l'instar d'autres globines humaines qui présentent également chacune des spécificités tissulaires ou cellulaires, la Ngb, par l'intermédiaire des 5 mécanismes sus décrits, exercerait des propriétés neuroprotectrices à travers ses effets anti apoptotique et anti oxydant [1-3,82].

I.1.5 Facteurs modulant l'expression de neuroglobine

Les principaux inducteurs de l'expression de Ngb sont l'hypoxie, l'ischémie, la privation en glucose, l'inflammation neuronale et l'exposition à la lumière [3, 13, 17, 23, 48, 70,74-77]. De même, l'administration de Vascular endothelial growth factor (VEGF), d'hème, d'érythropoïétine (EPO), d'hormones thyroïdiennes et d'œstradiol favoriserait la synthèse de cette protéine [3,83-84]. En dehors de ces facteurs biologiques, des médicaments comme l'acide valproïque et cinnamique, la déféroxamine et des agents chimiques notamment, le peroxyde d'hydrogène, le cobalt, le bromopropane-1, l'arsenic (longue exposition) et le plomb peuvent induire une surexpression de Ngb [3,85-87].

En revanche, le développement neuronal, la privation du sommeil, l'administration de pralitamoxel inhiberaient la synthèse de neuroglobine. Malgré des controverses quant à son effet sur l'expression de Ngb, le vieillissement serait un facteur pouvant inhiber la production de cette protéine. En effet, Sun et *al* ont démontré que le niveau d'expression tissulaire de Ngb était diminué de moitié chez les rats âgés de 24mois par rapport à ceux dont l'âge était de 3 et 12 mois. Les auteurs suggéraient l'importance physiopathologique de la Ngb dans les maladies neurodégénératives liées à l'âge, telle que la maladie d'Alzheimer. En plus du vieillissement, la Ngb serait inhibée par une exposition courte à l'arsenic [2, 3,88].

- **Médiateurs de l'expression de Ngb**

En situation d'hypoxie, l'hypoxia inductible factor -1 alpha (HIF-1 α) est un des principaux médiateurs directs de la synthèse de Ngb. Ainsi, certains auteurs ont pu induire expérimentalement la Ngb à partir de facteurs capables de stimuler la production de l'HIF-1 α [2,3].

Actuellement, en plus de l'hypoxie elle-même, l'expression tissulaire de Ngb a pu être obtenue à l'aide d'autres médiateurs comme l'érythropoïétine (EPO), le Vascular endothelial growth factor (VEGF), le Nuclear factor kappa B (NF- κ B), le C-amp response element binding protein (CREB) et le Specificity protein 1 (Sp1) [2, 3,87].

I.2 GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVERT

I.2.1 Définition

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une neuropathie optique ischémique antérieure, d'évolution chronique et progressive. Il est caractérisé par un angle iridocornéen ouvert, une excavation pathologique de la papille et des altérations périmétriques. Le GPAO est généralement associé à une élévation de la pression intra oculaire (PIO) [89-92].

I.2.2 Epidémiologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le GPAO serait à l'origine de 4,5 millions des cas de cécité dans le monde [93]. D'après Quigley et *al*, le nombre de glaucomateux atteindra environ 79,6 millions en 2020, dont 74 % de GPAO [94]. En comparaison avec les autres formes de glaucomes, le GPAO est le plus fréquent, aussi bien en Afrique qu'en occident. Sa prévalence est ainsi estimée à 50-70 % de l'ensemble des cas [95- 97]. Le risque d'apparition du GPAO augmente avec l'âge, la myopie, l'hérédité, ainsi que de l'élévation de la PIO [98-99]. Cependant, chez les sujets mélanodermes, il survient de façon précoce et plus fréquemment, et aboutit le plus souvent et plus tôt à la cécité pour cause de retard diagnostic.

I.2.3 Anatomie physiologique de l'œil

- Anatomie du globe oculaire

Le globe oculaire est constitué de trois enveloppes ou membranes (coque cornéosclérale ou membrane externe, uvée ou membrane intermédiaire et la rétine ou membrane interne) et d'un contenu comportant les milieux transparents (cristallin et vitré) [100].

Le globe oculaire est classiquement subdivisé en deux régions qui sont (**Figure 5**) :

- Le segment antérieur renfermant la cornée, l'iris, la chambre antérieure, l'angle irido cornée, le cristallin et le corps ciliaire
- Le segment postérieur qui comporte la sclère, choroïde, rétine et le corps vitré

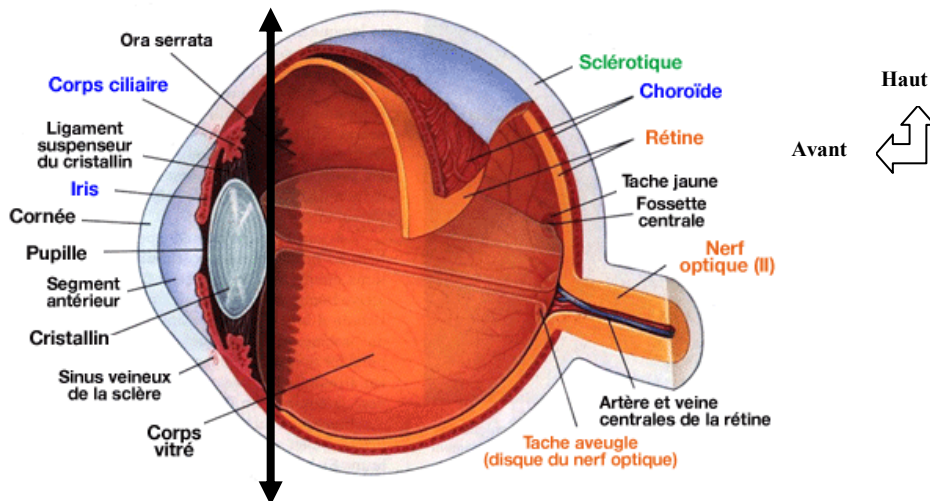


Figure 5: Globe oculaire vue de profil [100]

- Angle irido-cornéen

L'angle iridocornéen (AIC) est directement impliqué dans la physiopathologie du glaucome [100] (Figure 6). C'est une structure anatomique limitée d'avant en arrière par l'anneau de Schwalbe, le trabéculum (situé en regard du canal de Schlemm), l'éperon scléral, la bande ciliaire et la base de l'iris. L'AIC est le siège principal de l'écoulement de l'humeur aqueuse (HA) [101-102].

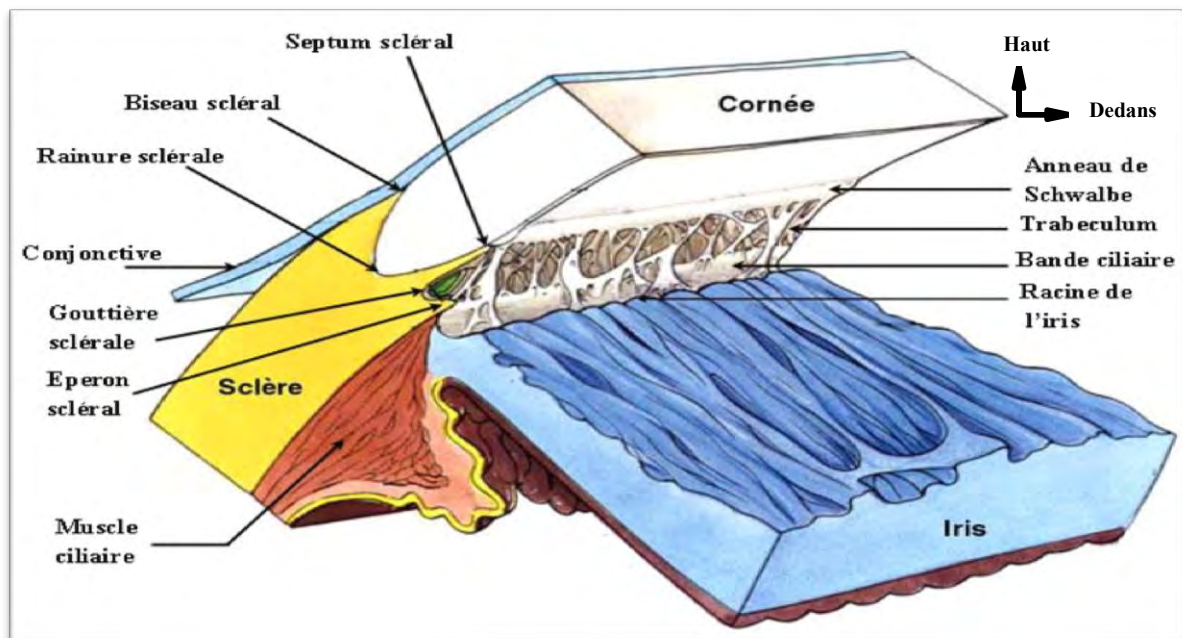


Figure 6: Structure de l'angle irido-cornéen [100].

• Rétine

C'est une fine membrane tapissant la surface interne du globe oculaire. Elle comporte une partie neurosensorielle capable de capter les rayons lumineux et de transmettre les informations visuelles au système nerveux central. Sur le plan histologique, elle est divisée en deux parties, l'épithélium pigmentaire et le neuro épithélium ou rétine sensorielle. La rétine sensorielle est constituée de cellules de soutiens et de cellules ganglionnaires(CGR) dont les axones convergent pour former la papille optique (**Figure 7**). Les axones à la périphérie, forment l'anneau neurorétinien, tandis que la partie centrale, creusée, plus pâle que l'anneau, constitue l'excavation (cup). La taille de l'excavation physiologique est déterminée à la naissance et est en rapport avec la taille de la papille, d'où le ratio ou rapport cup/disc (C/D) utilisé en clinique [103]. Ainsi, le ratio C/D est l'indice couramment utilisé pour quantifier l'importance de l'excavation, élément important au diagnostic de glaucome (**Figure 8**) [101].

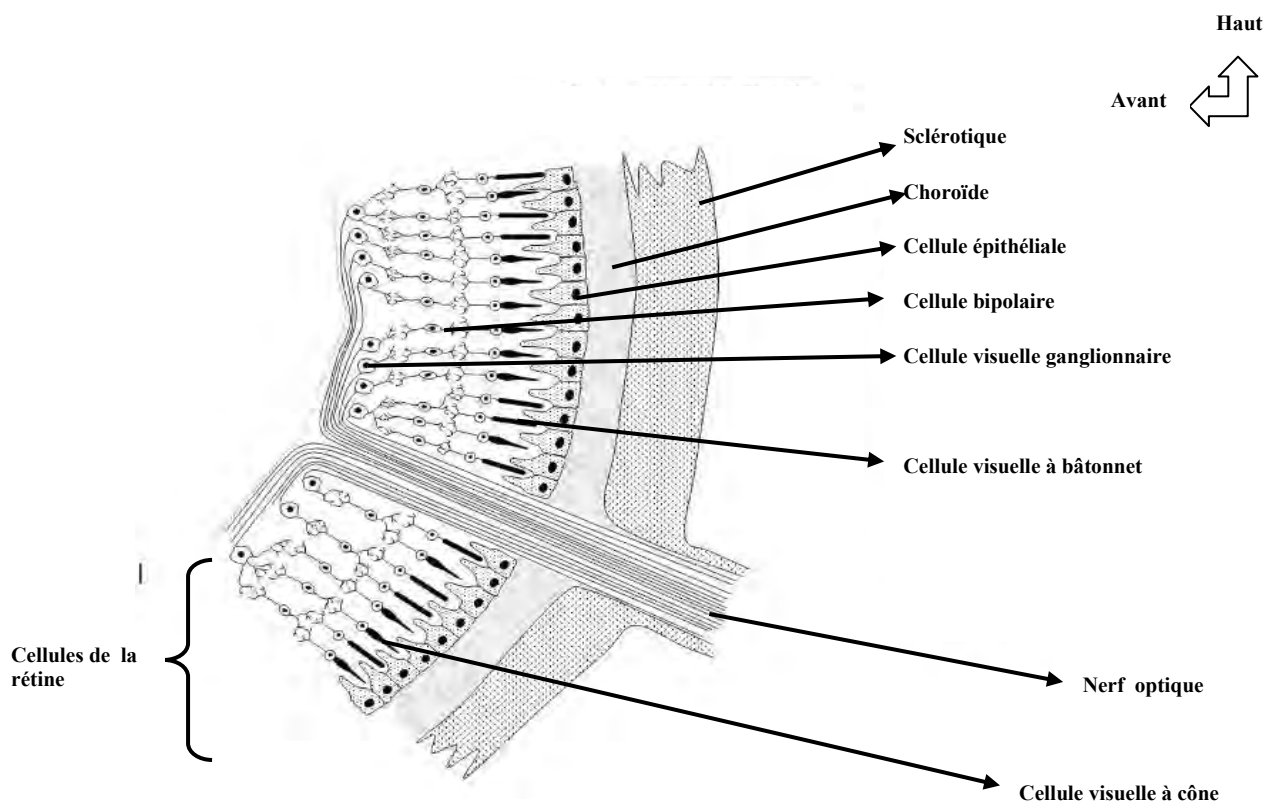


Figure 7:Structure schématique de la rétine [103].

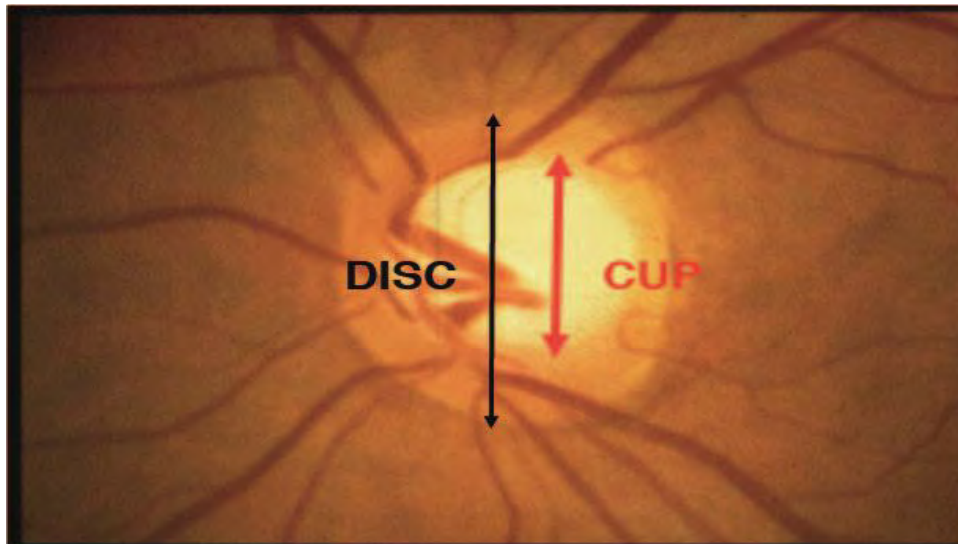


Figure 8: Méthode de détermination du rapport cup /disc [101].

- **Papille optique**

C'est un orifice de forme ovale qui laisse passer à travers la lame criblée plus d'un million de fibres nerveuses en provenance de la rétine. Ces fibres nerveuses se regroupent pour former le nerf optique (**Figure 9**) [104]. Toute perte significative de fibres visuelles se manifestera par une pâleur et/ou une augmentation de l'excavation centrale. L'amincissement de l'anneau neurorétinien traduit donc la perte des cellules ganglionnaires [103].

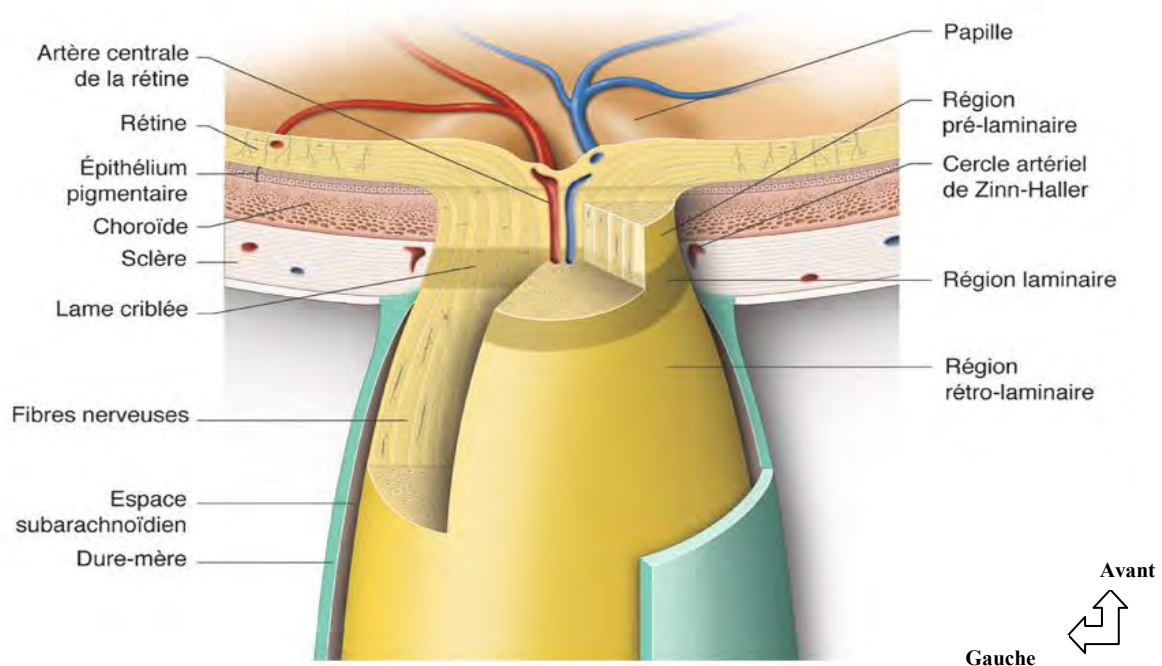


Figure 9 : Vue de profil de la papille optique [104].

- **Physiologie de l'humeur aqueuse et de la PIO**

- **Physiologie de l'humeur aqueuse (HA)**

L'HA est sécrétée par le double épithélium ciliaire recouvrant les procès ciliaires [100-101,104]. Elle circule ensuite autour du cristallin et entre le cristallin et l'iris, puis entre la chambre antérieure, et est finalement éliminée en dehors de l'œil. Le débit de la sécrétion aqueuse est plus important en période diurne et plus faible en période nocturne [102-105]. Son élimination en dehors de l'œil se fait majoritairement par voie trabéculaires et, de façon accessoire au travers la voie uvéosclérale (**Figure 10**) [104-105]. Le débit de la sécrétion aqueuse, ainsi que la perméabilité du trabéculum et de la voie uvéosclérale sont régulés par des mécanismes multiples et complexes.

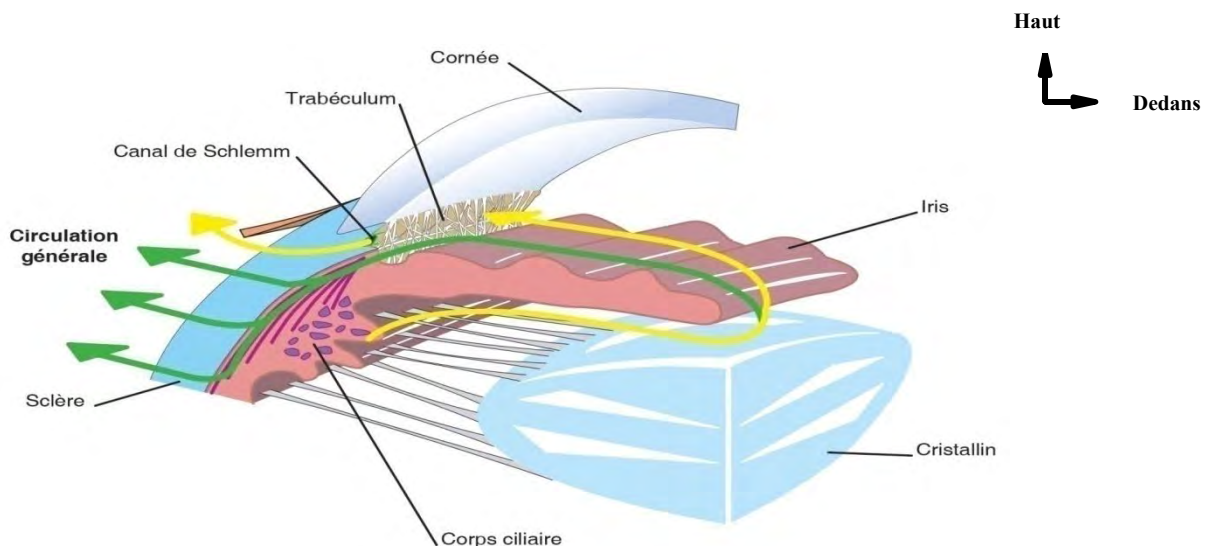


Figure 10: Circulation de l'humeur aqueuse [104].

- **Physiologie de la PIO**

La PIO est une force qui se répartit uniformément à l'intérieur sur la surface de l'œil et, étant supérieure à la pression atmosphérique, elle garantit l'absence de collapsus du globe oculaire. La PIO résulte de l'équilibre entre le contenu du globe (humeur aqueuse, cristallin, vitré, uvée) et son contenant, la coque cornéosclérale, dont la distension est très limitée. Comme de nombreuses fonctions physiologiques (température, poids, fréquence cardiaque, pression artérielle), la PIO évolue selon un rythme nyctéméral. Par conséquent, une mesure unique et isolée de la PIO constatant une pression inférieure à 21mmHg est très souvent faussement rassurante. De même, une PIO élevée découverte de façon fortuite sur une prise unique et ponctuelle ne peut en aucun cas constituer un argument diagnostique de GPAO [103-104].

I.2.4 Physiopathologie du GPAO

La pathogénie exacte de la destruction du nerf optique dans le glaucome n'est pas complètement établie. Il paraît vraisemblable que plusieurs processus interfèrent pour créer l'altération glaucomateuse, expliquant les différentes formes cliniques observées [52, 104,106-109].

- **Pathogénie de l'hyperpression intraoculaire**

L'équilibre entre la sécrétion de l'humeur aqueuse par les corps ciliaires et son drainage par les voies trabéculaires déterminent le niveau de PIO. Une élévation de la PIO serait alors liée à une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Plusieurs facteurs ont été incriminés notamment, le collapsus des espaces inter trabéculaires, la diminution des cellules endothéliales et le renforcement de la résistance de la paroi interne du canal de Schlemm. Lorsque la PIO s'élève, on observe des phénomènes de stress mécaniques au niveau des structures du segment postérieur de l'œil, plus précisément à la lame criblée. Celle-ci va être comprimée, déformée voire remodelée. Ceci aura pour conséquence, l'apparition de lésions axonales, interrompant ainsi le transport des facteurs trophiques essentiels au fonctionnement de la rétine neurosensorielle [109].

- **Pathogénie de l'altération des cellules ganglionnaires**

Les causes de la destruction du nerf optique *via* l'altération des cellules ganglionnaires dans le glaucome ne sont pas parfaitement connues et font l'objet de nombreux travaux [52, 106-109]. Dans le GPAO, la mort cellulaire serait l'aboutissement probable d'un processus apoptotique et non nécrotique. Plusieurs théories ont été émises pour l'expliquer (**Figure 11**).

- **Théorie de l'altération du flux axoplasmique**

Il existerait dans les cellules ganglionnaires rétinienne un double courant transportant les molécules et les organites. Ce courant serait indispensable à la fonction conductrice de l'axone, à la croissance et au maintien des neurones. Cependant, selon cette théorie, ce transport pourrait être altéré par l'hypoxie, l'ischémie, mais aussi par une compression ou des agents toxiques [52, 106-109].

- **Théorie ischémique ou théorie des gradients**

Elle a été la plus longtemps admise. D'après ces auteurs, l'élévation de la PIO réduirait la vascularisation de la tête du nerf optique et diminuerait ainsi l'apport nutritif nécessaire aux fibres optiques et aux tissus de soutien. Cette théorie s'appuierait sur des arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques [52, 106].

• Théorie mécanique

D'après cette théorie, l'hyperpression intraoculaire provoquerait un bombement vers l'arrière de la lame criblée ainsi qu'un glissement les unes sur les autres des couches de collagène la constituant. La conséquence de ces deux situations est l'écrasement *in fine* des fibres optiques [52, 106-109].

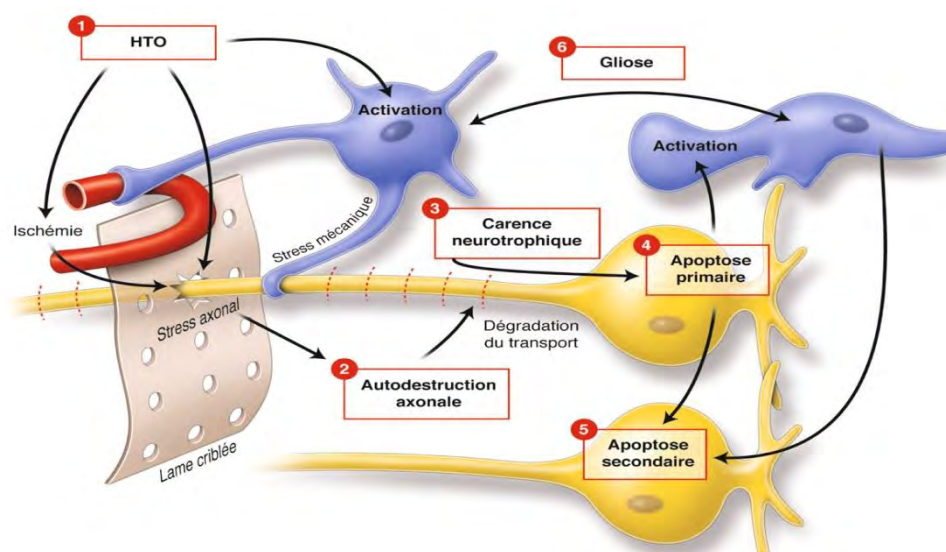


Figure 11: Pathogénie de la dégénérescence glaucomateuse des CGR [105].

Légende: HTO: Hypertonie oculaire; en jaune cellule ganglionnaire; en bleu cellule épithéliale. Les chiffres présentés à côté des principaux processus représentent une suggestion chronologique, bien que l'ensemble de ces éléments puissent coexister et/ou survenir dans un ordre différent.

I.2.5 Aspects diagnostiques et thérapeutiques

Le GPAO peut être asymptomatique jusqu'à un stade relativement évolué et donc diagnostiqué tardivement [52,104]. Le diagnostic d'un glaucome s'effectue souvent lors d'un examen systématique motivé pour une prescription de lunettes de près pour la presbytie. Parfois à un stade évolué de la maladie, par une gêne fonctionnelle [52,104]. Devant toute suspicion de GPAO, il est recommandé d'effectuer une mesure de l'acuité visuelle et de la PIO couplée à celle de l'épaisseur cornéenne centrale, une gonioscopie [52,110-115], ainsi qu'une mesure du diamètre papillaire à la lampe à fente (évaluation de l'excavation, du ratio C/D et analyse précise circonférentielle de l'anneau neuro-rétinien) [52,116]. En outre, la réalisation d'un champ visuel doit être systématique car elle permet l'analyse de la sensibilité rétinienne, la quantification et localisation des déficits [52, 104,117].

Une tomographie par cohérence optique (OCT) peut être réalisée selon l'indication. Elle permet l'analyse du nerf optique, des fibres nerveuses rétinienne et les complexes des cellules ganglionnaires maculaires. L'OCT aurait un intérêt dans le diagnostic précoce du GPAO [118-120]. Le diagnostic de GPAO est généralement retenu devant une gonioscopie normale chez un patient présentant un déficit au CV supérieur à -6dB, associé ou non à une PIO normale ou élevée (>21mmHg), ainsi qu'à une excavation papillaire supérieure à 0,3 [52,89-92,103,121]. La prise en charge du GPAO fait intervenir des moyens médicamenteux, des méthodes physiques (laser) et chirurgicales. Le traitement médical ou de première intention fait recours aux bêtabloquants, aux analogues des prostaglandines, aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, aux parasympathomimétiques et agonistes α_2 -adrénergiques selon le cas [52, 102,122]. La trabéculoplastie est une méthode physique au cours de laquelle est utilisé le laser à l'Argon. Elle consiste à appliquer des impacts de laser sur la surface du trabéculum afin de le rétracter et faciliter ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse [52]. La trabéculotomie est le traitement de référence du GPAO de nos jours. C'est une méthode chirurgicale dont le principe général est de réaliser une nouvelle voie d'excrétion de l'humeur aqueuse hors du globe oculaire [52,104].

I.2.6 Stades de gravité et durée d'évolution du GPAO

Le GPAO est une affection d'évolution insidieuse et lente. Peu, mal ou correctement suivie et selon le stade évolutif, il peut évoluer précocement vers la cécité. Des scores de gravité tels que celui de Lachkar et *al* ont été proposés [104,121]. Cependant, le système de classification décrit en 2006 par Mills et *al* est classiquement utilisé en pratique courante [104,121]. Il distingue cinq stades cliniques en fonction du degré de l'atteinte fonctionnelle au CV [104]: GPAO débutant (-6dB), modéré (-6 à -12dB), avancé (-12 à -20dB), sévère (au-delà de -20dB) et le stade terminal ou cécité (non applicable au CV).

S'agissant de la durée d'évolution du GPAO, il n'existe à ce jour aucun essai de données disponibles qui puisse être utilisé pour prédire le taux de progression d'un patient donné au moment du diagnostic d'un glaucome débutant ou à un stade modéré [104]. Pour évaluer les modalités de progression, la plupart des études soulignent l'importance d'un suivi simultané de l'atteinte structurale et fonctionnelle chez tout patient suspect ou atteint de glaucome. La quantification de la vitesse de progression permet ainsi de définir deux groupes de patients glaucomateux : les «progressseurs lents», majoritaires, et les «progressseurs rapides [104].

La détermination de la vitesse de progression va dicter les modalités de prise en charge, et particulièrement la fréquence des différents examens.

I.3 Neuroglobine et GPAO

D'un point de vue structurale, fonctionnelle et surtout physiopathologique, la Ngb occuperait une place fondamentale au niveau des voies visuelles [3,26-31, 63,75]. En effet, elle serait localisée de façon prédominante au niveau de la rétine, notamment au niveau de la couche des cellules photoréceptrices, plexiformes et ganglionnaires [3,28-29,56]. Chez les vertébrés, ces zones sont dites de haute consommation en O₂ et nécessitent généralement un transporteur de haute affinité pour le dioxygène [1-3]. Physiologiquement, la Ngb serait donc une protéine tant qualitativement que quantitativement nécessaire au bon fonctionnement des cellules des voies visuelles [1, 3,26-28, 30, 56, 63,75]. En outre, il a été démontré que la Ngb était impliquée dans la physiopathologie de certaines affections intéressant les cellules des voies visuelles telles que le glaucome [3,25-31, 75,123]. Au cours de cette neuropathie, les mécanismes qui conduisent à l'atteinte de la rétine et à la destruction du nerf optique seraient en rapport avec le stress oxydatif [3, 28, 30,74-75]. Ainsi, selon la durée d'évolution du GPAO, ce stress va à long terme perturber l'activité des cellules ganglionnaires de la rétine et favoriser leur apoptose [3, 29, 52, 75,107-109,123]. Or, la surexpression de Ngb au niveau des cellules de la rétine et du nerf optique exposées à une ischémie serait responsable d'un ralentissement de l'apoptose au niveau des dites cellules [3,28-31,124-126]. D'après Robert et *al*, cette surexpression permettrait d'améliorer de plus de 30 % l'oxygénation des cellules visuelles en situation d'hypoxie-ischémie [63].

De même, du fait de ses propriétés neuroprotectrices [1-3,13-15], la Ngb serait une perspective aussi bien diagnostique que thérapeutique pour le glaucome [1-3, 86,126]. En effet, il a été retrouvé des concentrations plasmatiques de Ngb élevées au cours du glaucome par fermeture de l'angle mais également du GPAO. D'après ces études, cela suggérerait l'intérêt probable du dosage de cette protéine dans le diagnostic, le monitoring et le traitement de ces deux pathologies [1-3, 26-31, 75,123]. Sur un plan purement thérapeutique, il a été démontré que la Ngb pourrait être impliquée dans la résistance des CGR aux lésions d'hypoxie-ischémies et dommages liés au glaucome [3, 30, 123, 126]. Il a été notamment observé une amélioration de la survie des CGR chez les souris transgéniques lorsque l'expression de la Ngb était stimulée au cours d'un glaucome aigu induit [3, 30, 123,126]. Ainsi pour ces auteurs, la surexpression de la Ngb pourrait avoir une valeur thérapeutique. Cependant la Ngb humaine, contrairement à celle des poissons zébrés, serait localisée essentiellement au niveau intra cellulaire et ne traverserait pas la membrane cellulaire dans les conditions physiologiques [1-3].

Pour ce faire, ces derniers proposent d'induire *in vivo* l'expression de la Ngb, afin d'utiliser ses propriétés neuroprotectrices dans la prise en charge de cette neuropathie dont aucun traitement médical curatif n'existe jusqu'à ce jour [52, 100, 103-104]. Cette induction se ferait *via* les techniques de génie génétique ou pharmacologique [1-3, 46,126].

DEUXIEME PARTIE

II.1 POPULATION ET METHODES

II.1.1 Méthodes d'étude

- **Type et période d'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective, de type cas-témoins. Elle s'est déroulée du 1^{er} janvier 2016 au 1^{er} Janvier 2017 inclus.

- **Cadre et lieu d'étude**

La présente enquête a eu lieu à Libreville (Gabon). Le recrutement des patients a été effectué dans le service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire d'Angondjé (CHUA). Le dosage de la neuroglobine a été réalisé au laboratoire de biochimie du CHUA.

II.1.2 Population étudiée

L'étude a concerné deux groupes de personnes. Le premier était constitué de 64 personnes (128 yeux) ayant un GPAO dans au moins un œil, suivi ou de découverte récente (personnes dénommées patient ou GPAO+). Le second comportait 50 personnes volontaires (100 yeux), en bonne santé, aux critères sociodémographiques superposables à ceux des patients (personnes dénommées témoin ou GPAO-).

- **Critères d'inclusion**

Après obtention du consentement éclairé, tous les patients âgés de 15 à 80 ans, présentant un GPAO dans au moins un œil et n'ayant aucun antécédent de chirurgie oculaire ont été inclus. Par ailleurs, des personnes de la même tranche d'âge que les patients et exemptes de toute affection oculaire (PIO normale, absence d'atteinte structurale et / ou fonctionnelle) avaient été recrutées.

- **Critères de non inclusion**

Les personnes ayant souffert dans les trois mois précédant l'étude d'une affection oculaire autre que le GPAO ou de toute pathologie cérébrale aiguë ou chronique pouvant modifier le taux plasmatique de Ngb (AVC, traumatisme crânien, maladie d'Alzheimer, paludisme cérébrale, méningite, méningo-encéphalite, encéphalopathie hypoxique et autres processus expansifs intra crâniens) [1-3,17,70] n'avaient pas été incluses. De même, tout participant ayant reçu un traitement susceptible d'entraîner une surexpression de la Ngb (Acide valproïque et cinnamique, chélateur de fer, 17 β -œstradiol, EPO) n'avait pas été retenu [1-3, 19,30].

• Recrutement de la population

Le recrutement des patients s'est effectué en salle de consultation d'ophtalmologie du CHUA. L'examen était réalisé par une équipe constituée de l'ophtalmologiste du CHUA, assisté de l'investigateur principal et d'un infirmier. Tous les patients recrutés initialement en dehors du CHUA (GPAO suivis ou découverts durant l'enquête) ont été systématiquement réévalués par la même équipe. L'examen clinique débutait par un interrogatoire au cours duquel les données sociodémographiques, les antécédents personnels et familiaux ainsi que la durée d'évolution du GPAO ont été recueillis. Par la suite, une évaluation de l'acuité visuelle (AV) de loin, de la PIO corrigée, du champ visuel (CV), de l'épaisseur centrale de la cornée (ECC) et un prélèvement sanguin étaient réalisés. Toutes les personnes classées GPAO+ ont bénéficié d'un traitement. Ainsi, tous les sujets GPAO+ de découverte récente avaient été mis sous traitement puis, systématiquement revus quatre semaines plus tard (deuxième rendez-vous). Par contre, les GPAO+ antérieurement diagnostiqués et régulièrement suivis ont conservé leur traitement initial. Pour les besoins d'harmonisation de l'enquête, les prélèvements sanguins ont été effectués au cours du deuxième rendez-vous chez les GPAO+ de découverte récente et, lors du premier rendez-vous pour les GPAO+ diagnostiqués avant l'étude. Le recrutement des témoins s'est fait en mode volontariat, au sein de la population générale. Ces derniers ont bénéficié essentiellement d'un prélèvement sanguin précédé d'un examen ophtalmologique (effectué en salle de consultation du CHUA), identique à celui des patients (AV, PIO corrigée, CV et pachymétrie).

II.1.3 Définition des variables

Les principales variables étudiées étaient l'âge, le sexe, les antécédents familiaux ainsi que la durée d'évolution du glaucome, l'acuité visuelle de loin, la PIO corrigée, l'épaisseur centrale de la cornée, le rapport C/D vertical, le champ visuel, la gravité du glaucome et la concentration plasmatique de neuroglobine.

L'âge des participants et la durée d'évolution du glaucome ont été définis en années. La durée d'évolution était le délai écoulé entre la date du diagnostic du GPAO et celle de l'étude. Afin de la déterminer, chaque patient présentait les résultats de l'AV, du CV et de la PIO effectués lors du diagnostic initial, ou dans le cas contraire du dernier contrôle datant d'au moins un mois, réalisés par un ophtalmologue. Pour les besoins de l'enquête, la durée d'évolution du GPAO a été subdivisée en 3 tranches (GPAO avec durée d'évolution < 6ans, GPAO avec durée d'évolution de 6-10 ans et GPAO avec durée d'évolution ≥ 10 ans) [104].

L'acuité visuelle de loin et le rapport C/D vertical étaient exprimés en échelle décimale. Une excavation $\leq 0,3$ et une acuité visuelle supérieure ou égale à $7/10^{\text{ème}}$ étaient considérées comme normales [104-110]. L'épaisseur centrale de la cornée (ECC) a été exprimée en micromètres (μm), pour des valeurs normales comprises entre $527\mu\text{m}$ et $560\mu\text{m}$. La pression intraoculaire corrigée a été exprimée en millimètre de mercure (mmHg, valeurs normales comprises entre 9 et 21 mmHg [112-115]).

Afin d'harmoniser nos données, L'AV et l'ECC ont été respectivement subdivisées en 3 classes ($AV \leq 3/10$; AV de $3-7/10$; $AV > 7/10$) et ($ECC \leq 527$; ECC de $527-560$; $ECC > 560$). De même, la PIO corrigée et le rapport C/D vertical ont été classés en 4 catégories ($PIO \leq 10$; PIO de $10 - 20$; PIO de $20 - 30$; $PIO > 30$) et ($C/D \leq 0,4$; C/D de $0,4 - 0,6$; C/D de $0,6 - 0,8$; $C/D > 0,8$) [104].

Le déficit du champ visuel (déviation moyenne ou MD) avait été exprimé en décibel (-dB) et a permis de subdiviser le nombre d'yeux de l'effectif total de la population en quatre classes : absence de déficit, déficit débutant ($MD < -6\text{ dB}$), déficit modéré ($MD < -12\text{dB}$), déficit sévère ($MD > -12\text{dB}$) [104-121]. Par ailleurs, à partir de l'importance de ce déficit, le nombre d'yeux de l'effectif total de la population a été réparti en quatre groupes de gravité croissante : GPAO absent (absence de déficit ou sujet GPAO-), GPAO+ débutant (présence d'un déficit moyen ou $MD \geq -6\text{dB}$), GPAO+ modéré ($MD \leq -6-12 \geq \text{dB}$) et GPAO sévère ($MD > -12\text{dB}$) [52, 104,110-117,121]. Les critères de GPAO+ retenus pour notre étude étaient: une gonioscopie normale ainsi que la présence d'un déficit au champ visuel ($MD \geq -6\text{dB}$), associée à au moins un des deux éléments suivants, notamment une PIO supérieure à 21 mmHg et une excavation papillaire supérieure à 0,3 [52,89-92,103-104,121]. La concentration plasmatique de neuroglobine (CmNgb) a été exprimée en nanogramme par millilitre (ng/ml) [127].

II.1.4 Questionnaire

Il était constitué de quatre rubriques comportant les paramètres sociodémographiques, cliniques, paracliniques et la gravité du GPAO (Annexe 1).

II.1.5 Méthodes diagnostiques du GPAO

L'examen ophtalmologique proprement dit débutait après un interrogatoire, par la mesure de l'acuité visuelle de loin avec un test Monoyer (Echelle optométrique Monoyer Mediq[®], France) placé à 5 mètres. La pression intraoculaire était mesurée à l'aide d'un tonomètre à aplanation de Goldmann (AT 900[®] Haag-Streit DiagnosticsTM, Germany). Le biomicroscope ou lampe à fente (BM 900[®] Haag-Streit Diagnostics 900TM, Germany) couplée au verre de Goldman a permis de déterminer le rapport C/D vertical.

La mesure de la PIO a été corrélée à celle de l'ECC à l'aide d'un Tonopachymètre(CanonTX-20P[®],Haag-StreitDiagnosticsTM,Germany)(**Annexe2**). L'Octopus 900[®] de Haag-Streit DiagnosticsTM, Germany a été utilisé pour rechercher les déficits du champ visuel.

II.1.6 Méthode de prélèvement et de conditionnement du sang

Les prises de sang ont été réalisées dans une des salles de prélèvement du laboratoire du CHUA. Il a été effectué chez chaque participant un prélèvement de sang veineux périphérique à l'aide d'un préleveur (Improve vacuterTM,Guangzhou improve medical instruments[®] Co.,Ltd). Pour chaque personne, un tube sec a été nécessaire. Ainsi, quatre millilitres de sang étaient recueillis dans un tube préalablement identifié. Après exudation du plasma, le sang prélevé était centrifugé (Universal 320TM, Hettich Zentrifugen[®], Germany). Par la suite, le sérum était mis dans des cryotubes (BiologixTM, Biologix[®] Inc. USA), puis conservé dans un congélateur (Thermo Scientific Forma 900TMSeries, Thermo Fisher Scientific[®] Inc.) à -86°C.

II.1.7 Méthode de dosage de la neuroglobine

Le dosage de la Ngb a été réalisé sur automate (ElisysUnoTM Human[®],Germany) (**Annexe 3**) par la technique ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay) et à l'aide du kit Human Ngb ELISA kitTM (N° E-EL-H1768). Ce kit comportait respectivement les éléments suivants : une micro plaque ELISA de 96 puits, un flacon de 10 ml de solution standard de référence, les concentrés biotinylé AB et de peroxydase de Raifort (HRP), un substrat réactif et une solution d'arrêt (**Annexe 4**). La procédure de dosage s'est déroulée suivant le protocole proposé par Elabscience[®] [127]. Une fois le paramétrage de l'automate effectué, la procédure continuait par la préparation du tampon de lavage au 1/25^{ème}, en diluant 30ml de tampon de lavage concentré dans 750ml d'eau distillée. S'agissant de la préparation des puits de calibration, elle a été effectuée de la manière suivante: après avoir reconstitué la solution standard qui contenait 10ng/ml de neuroglobine, il a été réalisé une dilution en cascade dans sept tubes à hémolyse, cela permettant ainsi d'avoir dans le dernier tube zéro ng/ml de Ngb [127].

L'étape succédant à la préparation des puits standards consistait à la préparation de la solution biotinylée de détection AB (diluée au 1/100^{ème}) et, à la dilution (au 1/100^{ème}) du conjugué HRP. Une fois cette phase terminée, les échantillons de sérum ont été rangés dans un portoir pour cryotubes. Celui-ci a été positionné dans l'automate, ainsi que les différentes préparations et la micro plaque ELISA.

Cette procédure manuelle se terminait par la mise en marche l'automate Elisys Uno Human[®] qui a exécuté successivement les étapes suivantes:

- Cent (100) µl de sérum ont été mis au fond des puits contenant l'anticorps monoclonal anti-Ngb
- Incubation de la micro plaque pendant 90 minutes, à 37°C
- Élimination du liquide, addition de 100µl de solution biotinylée de détection AB dans les puits et incubation pendant 1heure à 37°C
- Aspiration et lavage à 3 reprises par 350µl de tampon de lavage
- Addition de 100µl de HRP et incubation à 37°C pendant 30 minutes
- Lavage à 5 reprises
- Addition de 90µl de substrat et incubation pendant 15 minutes à 37°C
- Addition de 50µl de la solution d'arrêt dans chaque puit
- Lecture de la densité optique par l'automate à 450 nanomètres

II.1.8 Méthodes statistiques

Le choix de la taille de l'échantillon a été de convenance. Ainsi, 114 personnes (228 yeux) dont 64 GPAO+ (128 yeux) et 50 GPAO- (100 yeux) avaient été sélectionnées. Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête, puis reportées sur un fichier Excel de Microsoft office[®] 2007. L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel Epi info[™] 7.2.0.1 CDC et IBM[®] SPSS[®]Statistic21. Elle a fait appel aux calculs des proportions, moyennes et écart-types. Le test de Chi-2 a été utilisé pour la comparaison des proportions. Celui de Spearman a servi à étudier les corrélations entre variables quantitatives. Les relations entre variables qualitatives et quantitatives ont été étudiées par les tests de Mann-Whitney et de Wilcoxon. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5% ($p = 0,05$).

II.1.9 Aspects éthiques

Ce travail a été effectué selon les recommandations de la déclaration d'éthique d'Helsinki sur l'utilisation des êtres vivants [128]. En outre, des autorisations des responsables des structures au sein desquelles l'étude avait été effectuée ont été obtenues. De même, un consentement éclairé a été obtenu auprès des participants ou les proches des personnes ne pouvant le donner eux-mêmes, avec la garantie de respect de la confidentialité des données prélevées durant l'enquête.

II.2 RESULTATS

II.2.1 Etude descriptive

II.2.1.1 Population générale

Durant la période d'étude, 254 personnes présentant les critères d'éligibilité ont été recensées, parmi lesquelles 180 glaucomateux (GPAO+) et 74 témoins (GPAO-). Sur les 180 GPAO+ enregistrés, 116 ont été exclus pour raison d'indisponibilité, de refus de participation et d'absence de présentation de documents témoignant du diagnostic ou du suivi du GPAO. La population de GPAO+ définitivement retenue était de 64 personnes (128 yeux). Parmi les 74 témoins sélectionnés, 50 (100 yeux) ont été inclus, tandis que 24 n'avaient pas été retenus pour cause de refus de participation et d'indisponibilité. Au total, 114 personnes (228 yeux) ont participé à l'étude (**Figure 12**).

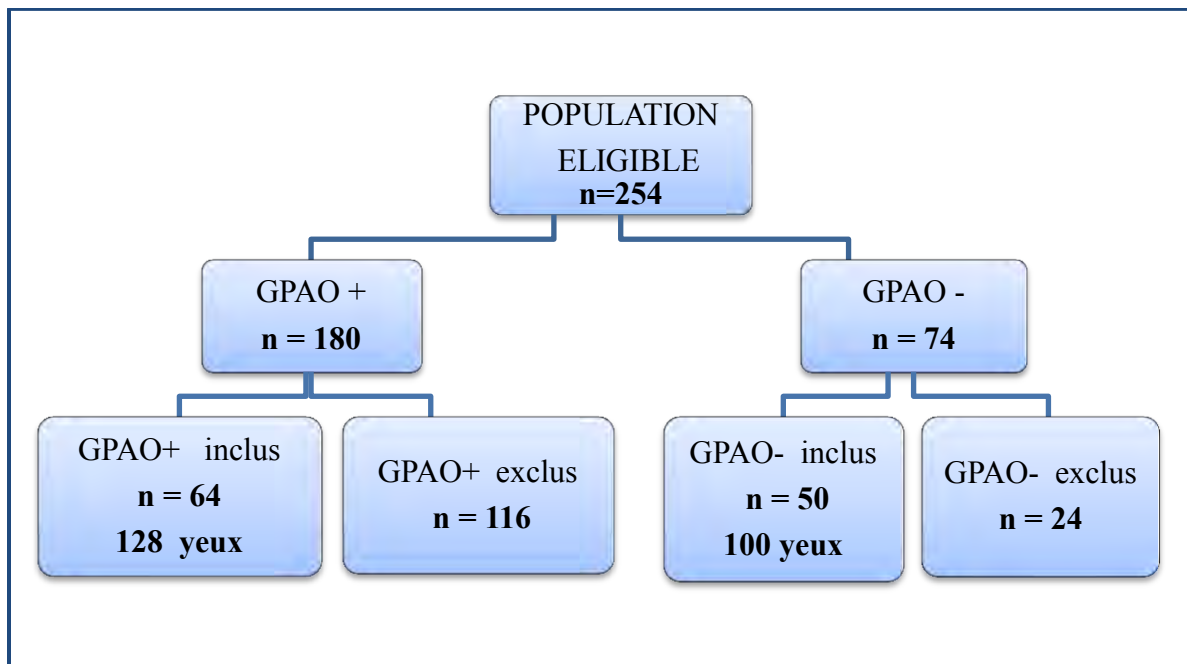


Figure 12: Diagramme de flux décrivant la sélection de la population étudiée.

Sur les 128 yeux glaucomateux (GPAO+), 43,75% (n = 56/128) et 34,37% (n = 44/128) ont été classés respectivement GPAO+ modérés et débutants, alors que 21,88% (n =28/128) ont été classés GPAO+sévères.

II.2.1.2 Paramètres épidémiologiques

L'âge moyen de la population générale était de $42,3 \pm 13,7$ ans, avec des extrêmes allant de 16 à 80ans. Chez les GPAO-, il était de $38,6 \pm 11,9$ ans, *versus* $45,1 \pm 14,5$ ans chez les GPAO+ ($p = 0,0011$). Les hommes représentaient 49,10% ($n = 56/114$) de l'effectif total de la population, soit un ratio homme/femme de 0,96. En tenant compte des deux sous-groupes de populations (GPAO+ et GPAO-), le sexe masculin représentait 64% ($n = 41/64$) de l'effectif des GPAO+ et 30% ($n = 15/50$) de celui des GPAO-, soit un ratio homme/femme de 1,78 chez les GPAO+ et 0,42 chez les GPAO- ($p = 0,0007$).

Au sein de l'effectif total de la population, les antécédents familiaux de GPAO ont été notés dans 35% des cas ($n = 40/114$), dont 26,50% ($n = 17/64$) chez les GPAO+ et 8% ($n = 4/50$) chez les GPAO-

II.2.1.3 Paramètres cliniques et paracliniques des sujets GPAO- et GPAO+

La durée moyenne d'évolution de la maladie chez les sujets GPAO+ était de $2,69 \pm 4,50$ ans. Elle était de $2,36 \pm 2,15$ ans chez les GPAO+ débutants, de $4,64 \pm 3,98$ ans chez les modérés et $8,93 \pm 7,06$ ans chez les sévères ($p = 0,000$) (**Tableau I**).

L'acuité visuelle moyenne de loin obtenue chez les GPAO+ sévères était de $2/10^{\text{ème}}$. A l'inverse, elle était de $9/10^{\text{ème}}$ chez les GPAO+ modérés et débutants ($p = 0,000$).

Chez les GPAO+ modérés et sévères, la PIO moyenne était de $18,23 \pm 7,10$ mmHg et de $21,39 \pm 11,68$ mmHg, contre $16,75 \pm 4,06$ mmHg et $12,84 \pm 2,87$ mmHg respectivement chez les sujets GPAO+ débutants et GPAO- ($p = 0,000$). En revanche, des PIO normales ($PIO \leq 21$ mmHg) ont été relevées chez 58% ($n = 74/128$) d'yeux glaucomateux ($p = 0,000$).

Le rapport C/D vertical était de $0,86 \pm 0,17$ et $0,60 \pm 0,62$ chez les GPAO+ sévères et modérés contre $0,40 \pm 0,09$ chez les débutants ($p = 0,000$).

A la périmétrie, le déficit moyen obtenu à partir des 228 yeux de la population générale était de $-3,93 \pm 5,16$ dB. Chez les 128 yeux glaucomateux, un déficit moyen de $-2,80 \pm 2,61$ dB a été retrouvé chez les GPAO+ débutants, contre $-7,04 \pm 3,79$ dB et $-13,54 \pm 2,96$ dB, chez les GPAO+ modérés et sévères respectivement ($p = 0,000$).

Tableau I: Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population générale, des sujets GPAO- et GPAO+

Variables	Population Générale moy (±ET)[‡]	GPAO- moy (±ET)[‡]	GPAO+ débutant moy (±ET)[‡]	GPAO+ modéré moy (±ET)[‡]	GPAO+ sévere moy (±ET)[‡]	P
DE [*]	2,69 (4,40)	0 (0)	2,36 (2,15)	4,64 (3,98)	8,93 (7,06)	0,000
AV ^{**}	8/10 (3/10)	8/10 (3/10)	9/10 (1/10)	9/10 (1/10)	2/10 (3/10)	0,000
PIO ^{***}	15,97 (6,67)	12,84 (2,87)	16,75 (4,06)	18,23 (7,10)	21,39 (11,68)	0,000
C/D ^{****}	0,47 (0,37)	0,31 (0,03)	0,40 (0,09)	0,60 (0,62)	0,86 (0,17)	0,000
CV(dB) ^{*****}	-3,93 (5,16)	0,00 (0)	-2,80 (2,61)	-7,04 (3,79)	-13,54 (2,96)	0,000

DE^{*} (durée d'évolution en année); AV^{**} (acuité visuelle en dixième); PIO^{***} (mmHg); C/D^{****} (rapport cup/disc vertical en dixième) ; CV^{*****}(dB) (Déficit au champ visuel en -dB); moy±ET[‡](moyenne ± Ecart-type).

II.2.2 Etude analytique

II.2.2.1 CmNgb de l'effectif total de la population, des GPAO- et des sujets GPAO+

La CmNgb de l'effectif total de la population était de $3,02 \pm 4,00$ ng/ml (0 - 23,95 ng/ml). Chez les témoins, elle était de $0,86 \pm 1,09$ ng/ml (0 - 6,35 ng/ml), contre $4,70 \pm 4,60$ ng/ml (0 - 23,95 ng/ml) chez les GPAO+ ($p = 0,0000$).

II.2.2.2 Relation entre CmNgb et PIO moyenne chez les sujets GPAO+

Les résultats issus de la l'analyse de la relation entre la PIO moyenne et la concentration plasmatique moyenne de Ngb chez les sujets GPAO+ sont résumés dans le **tableau II**.

Tableau II: CmNgb (ng/ml) en fonction de la PIO, chez les sujets GPAO+

PIO (mmHg)	Effectif N(%) d'yeux	CmNgb (\pm Ecart-Type)
[PIO \leq 10]	16 (12,70%)	$2,00 \pm 2,90$
[10 < PIO \leq 20]	94 (73,20%)	$3,00 \pm 4,20$
[20 < PIO \leq 30]	11 (8,80%)	$2,40 \pm 1,30$
[PIO > 30]	7 (5,30%)	$7,20 \pm 4,10$

La CmNgb était de $2,00 \pm 2,90$ ng/ml pour des valeurs de PIO inférieures à 10mmHg. Par ailleurs, elle était de $3,00 \pm 4,20$ ng/ml lorsque la PIO était comprise entre 20-30 mmHg et $7,20 \pm 4,10$ ng/ml pour des PIO supérieures à 30mmHg ($p = 0,016$).

II.2.2.3 Corrélation entre CmNgb et le rapport C/D chez les GPAO+

Chez les GPAO+, il existait une corrélation entre la CmNgb et le rapport C/D vertical moyen à droite ($r = 0,340$; $p = 0,006$) et à gauche ($r = 0,413$; $p = 0,001$) (**Tableau III**).

En effet, la CmNgb était de $3,60 \pm 1,90$ ng/ml et $3,10 \pm 2,40$ ng/ml pour des ratios C/D droit et gauche verticaux $\leq 0,4$ respectivement. Par contre, pour des rapports C/D droit et gauche verticaux compris entre 0,4-0,6 et 0,6-0,8, la CmNgb était de $5,50 \pm 5,60$ ng/ml et $6,30 \pm 7,50$ ng/ml à droite ($p = 0,006$), et à gauche de $4,60 \pm 4,80$ ng/ml et $4,02 \pm 3,01$ ng/ml ($p = 0,001$). De même, la CmNgb était de $4,50 \pm 4,60$ ng/ml à droite ($p = 0,006$) et $6,02 \pm 2,30$ ng/ml à gauche ($p = 0,001$), lorsque les rapports C/D verticaux droit et gauche étaient supérieurs 0,8.

Tableau III: Corrélation entre la CmNgb (ng/ml) et le rapport C/D à droite et à gauche chez les GPAO+

Ratio C/D	Droit		Gauche	
	Effectif N(%) d'yeux	CmNgb (\pm ET) [†]	Effectif N(%) d'yeux	CmNgb (\pm ET) [†]
C/D $\leq 0,4$	30 (47)	$3,60 \pm 1,90$	26(40,60)	$3,10 \pm 2,40$
$0,4 < C/D \leq 0,6$	13 (20,30)	$5,50 \pm 5,60$	18 (28,10)	$4,60 \pm 4,80$
$0,6 < C/D \leq 0,8$	12 (18,70)	$6,30 \pm 7,50$	11 (17,20)	$4,02 \pm 3,01$
C/D $> 0,8$	9 (14,10)	$6,50 \pm 4,60$	9 (14,10)	$6,02 \pm 2,30$

[†]ET[†] (\pm Ecart-type)

II.2.2.4 Corrélation entre CmNgb et déficit moyen au CV de la population générale

Il existait une corrélation négative entre le déficit moyen au champ visuel et la CmNgb de la population générale ($r = -0,495$; $p = 0,000$) (**Figure 13**).

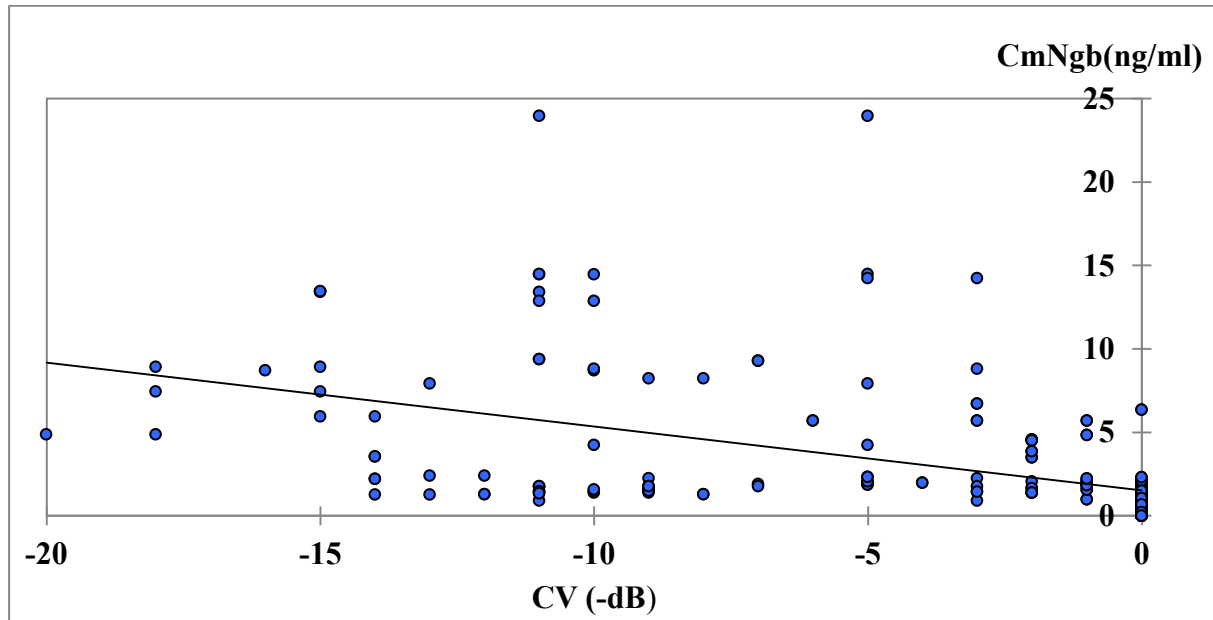


Figure 13: Droite de corrélation entre CmNgb et déficit au champ visuel de la population générale

En effet, nous avons observé une augmentation progressive de la CmNgb en fonction du déficit au champ visuel. Elle était de 0,86 ng/ml chez les personnes n'ayant présenté aucun déficit au champ visuel (GPAO-). A l'inverse, elle était respectivement de 3,90 ng/ml, contre 5,00 ng/ml et 6,20 ng/ml lorsque le déficit au CV était inférieur à -6, compris entre -6 et -12, et supérieur à -12dB ($p = 0,000$).

II.2.2.5 Relation entre CmNgb et gravité du GPAO

Les données provenant de l'analyse de la relation entre la CmNgb (ng/ml) et la gravité du GPAO (-dB) sont représentées sur la **figure 14**.

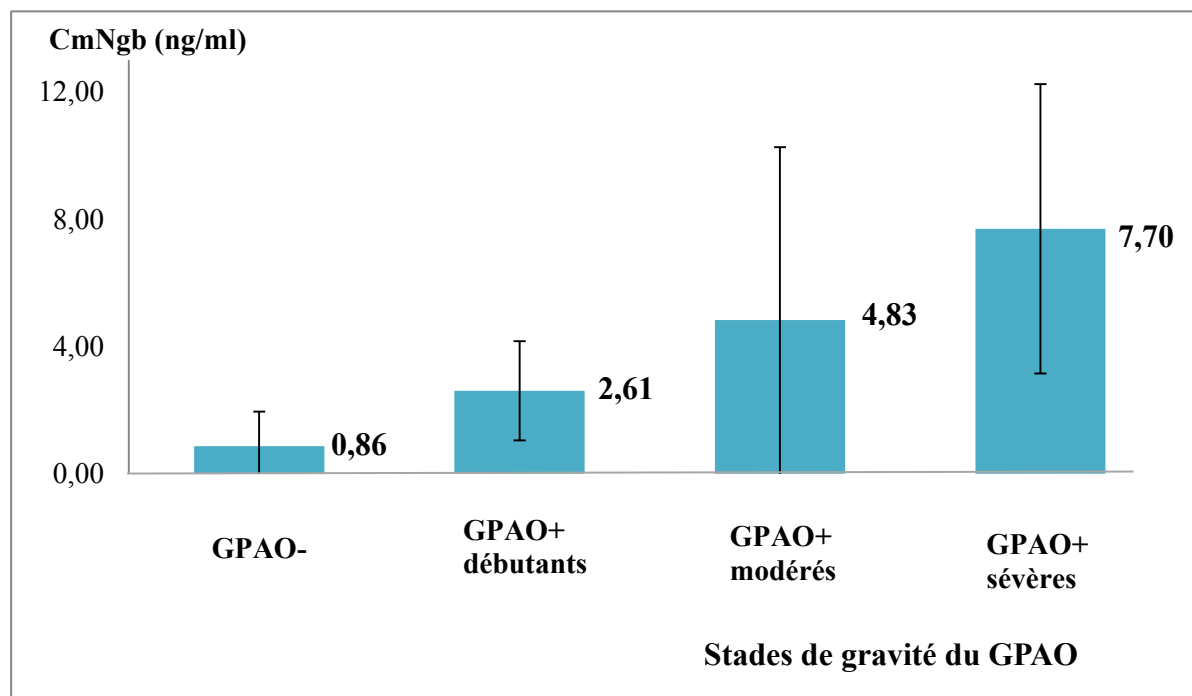


Figure 14: Relation entre CmNgb et gravité du GPAO

La CmNgb était de $0,86 \pm 1,09$ ng/ml chez les sujets témoins, contre $4,60 \pm 4,60$ ng/ml chez les glaucomateux, tous types confondus ($p = 0,000$).

Par ailleurs, en tenant compte des sous-groupes de GPAO+ selon la gravité, la CmNgb a été de $7,70 \pm 4,50$ ng/ml chez les GPAO+ sévères contre $4,83 \pm 5,40$ ng/ml chez GPAO+ modérés et $2,61 \pm 1,50$ ng/ml chez les débutants ($p = 0,000$).

II.2.2.6 Relation entre CmNgb et durée d'évolution du GPAO

Les données concernant la relation entre la CmNgb (en Ngb/ml) et la durée d'évolution de la neuropathie glaucomateuse exprimée en année sont représentées sur la **figure 15**.

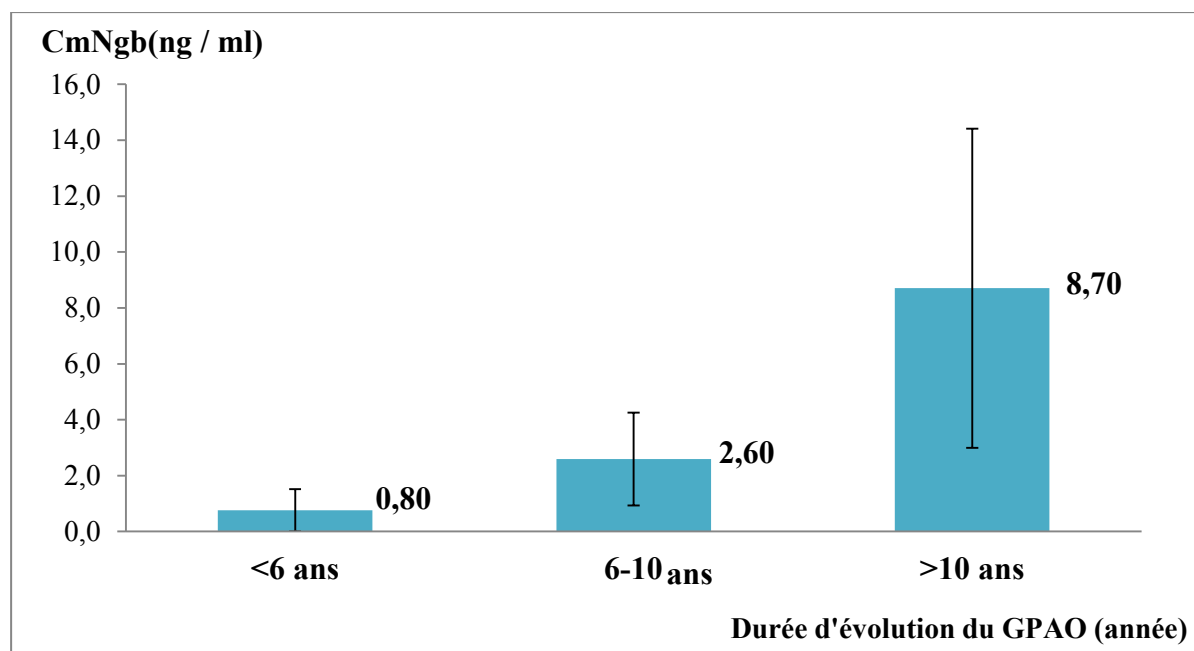


Figure 15: Relation entre CmNgb (ng/ml) et durée d'évolution du GPAO (en année)

Il en ressort que, la CmNgb des patients GPAO+ dont les durées d'évolution étaient inférieures à 6ans était de $0,80 \pm 0,75$ ng/ml (0-2,30 ng/ml). Par contre, elle était de $2,60 \pm 1,66$ ng/ml (0,9-7,93 ng/ml) et de $8,70 \pm 5,71$ ng/ml (1,5-23,95 ng/ml), chez ceux dont les durées de la maladie étaient comprises entre 6-10ans et au-delà de 10 ans ($p = 0,000$).

II.3 DISCUSSION

De la présente enquête, il en ressort que la CmNgb a été significativement plus élevée chez les GPAO+ tous types confondus ($4,60 \pm 4,60$ ng/ml) par rapport aux sujets témoins ($0,86 \pm 1,09$ ng/ml). Cette élévation était fonction non seulement du stade gravité (La CmNgb était de $7,70 \pm 4,50$ ng/ml chez les GPAO+ sévères, contre $4,83 \pm 5,40$ ng/ml chez GPAO+ modérés et $2,61 \pm 1,50$ ng/ml chez les débutants), mais également de la durée d'évolution de la maladie (Lorsque l'ancienneté du GPAO était inférieure à 6 ans, la CmNgb était de $0,80 \pm 0,75$ ng/ml, contre $2,60 \pm 1,66$ ng/ml et $8,70 \pm 5,71$ ng/ml pour des durées comprises entre 6-10ans et supérieures à 10 ans respectivement) .

II.3.1 Etude analytique

II.3.1.1 Comparaison de la CmNgb entre GPAO+ et GPAO-

La CmNgb des GPAO+ était plus de 5 fois supérieure à celle des GPAO-. Cette différence de concentration pourrait avoir plusieurs significations.

La neuroglobine appartient à la famille des globines humaines [1]. Ainsi, la première signification concernant cette différence de concentration de Ngb entre sujets glaucomateux et témoins serait en rapport avant tout avec l'expression et le rôle potentiel des globines humaines en général et de celle de la Ngb, en particulier dans les cas de souffrance du SN. En effet, les globines humaines sont des protéines globulaires, dont le rôle essentiel est le transport et le stockage de l'O₂, lequel permet d'assurer le métabolisme cellulaire. Dans le système nerveux des vertébrés, quatre types de globines ont été identifiées jusqu'à ce jour, parmi lesquelles, l'hémoglobine (l'Hb), la myoglobine (Mgb), la cytoglobine (Cygb) et la neuroglobine [1-3]. Chez l'animal, d'après Xie et *al*, la Ngb est induite aussi bien en conditions pathologiques que physiologiques, alors que la Cygb et l'Hb auraient plutôt une expression constitutive au niveau du tissu nerveux sain. A la différence des trois globines précédentes, la Mgb ne s'exprimerait dans le plasma qu'en conditions pathologiques [1]. En revanche, chez l'homme, l'expression cérébrale de ces protéines, ainsi que leurs rôles réels demeurent controversées [1,2]. Dans notre étude, la population de GPAO- était essentiellement constituée de personnes exemptes de toute pathologie du SN (en particulier, ischémique et / ou hypoxique, aigue ou chronique). Ainsi, une élévation de la CmNgb chez les sujets GPAO+ suggère que le taux de Ngb s'élève dans le sérum en cas de lésion du SN de façon générale et plus spécifiquement au cours du glaucome. En d'autres termes, nos données laissent suggérer une spécificité d'expression de la neuroglobine par rapport aux autres globines humaines dites à expression cérébrale [1].

Dans ce cas, cela suppose aussi qu'à la différence de l'Hb, la Mgb et de la Cygb dont les expressions au niveau du SN demeurent jusqu'à ce jour hypothétiques en conditions pathologiques chez l'homme, il existerait plutôt une surexpression de Ngb [1-3,129]. Des études récentes auraient trouvé effectivement un taux de Ngb élevé corrélé à la présence de mitochondries dans certains compartiments neuronaux exposés à l'hypoxie-ischémie. Les auteurs supposaient ainsi une implication fonctionnelle bénéfique et indispensable de cette protéine dans les processus métaboliques intensifs en situation pathologique [1-4, 13, 42,130]. Cependant, des concentrations de Ngb élevées ont également été observées en zone péri tumorale des gliomes et astrocytomes. D'après Emara et *al* ainsi que Qin et *al*, cela suppose plutôt un rôle nocif probable de la Ngb, dans ce sens qu'elle améliorerait le micro environnement hypoxique de la tumeur [3,80-82]. Aussi, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'expression et le rôle potentiel de la Ngb ainsi que les aux autres globines humaines dans les cas d'atteintes du SN.

Une autre signification de notre résultat concernerait l'expression de la Ngb au niveau du système nerveux, selon que l'ischémie soit aiguë ou chronique. En effet, il a été retrouvé lors de plusieurs études une surexpression tissulaire de Ngb au cours du glaucome aiguë induit expérimentalement chez l'animal [26-28,30-31]. Par ailleurs, qu'il s'agisse de lésions aiguës des voies visuelles (rétines et nerf optique) ou de l'encéphale (AVC aiguë), des taux élevés de Ngb, ainsi qu'une cinétique particulière ont été notés [23,26-28,30-31]. Nnang et *al* avaient notamment retrouvé des taux élevés de Ngb plasmatique chez les sujets victimes d'AVC ischémiques par rapport à une population témoin indemne de toute pathologie du SN [23]. Ainsi, nos données laissent suggérer que l'expression de Ngb est possible non seulement lors des phénomènes d'ischémies chroniques (cas du GPAO), mais aussi aiguës du SN (cas du glaucome et de l'AVC aiguës [23,26-28,30-31])

Un troisième point soulevé par nos données est celui de savoir si l'expression de la Ngb est spécifique au cours du glaucome. Auquel cas, est-elle plus intense en cas de GPAO par rapport à d'autres lésions du SN comme semblent l'évoquer certains auteurs [27,29]? S'agissant de l'expression de la Ngb spécifiquement au cours du GPAO, l'étude faite par Rajendram et *al* en *post mortem* à partir d'yeux de personnes ayant des antécédents de GPAO avancés avaient noté des taux de Ngb fortement élevés. Cela supposait d'après les auteurs, une relation entre le GPAO et l'expression tissulaire de Ngb [3, 29,123].

Partant de nos données et de celles de Rajendram et *al*, un taux de Ngb plus élevé chez les sujets GPAO+ signifierait l'implication de cette protéine dans les processus d'ischémie chronique des voies visuelles et, en particulier du glaucome. En effet l'ischémie chronique décrite dans la physiopathologie du glaucome par Weinreb et *al* associe de façon variable les phénomènes de stress oxydant, d'hypoxie et d'apoptose à l'origine de la destruction du nerf optique [52]. Or, de l'avis de certains chercheurs, la Ngb aurait des propriétés anti oxydantes [3, 12,36-39,40], anti hypoxiques [14-18] et anti apoptotiques en général [41-46,72], et plus singulièrement au cours de la neuropathie glaucomateuse [26-29,30-31,124-125]. En conséquence, l'activation des phénomènes de stress oxydant, d'apoptose, et d'ischémie observés au cours du GPAO serait à l'origine d'une augmentation de production de cette protéine au niveau du nerf optique [3,27-28, 63,124-125]. Dans ce cas de figure, cette surexpression participerait, selon Chan et *al*, à l'amélioration de l'oxygénation du nerf et, à l'inhibition des trois phénomènes couramment impliqués [3, 30,52]. Ainsi, à notre avis, une CmNgb élevée chez les GPAO+ confirme qu'il existe une production plus importante de Ngb au cours du GPAO par rapport à d'autres lésions du SN.

Le fait que la CmNgb des GPAO+ soit supérieure à celle des GPAO- nous permet également de discuter de l'intensité d'expression de la Ngb au cours du GPAO par rapport à d'autres situations de souffrance du SN. En effet, dans la population de GPAO+ de la présente étude, la CmNgb était 8 fois supérieure à celle retrouvée par Ovono et *al* dans une étude réalisée chez les nouveau-nés victimes d'une souffrance fœtale aiguë (4,7 ng/ml *versus* 0,5 ng/ml) [17]. Cette différence de CmNgb entre les deux études pourrait s'expliquer par le fait que les travaux d'Ovono *al* traitaient spécifiquement des encéphalopathies anoxo-ischémiques du nouveau-né et non de l'ischémie du nerf optique. Cependant, elle pourrait également témoigner de la sensibilité de la Ngb vis-à-vis de l'ischémie plus que l'hypoxie du SN. En effet, la CmNgb obtenue chez les sujets AVCI au 7^{ème} jour d'évolution de la maladie au cours d'une étude faite par Nnang et *al* [23] était 10 fois inférieure à la nôtre (4,7 ng/ml *versus* 0,4 ng/ml). Dans ce cas, les données de notre enquête montrent et confortent l'idée selon laquelle, l'expression de Ngb s'élève non seulement dans les cas de souffrance du SN de façon systématique, mais plus encore au cours du GPAO par rapport à l'AVC et à l'encéphalopathie hypoxique. En outre, une étude réalisée sur des pièces de rétine de sujets humains glaucomateux en *post mortem* avait montré que l'expression de neuroglobine était 100 fois plus élevée dans la rétine par rapport au cerveau. D'après les auteurs, la CmNgb était 10 fois plus élevée au niveau du nerf optique par rapport à la rétine [3,29].

Parallèlement, Lechauve et *al* avaient tiré les mêmes conclusions, mais cette fois-ci sur un modèle animal [3, 27,126].

En plus des aspects sus évoqués, une CmNgb plasmatique augmentée chez les glaucomateux par rapport aux témoins laisse suggérer un rôle probable de biomarqueur de cette protéine. En effet, en dehors de l'étude de Rajendram et *al* [3, 29,123], à l'échelle humaine, il existe peu de données traitant de l'expression de la Ngb au cours du GPAO, encore moins de sa concentration plasmatique. Par ailleurs, la présence de Ngb au niveau plasmatique, c'est-à-dire en milieu extra cellulaire étant toujours inexpliquée, nous pensons que sa détection au niveau plasmatique et son taux plus élevé chez les GPAO+ par rapport aux GPAO- démontre son passage dans le sang *via* des phénomènes d'ordre ischémique du nerf optique dont les mécanismes ont été largement évoqués au cours du glaucome [26-31,123]. De même, hormis les travaux de Chauhan et *al* qui ont proposé comme biomarqueur du GPAO un taux d'anticorps anti-cardiolipines élevés, à ce jour, il n'a pas été retrouvé d'autres molécules permettant d'évaluer la présence ou non, ainsi que la progression du GPAO [131]. De ce fait, le dosage plasmatique de la Ngb pourrait avoir un intérêt dans la démarche diagnostique et/ou de surveillance du GPAO.

II.3.2.2 Relation entre CmNgb et gravité du GPAO

A partir de l'étude faite par Lachkar et *al* [121], les données périmétriques nous ont permis de classer la population de GPAO+ en trois types selon la gravité. En outre, le croisement de la CmNgb avec les stades de gravité obtenus a permis d'établir une relation statistiquement significative entre les deux variables. En effet, plus le GPAO était grave, plus le taux plasmatique de Ngb augmentait significativement. Ainsi, chez les GPAO+ sévères, la CmNgb était environ 8 fois supérieure à celle des GPAO-, alors que chez les GPAO+ modérés et débutants, elle l'était respectivement 5 à 3 fois plus seulement.

Dans un premier ordre d'idée, ce résultat corrobore celui de Rajendram et *al*, obtenu au cours d'une enquête réalisée en *post mortem*, à partir de coupes de rétines d'yeux de patients atteints de glaucome avancé [29]. Au terme de cette étude, ces derniers ont trouvé une expression de Ngb fonction du stade de gravité du glaucome [29]. En d'autres termes, plus le taux de Ngb était élevé, plus le GPAO était grave. Par ailleurs, d'après eux, cette élévation était en rapport avec les phénomènes de stress oxydant, d'ischémie, d'hypoxie et d'apoptose des cellules nerveuses également évoqués par d'autres auteurs [18,21,28,52,71].

Ainsi, malgré le fait que les mécanismes de déclenchement des facteurs d'agression du nerf optique au cours du GPAO ne soient pas encore complètement connus, il a été décrit qu'une fois ces facteurs déclenchés, ceux-ci sont responsables de la destruction du nerf optique [52,105-106,109-115] et, probablement de la surexpression de Ngb puis de sa libération dans le plasma [123]. En effet, la rétine étant un tissu à haute consommation d'O₂ selon Wei et *al*, un déficit de ce dernier est responsable de dommages visuels irréversibles, telles que celles observées au cours des GPAO évolués [28]. D'ailleurs, de l'avis d'Ascenzi et *al*, la Ngb étant pour la rétine ce qu'est la myoglobine pour le muscle strié, elle devrait être considérée comme une molécule protectrice contre les lésions des voies visuelles par excellence [3].

Dans un second ordre d'idée, nos résultats laissent supposer que l'augmentation du taux de Ngb au cours du GPAO serait non seulement fonction du stade de gravité, mais aussi de la progression de cette maladie, étant donné la différence de CmNgb qui existe entre les trois stades de gravité de la maladie. Dans ce cas, nous pensons que l'élévation de la CmNgb témoigne probablement non seulement de la présence, mais surtout de l'intensité des phénomènes d'hypoxie-ischémie, du stress oxydatif et de l'apoptose des cellules nerveuses [1-3,27-31, 71,106]. Par conséquent, nos données laissent suggérer également la CmNgb comme biomarqueur pour le monitoring de la progression et le pronostic de la neuropathie glaucomateuse.

II.3.2.3 Relation entre CmNgb et durée d'évolution du GPAO

La CmNgb des sujets GPAO+ ayant présenté un glaucome dont l'ancienneté datait de moins de 5ans et comprise entre 5-10ans était respectivement 3 et 11 fois plus élevée par rapport à celle des témoins. En revanche, elle était 10 fois supérieure à celle des témoins chez les GPAO+ ayant présenté une durée d'évolution de la maladie dépassant 10ans.

Une première explication de ce résultat serait le fait qu'au cours du glaucome chronique, les mécanismes d'hypoxie et d'ischémie seraient activés en permanence, et se traduiraient donc par une élévation constante et chronique du taux de neuroglobine. Dans la littérature, il a été effectivement démontré qu'au cours du glaucome, l'ischémie-hypoxie déclenchait une surexpression de Ngb, laquelle traduirait une activation de la gliose des cellules visuelles par dysfonction des chaînes respiratoires mitochondriales [3, 28, 30, 124,130]. Par la suite, cette surexpression de Ngb jouerait plusieurs rôles. Pour certains auteurs, l'excès de Ngb va probablement augmenter l'apport d'O₂ au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale neuronale déjà défaillante [1-3, 28, 72,124-125,130].

En effet, Robert et *al* ont retrouvé surexpression de Ngf corrélée à une amélioration de l'oxygénation des cellules de la rétine, exposées à une ischémie aigue [63]. Pour d'autres cette surexpression permettrait plutôt de lutter contre la production d'espèces réactives oxygénées [1-3, 12, 36-40] ainsi que les phénomènes d'apoptose [3,37-38,41, 44,123]. Ceci nous fait dire qu'au cours du GPAO, la conjugaison de la chronicité et l'intensité des facteurs d'agression vont être probablement responsables de la lyse des cellules nerveuses, laquelle est à l'origine d'une libération importante de Ngf au niveau plasmatique. Partant de ce fait, nous pensons également que cette surexpression de Ngf *via* une induction chronique possible au cours du glaucome primitif participerait à l'amélioration et au rétablissement de l'homéostasie neuronale, notamment par l'oxygénation adéquate du nerf optique longuement exposé à l'ischémie-hypoxie. Ainsi, à partir de cette première explication, nous pensons que la Ngf devrait être considérée comme molécule neuroprotectrice et biomarqueur d'évolution du GPAO chez l'homme.

Cependant, étant donné le fait que nous n'ayons pas observé de relation linéaire entre la CmNgf et la durée d'évolution du glaucome (Des CmNgf plus basses ont été observées chez certains GPAO+ dont les durées d'évolution de la maladie dépassaient 10ans par rapport celles dont l'ancienneté de la maladie datait de moins de 10ans), plusieurs explications sont alors possibles. La première serait la taille de l'échantillon. En effet, les personnes dont les durées d'évolution du GPAO étaient supérieures à 10ans ne représentaient que 11% de l'effectif total des GPAO+, contre 20 et 67% pour celles dont l'ancienneté du GPAO était respectivement inférieure à 5 et comprise entre 5 et 10ans. La seconde serait le fait d'une destruction importante des fibres optiques chez cette population car, il a été décrit une relation entre l'expression de Ngf et l'évolution des lésions ischémiques au niveau du système nerveux. C'est-à-dire que le taux de Ngf serait inversement proportionnel à la durée et l'intensité de l'ischémie [19, 21, 23,26]. En effet, qu'il s'agisse de lésions aiguës des voies visuelles ou de l'encéphale, des taux élevés de Ngf, ainsi qu'une cinétique particulière auraient été observés [19, 21, 23,26]. Chez l'homme, Nnang et *al* avaient notamment retrouvé des taux plasmatiques de Ngf plus élevés durant les trois premiers jours en comparaison au 5^{ème} et 7^{ème} jour suivant la phase aigue d'AVCI chez les sujets victimes d'accident vasculaire cérébral ischémique [23]. De même, chez l'animal, Shang et *al* avaient noté une diminution des taux de Ngf selon la durée d'exposition à l'ischémie cérébrale, après occlusion des carotides chez des souris [19].

Toujours chez l'animal, Watanabe et *al* avaient trouvé quant à eux une baisse considérable des phénomènes de stress oxydant corrélés à un taux élevé de Ngb, avec un impact à court terme sur l'évolution du déficit moteur [38]. En d'autres termes, au cours de phénomènes d'ischémies prolongées et relativement intenses, donc en situation de nécrose ou de mort neuronale, on observerait plutôt une diminution du taux de Ngb. Par la suite, il est probable que cette baisse ait comme conséquence des lésions évolutives irréversibles probables, telles que celles observées au cours du GPAO [106]. Ainsi, malgré le fait qu'Hundahl et *al* aient démontré que la survie neuronale ne dépend pas essentiellement de la présence de Ngb en cas d'ischémie [132], la majorité des auteurs s'accordent à dire que cette protéine globulaire demeure à l'heure actuelle la seule qui possède des propriétés neuroprotectrices, tout particulièrement vis-à-vis du glaucome [1-3,13-15, 28,71].

II.3.2 Limites de l'étude

Le GPAO est une ischémie chronique de la tête du nerf optique dont, à ce jour les mécanismes physiopathologiques et les moyens de prise en charge demandent constamment à être maîtrisés [52, 104,112-115]. La neuroglobine est une protéine globulaire surexprimée au cours des phénomènes ischémiques et hypoxiques du système nerveux dont les propriétés, ainsi que les mécanismes d'action ne sont pas complètement connus [1-3,71]. L'objectif de ce travail était de rechercher l'existence d'une relation entre la concentration plasmatique de neuroglobine, l'ancienneté et la gravité du GPAO. Pour ce faire, nous avons réalisé une étude prospective et transversale incluant 128 yeux de patients glaucomateux connus ou de découverte récente, ainsi que 100 yeux de sujets sains (témoin). Cette étude a rencontré plusieurs contraintes. Il s'agissait notamment de l'indisponibilité, du refus de participation et surtout de l'absence de présentation de documents justifiant du diagnostic ou du suivi du GPAO de la part des participants. Toutes ces limites ont eu pour conséquences la baisse de la taille de l'échantillon. Cependant malgré ces limites, nos résultats montrent que la concentration de Ngb s'élève au niveau plasmatique en cas de GPAO. Cette augmentation dépend non seulement de la gravité, mais également de l'ancienneté de la maladie.

CONCLUSION

Ce travail avait pour but de déterminer la relation qui existe entre la concentration plasmatique de neuroglobine, l'ancienneté et la gravité du glaucome primitif à angle ouvert. Il en ressort que, le taux de Ngb s'élève au niveau plasmatique en cas de GPAO. Par ailleurs, cette augmentation dépend non seulement de la gravité mais également de l'ancienneté de cette affection. Par conséquent, notre étude montre l'implication de cette protéine dans les processus d'ischémie chronique du GPAO, suggérant à celle-ci un rôle neuroprotecteur, de biomarqueur diagnostique, de suivi, mais surtout pronostique pour cette neuropathie. Toutefois, au regard de la taille de notre échantillon, ces résultats demandent à être confirmés par la réalisation d'une étude à plus grande échelle.

REFERENCES

1. **Xie LK, Yan SH.** Brain globins in physiology and physiopathology. *Med Gas Res* 2016; 6 (3):154-63.
2. **Baez E, Echeverria V, Cabezas R, Ávila-Rodriguez M, Garcia-Segura LM, Barreto GE.** Protection by neuroglobin expression in brain pathologies. *Front Neurol* 2016; 7(146): 1-9.
3. **Ascenzi P, di Masi A, Leboffe L, Fiocchetti M, Nuzzo MT, Brunori M, Marino M.** Neuroglobin: From structure to function in health and disease. *Mol Aspects Med* 2016 ; 52:1-48.
4. **Reuss S, Saaler-Reinhardt S, Weich B.** Expression analysis of neuroglobine mRNA in rodent tissues. *Neuroscience* 2000; 115(3): 645-56.
5. **Pesce A, Bolognesi M, Bocedi A.** Neuroglobin and cytoglobin fresh blood for the vertebrate globin family. *EBMO reports* 2002; 3(12):1146-51.
6. **Ascenzi P, Bocedi A, Sanctis D.** Neuroglobin and cytoglobin tow new entries in the haemoglobin superfamily. *Biochem Mol Biol Educ* 2004; 32(5): 305-13.
7. **Burmester T, Weich B, Reinhard S, Hankeln T.** A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature* 2000; 407: 520-3.
8. **Dewilde S, Kiger L, Burmester T.** Biochemical characterization and ligand-binding propertie of neuroglobin, a novel member of the globin family. *J BiolChem* 2001; 276: 38949-55.
9. **Wystub S, Laufs T, Schmidt M, Burmester T, Maas U.** Localization of neuroglobin protein in the mouse brain. *Neurosci Lett* 2003; 346:114–6.
10. **Mammen PP, Shelton JM, Groetsch SC.** Neuroglobin a novel member of the globin family is expressed in focal regions of the brain. *JHistochem Cytochem* 2002; 50: 1591-8.
11. **Cutrupi S, Ferrero G, Reineri S, Cordero F, De Bortoli M.** Genomic lens on neuroglobin transcription. *IUBMB life* 2014; 66:46-51.
12. **Oliveira KC, da Conceição RR, Piedade GC, de Souza JS, Sato MA.** Thyroid hormone modulates neuroglobin and cytoglobin in rat brain. *Metab Brain Dis* 2015 30(6):1401–8.
13. **Yu Z, Liu N, Liu J .**Neuroglobin a novel target for endogenous neuroprotection against stroke and neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci* 2012; 13(6): 6995-7014.
14. **Schneuer M, Flachsbarth S, Czech-Damal NU, Folkow LP, Siebert U.** Neuroglobin of seals and whales: evidence for a divergent role in the diving brain. *Neuroscience* 2012; 223:35–44.
15. **Ragy M, Ali F, Ramzy MM.** Effect of Hemin on Brain alterations and neuroglobin expression in water immersion restraint stressed rats. *Scientifica* 2016: 1-8.

16. **Van Leuven W, Van Dam D, Moens L, De Deyn PP, Dewilde S.** A behavioural study of neuroglobin-overexpressing mice under normoxic and hypoxic conditions. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1834:1764–71.
17. **Ovono Abessolo F, Atsame Minkono P, Nnang Essone JF.** Neuroglobine et souffrance fœtale aigue : Y a-t-il une relation entre la neuroglobine et les marqueurs classiques de la souffrance fœtale aigue? Wroclaw (Pologne) : Presses Académiques Francophones ; 2016. 68p.
18. **Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA:** Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (26): 15306-11.
19. **Shang A, Zhou D, Wang L.** Increased neuroglobin levels in the cerebral cortex and serum after ischemia-reperfusion insults. *Brain Res* 2006; 1078(1):219-26.
20. **Jin K, Mao Y, Mao X, Xie L, Greenberg DA.** Neuroglobin expression in ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 557-9.
21. **Sun Y, Kunlin J, Peel A, Mao XO, Xie L.** Neuroglobin protects the brain from experimental stroke in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (6): 3497-500.
22. **Li SQ, Li WB, Zhang M, Wu YZ, Hu YY.** The role of neuroglobin in the neuroprotection of limb ischemic preconditioning in rats. *Mol Neurobiol* 2013; 47(1):197-208.
23. **Nnang Essone JF, Aubin Igombe S, Nzoghe Nguema P, Allognon C, Ovono Abessolo F.** Intérêt diagnostique et pronostique de la neuroglobine dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de l'adulte. [Abstract] *Ramur* 2016 ; 21(4) : 53.
24. **Purushothuman S, Stone J.** The reaction of cerebral cortex to a near by lesion: damage, survival, self-protection. *Brain Res* 2015; 1601:52–63.
25. **Zhao S, Yu Z, Zhao G, Xing C, Hayakawa K, Whalen MJ et al.** Neuroglobin-overexpression reduces traumatic brain lesion size in mice. *BMC Neurosci* 2012; 13:67.
26. **Shi SY, Feng XM, Li Y.** Expression of neuroglobin in ocular hypertension induced acute hypoxic-ischemic retinal injury in rats. *Int J Ophthalmol* 2011; 4(4): 393-5.
27. **Lechauve C, Augustin S, Roussel D.** Neuroglobin involvement in visual pathways through the optic nerve. *Biochem Biophys Acta* 2013; 1834:1772-8.
28. **Wei X, Yu Z, Cho KS.** Neuroglobin Is an Endogenous Neuroprotectant for Retinal Ganglion Cells against Glaucomatous Damage. *Am J Pathol* 2011; 179(6): 2788-97.
29. **Rajendram R, Gonzalez E, Rao NA.** Neuroglobin expression is increased in the retinal of human eyes with chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 46: 1313.
30. **Chan AS, Saraswathy S, Rehak M.** Neuroglobin protection in retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(2): 704-11.

31. **Ueki M, Saraswathy S, Rao NA.** Neuroglobin protects retinal neurons in ischemia/reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 2773.
32. **Haines B, Mao X, Xie L , Spusta S , Zeng X, Jin K et al.** Neuroglobin expression in neurogenesis . *Neuroscience Letters* 2013; 549 (9) : 3-6.
33. **Simon R.** Neuroglobin : Neuroprotection and neurogenesis. *Neuroscience Letters* 2013;549 (9): 1-2.
34. **Fiocchetti M , De Marinis E, Ascenzi P, Marino M.** Neuroglobin and neuronal cell survival *Biochim Biophys Acta* 2013; 1834(9):1744-9.
35. **Talwara S, Tyagi G.** Role of Level of Neuroglobin in understanding the disease progression of neurodegenerative diseases *International Journal of Science and Research (IJSR)* 2015; 4 (6):1639-0.
36. **Jayaraman T, Tejero J, Chen BB, Blood AB, Frizzell S.** 14-3-3 binding and phosphorylation of neuroglobin during hypoxia modulate six-to-five heme pocket coordination and rate of nitrite reduction to nitric oxide *J Biol Chem* 2011; 286 : 42679–89.
37. **Li W, Wu Y, Ren C, Lu Y, Gao Y, Zheng X.** The activity of recombinant human neuroglobin as an antioxidant and free radical scavenger. *Proteins* 2011; 79: 115–25.
38. **Watanabe S, Takahashi N, Uchida H, Wakasugi K.** Human neuroglobin functions as an oxidative stress-responsive sensor for neuroprotection. *JBiol Chem* 2012; 287: 30128–38.
39. **Liu J, Yu Z, Guo S, Lee S-R, Xing C.** Effects of neuroglobin overexpression on mitochondrial function and oxidative stress following hypoxia/reoxygenation in cultured neurons. *J Neurosci Res* 2009 ;87:164–70.
40. **Changxun Li R, Zhi Guo S, Kwan Lee S, Gozal D.** Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1874-82.
41. **Woo SK, Kwon MS, Geng Z, Chen Z, Ivanov A.** Sequential activation of hypoxia-inducible factor 1 and specificity protein 1 is required for hypoxia-induced transcriptional stimulation of Abcc8. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32:525–36.
42. **Fiocchetti M, Nuzzo MT, Totta P, Acconcia F, Ascenzi P, Marino M.** Neuroglobin, a pro-survival player in estrogen receptor α -positive cancer cells. *Cell Death and Disease* 2014; 5: e1449.
43. **Brittain T.** The Anti-apoptotic role of neuroglobin. *Cells* 2012; 1:1133-55.
44. **Raychaudhuri S, Skommer J, Henty K, Birch N, Brittain T.** Neuroglobin protects nerve cells from apoptosis by inhibiting the intrinsic pathway of cell death. *Apoptosis* 2010; 15:401–11.

45. **De Marinis E, Fiocchetti M, Acconcia F, Ascenzi P, Marino M.** Neuroglobin upregulation induced by 17 β -estradiol sequesters cytochrome *c* in the mitochondria preventing hydrogen peroxyde-induced apoptosis of neuroblastoma cells. *Cell Death Dis* 2013; 4: e508.
46. **Lan WB, Lin JH, Chen XW, Wu CY, Zhong GX, Zhang LQ et al.** Overexpressing neuroglobin improves functional recovery by inhibiting neuronal apoptosis after spinal cord injury. *Brain Res* 2014;1562 :100–8.
47. **Pesce A, Dewilde S, Nardini M.** Human brain neuroglobin structure reveals a distinct mode of controlling oxygen affinity. *Structure* 2003; 11: 1087-95.
48. **Haines B, Demaria M, Mao X.** Hypoxia-inducible Factor-1 and Neuroglobin Expression. *Neurosci Lett* 2012; 514(2): 137-40.
49. **American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel.** Preferred Practice Pattern[®] Guidelines. Primary open-angle glaucoma. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2010: www.aao.org/ppp. Site visité le 20/12/2016.
50. **Casson RJ, Chidlow G, Wood JP.** Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 341-9.
51. **Shields MB, Spaeth GL.** The glaucomatous process and the evolving definition of glaucoma. *J Glaucoma* 2012; 21: 141-3.
52. **Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA.** The pathophysiology and treatment of glaucoma. *JAMA* 2014; 311(18): 1901-11.
53. **Wang R, Halper-Stromberg E, Szymanski-Pierce M, Bassett SS, Avramopoulos D.** Genetic determinants of neuroglobine transcription. *Neurogenetics* 2014; 15: 65–75.
54. **Ascenzi P, Brunori M.** A molecule for all seasons: the heme. *JPP* 2016; 29: 1–16.
55. **Burmester T, Hankeln T.** Function and evolution of vertebrate globins. *Acta Physiol* 2014; 211: 501–14.
56. **Lechauve C, Jager M, Laguerre L, Kiger L, Correc G, Leroux C et al.** Neuroglobins, pivotal proteins associated with emerging neural systems and precursors of metazoan globin diversity. *J Biol Chem* 2013 288: 6957–67.
57. **Droge J, Pande A, Englander EW, Makalowski W.** Comparative genomics of neuroglobin reveals its early origins. *PLoS ONE* 2012; 7: e47972.
58. **Blank M, Burmester T.** Widespread occurrence of N-terminal acylation in animal globins and possible origin of respiratory globins from a membrane-bound ancestor. *Mol Biol Evol* 2012. 29: 3553–61.
59. **Hoogewijs D, Ebner B, Germani F, Hoffmann FG, Fabrizius A, Moens L et al.** Androglobin : a chimeric globin in metazoans that is preferentially expressed in Mammalian testes. *Mol Biol Evol* 2012; 29:1105–14.

60. **Guimaraes BG, Hamdane D, Lechauve C, Marden MC, Golinelli-Pimpaneau B.** The crystal structure of wild-type human brain neuroglobin reveals flexibility of the disulfide bond that regulates oxygen affinity. *Acta Crystallogr D Biol* 2014; 70: 1005–14.
61. **Nicolis S, Monzani E, Pezzella A, Ascenzi P, Sbardella D, Casella L.** Neuroglobin modification by reactive quinone species. *Chem Res Toxicol* 2013; 26:1821–31.
62. **De Marinis E, Marino M, Ascenzi P.** Neuroglobin, estrogens, and neuroprotection. *IUBMB Life* 2011; 63: 140–45.
63. **Roberts PA, Gaffney EA, Luthert PJ, Foss AJ, Byrne HM.** Retinal oxygen distribution and the role of neuroglobine. *J Math Biol* 2016; 73: 1–38.
64. **Hundahl CA, Fahrenkrug J, Luuk H, Hay-Schmidt A, Hannibal J.** Restricted expression of Neuroglobin in the mouse retina and colocalization with Melanopsin and Tyrosine Hydroxylase. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425:100–106.
65. **Vorasubin N, Hosokawa S, Hosokawa K, Ishiyama G, Ishiyama A, Lopez IA.** Neuroglobin immune reactivity in the human cochlea. *Brain Res* 2016; 1630: 56–63.
66. **Reuss S, Banica O, Elgurt M, Mitz S, Disque-Kaiser U, Riemann R et al.** Neuroglobin expression in the mammalian auditory system *Mol Neurobiol* 2016; 53:1461–77.
67. **Di Giulio C, Zara S, De Colli M, Ruffini R, Porzionato A, Macchi V et al.** Cytoglobin and neuroglobin in the human brain stem and carotid body. *Adv Exp Med Biol* 2013; 788: 59–64.
68. **Oleksiewicz U, Liloglou T, Field JK, Xinarianos G.** Cytoglobin: biochemical, functional and clinical perspective of the newest member of the globin family. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3869–83.
69. **Liu ZF, Zhang X, Qiao YX, Xu WQ, Ma CT, Gu HL et al.** Neuroglobin protects cardiomyocytes against apoptosis and cardiac hypertrophy induced by isoproterenol in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 5351–60.
70. **Aubin Igombe S.** Intérêt du dosage de la neuroglobine dans les accidents vasculaires cérébraux de l'adulte. [Thèse de doctorat en médecine]. Libreville; n° 810 .Université des sciences de la santé: 2014.
71. **Burmester T, Hankeln T.** What is function of neuroglobine? *J Exp Biol* 2009; 212: 1423-28.
72. **Cai B, Lin Y, Xue XH, Fang L, Wang N.** TAT-mediated delivery of neuroglobin protects against focal cerebral ischemia in mice. *Exp Neurol* 2011; 227 : 224-31.
73. **Schwindinger WF, Robishaw JD.** Heterotrimeric G-protein $\beta\gamma$ -dimers in growth and differentiation. *Oncogene* 2001; 20: 1653-60.
74. **Liu N, Yu Z, Xiang Z, Zhao S, Tjarnlund-Wolf A, Xing C et al.** Transcriptional regulation mechanisms of hypoxia induced neuroglobine gene expression. *Biochem J* 2012; 443: 153–64.

75. **Yu ZL, Qiu, S, Chen XC, Dai ZH, Huang YC, Li YN et al.** Neuroglobin a potential biological marker of retinal damage induced by LED light. *Neuroscience* 2014; 270:158–67.
76. **Yu Z, Xu J, Liu N, Wang Y, Li X, Pallast S et al.** Mitochondrial distribution of neuroglobin and its response to oxygen-glucose deprivation in primary-cultured mouse cortical neurons. *Neuroscience* 2012; 218:235–42.
77. **De Marinis E, Acaz-Fonseca E, Arevalo MA, Ascenzi P, Fiocchetti M, Marino M et al.** 17 β -Oestradiol anti-inflammatory effects in primary astrocytes require oestrogen receptor β -mediated neuroglobin up regulation. *J Neuroendocrinol* 2013; 25:260–70.
78. **Qiu XY, Chen XQ.** Neuroglobin – recent developments. *Biomol Concepts* 2014; 5:195–208.
79. **Fiocchetti M, Camilli G, Acconcia F, Leone S, Ascenzi P, Marino M.** ER β -dependent neuroglobin up-regulation impairs 17 β - estradiol-induced apoptosis in DLD-1 colon cancer cells upon oxidative stress injury. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;149:128–37.
80. **Qin H, Guo Y, Zhang C, Zhang L, Li M.** The expression of neuroglobin in astrocytoma. *Brain tumor Pathol* 2012; 29: 10-16.
81. **Emara M, Turner AR, Allalunis-Turner J.** Hypoxia differentially upregulates the expression of embryonic, fetal and adult hemoglobin in human glioblastoma cells. *Int J Oncol* 2014; 44:950-58.
82. **Raida Z, Hundahl CA, Nyendaard JR, Hay-Schmidt A.** Neuroglobin over expressing mice: Expression pattern and effect on brain ischemic infarct size. *PLoS ONE* 2013;8(10): e76565.
83. **Gao Y, Mengana Y, Cruz YR, Munoz A, Teste IS, Garcia JD et al.** Different expression patterns of Ngb and EPOR in the cerebral cortex and hippocampus revealed distinctive therapeutic effects of intranasal delivery of Neuro-EPO for ischemic insults to the gerbil brain. *J Histochem Cytochem* 2011; 59: 214–27.
84. **Fiocchetti M, Cipolletti M, Leone S, Ascenzi P, Marino M.** Neuroglobin overexpression induced by the 17 β -estradiol-estrogen receptor- α pathway reduces the sensitivity of MCF-7 breast cancer cell to paclitaxel. *IUBMB Life* 2016; 68, 645–651.
85. **Jin K, Mao XO, Xie L, John V, Greenberg DA.** Pharmacological induction of neuroglobin expression. *Pharmacology* 2011; 87:81–84.
86. **Jin K, Mao X, Xie L, Greenberg DA.** Interactions between vascular endothelial growth factor and neuroglobin. *Neurosci Lett* 2012; 519:47–50.
87. **Liu N, Yu Z, Li Y, Yuan J, Zhang J.** Transcriptional regulation of mouse neuroglobin gene by cyclic AMP responsive element binding protein (CREB) in N2a cells *Neurosci Lett* 2013; 534:333–37.

88. **Melgarejo-Gutierrez M, Acosta-Pena E, Venebra-Munoz A, Escobar C, Santiago-Garcia J, Garcia-Garcia F.** Sleep deprivation reduces neuroglobin immunoreactivity in the rat brain. *Neuroreport* 2013; 24:120–125.
89. **Terminology and guidelines for glaucoma.** 3^e édition. Savona, Italie, European Glaucoma Society, 2008.
90. **Shields MB, Spaeth GL.** The glaucomatous process and the evolving definition of glaucoma. *J Glaucoma* 2012; 21: 141-3.
91. **Casson RJ, Chidlow G, Wood JP.** Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 341-9.
92. **American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern[®] Guidelines.** Primary open-angle glaucoma. San Francisco, American Academy of Ophthalmology 2010. [En ligne]. Disponible sur l'URL : www.aao.org/ppp/ [visité le 20/05/2016].
93. **Organisation mondiale de la santé.** Prévention de la cécité et des déficiences visuelles. [En ligne]. Disponible sur l'URL: <http://www.who.int/blindness/> [consulté le 03-03-2017].
94. **Quigley HA, Broman AT.** The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-67.
95. **Cedrone C, Mancino R, Ricci F.** The 12-year incidence of glaucoma and glaucoma-related visual field loss in Italy: the Ponza Eye study. *J Glaucoma* 2012; 21: 1-6.
96. **Cheng JW, Cheng SW, Ma XY.** The prevalence of primary glaucoma in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma* 2013; 22: 301-306.
97. **Cook C, Foster P.** Epidemiology of glaucoma. what's new? *Can J Ophthalmol* 2012; 47: 223-26.
98. **Heijl A, Bengtsson B, Oskarsdottir SE.** Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma: results from the early manifest glaucoma trial screening. *Ophthalmology* 2013; 120: 1541-45.
99. **Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A.** Lifestyle and risk of developing open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 767-72.
100. **Mc Laren JW.** Measurement of aqueous humor flow. *Exp Eye Res* 2009; 88: 641-47.
101. **Toris CB, Camras CB, Yablonski ME.** Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *J Glaucoma.* 2002 ; 11: 253-58.
102. **Samuelson D, Streit A.** Microanatomy of the anterior uveoscleral outflow pathway in normal and primary open-angle glaucomatous dogs. *Vet Ophthalmol* 2012; 15: 47-53.
103. **Prata TS, Tavares IM, Mello PA.** Hypotensive effect of juxtasceral administration of anecortave acetate in different types of glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19: 488-92.

104. **Selem E, Renard JP.** Glaucome primitive à angle ouvert. Rapport SFO 2014.[En ligne]. Accessible à l'URL: www.em-consulte.com/sfo/2014 [Consulté le 16/09/2016].
105. **Afpel F.** Physiologie de l'écoulement de l'humeur aqueuse. Glaucome primitive à angle ouvert. Rapport SFO 2014.[En ligne]. Accessible à l'URL: www.em-consulte.com/sfo/2014 [Consulté le 16/09/2016].
106. **Denoyer A.** Physiopathologie de la neuropathie glaucomateuse. Glaucome primitive à angle ouvert. Rapport SFO 2014.[En ligne]. Accessible à l'URL: www.emconsulte.com/sfo/2014 [Consulté le 16/09/2016].
107. **Almasieh M, Wilson AM, Morquette B.** The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Ret Eye Res* 2012; 31: 1152-81.
108. **Gregory MS, Hackett CG, Abernathy EF.** Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma-associated retinal ganglion cell death. *PLoS ONE* 2011; 6: e17659.
109. **Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA.** Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res* 2011; 93: 133-40.
110. **Bailey IL, Lovie-Kitchin JE.** Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res* 2013; 90: 2-9.
111. **Zanlonghi X.** Acuité visuelle, sensibilité aux contrastes dans le cadre des pathologies rétiniennes. In: Cohen SY, Gaudric A (eds). *Techniques d'exploration de la rétine. Volume 1: Rétine.* Cachan, Médecine Sciences Publications 2012: 115-29.
112. **Anderson MF, Agius-Fernandez A, Kaye SB.** Comparison of the utility of Pascal dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry in routine clinical practice. *JGlaucoma* 2013; 22: 422-26.
113. **Kaushik S, Pandav SS, Banger A.** Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 840-49.
114. **Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM.** Rebound, applanation, and dynamic contour tonometry in pathologic corneas. *Cornea* 2013; 32: 313-18.
115. **Malihi M, Sit AJ.** Effect of head and body position on intraocular pressure. *Ophthalmology* 2012; 119: 987-91.
116. **Dai Y, Jonas JB, Huang H.** Microstructure of parapapillary atrophy: beta zone and gamma zone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2013-8.
117. **Kim KE, Jeoung JW, Kim DM, Ahn SJ, Park KH.** Long-term follow-up in preperimetric open-angle glaucoma: progression rates and associated factors. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:160-168.

118. **Nordmann J-P.** OCT & Nerf optique. Eds. Laboratoire Théa, Clermont-Ferrand Cedex-2(France) et Carl Zeiss Meditec SAS, Marly-le-Roi(France): Collection Librairie Médicale Théa ; 2013. p 84-85.
119. **Koh VT, Tham YC, Cheung CY.** Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5853-59.
120. **Delbarre M, El Chehab H, Francoz M, Zerrouk R, Marechal M.** Diagnostic use of macular layer analysis by SD-OCT in primary open angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2013. 36:723—31.
121. **Lachkar Y, Baron P, Berkani M.** Evaluation du glaucome chronique à angle ouvert par un score de gradation analyse préliminaire. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26 (2):137-41.
122. **Sounouvou I, Tchabi S, Monteiro S, Yehouessi L.** Thérapeutique du glaucome primitif à angle ouvert à Cotonou : à propos de 224 cas. *J Fr Ophtalmol* 2011; 35:100-105.
123. **Rajendram R, Rao NA.** Neuroglobin in normal retina and retina from eyes with advanced glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 663-66.
124. **Lee S, Van Bergen NJ, Kong GY, Chrysostomou V, Waugh HS, O'Neill EC et al.** Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies. *Exp Eye Res* 2011. 93:204–12.
125. **Lechauve C, Augustin S , Cwerman-Thibault H , Bouaita A, Forster V, Celier C et al.** Neuroglobin involvement in respiratory chain function and retinal ganglion cell integrity. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 2261–73.
126. **Lechauve C, Augustin S, Cwerman T, reboussin E, Roussel D.** Neuroglobin gene therapy prevents optic atrophy and preserves durably visual function in Harlequin mice. *The American society of gene and cell therapy* 2014; 22(6):1096-109.
127. **Elabscience®** [en ligne]. Disponible sur l'URL:
<http://www.elabscience.com//index.php/product/view/>.
128. **Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale.** Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains; Helsinki 2013 [En ligne]. Disponible sur l'URL: <http://www.wma.net/fr/> [consultée le 02/02/2017].
129. **Ferrer I, Gomez A, Carmona M, Huesa G, Porta S.** Neuronal hemoglobin is reduced in Alzheimer's disease, argyrophilic grain disease, Parkinson's disease, and dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers J Alzheimer Dis* 2011; 23: 537-50.
130. **Yu Z, Zhang Y, Liu N, Yuan J, Lin L, Zhuge Q.** Roles of neuroglobin binding to mitochondrial complex III subunit cytochrome c1 in oxygen-glucose deprivation-induced neurotoxicity in primary neurons. *Mol Neurobiol* 2015. 53:3249–57.

131. **Chauhan BC, Mikelber FS, Balaszi AG, LeBlanc RP, Lesk MR.** Canadian Glaucoma Study 2: risk factors, for progression of open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2008; 126: 1030-36.
132. **Hundahl CA, Luuk H, Ilmjarv S, Falktoft B, Raida Z.** Neuroglobin-deficiency exacerbates Hif1A and c-FOS response, but does not affect neuronal survival during severe hypoxia in vivo. PloS ONE 2011; 6: e 28160.

ANNEXES

Annexe 1: Questionnaire

EXISTET-IL UNE RELATION ENTRE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE NEUROGLOBINE, LA DUREE D'EVOLUTION ET LA GRAVITE DU GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVERT?

N° FICHE /___/

TELEPHONE N0/___/___/___/___/___/___/___/___/

1. PARAMETRES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Nom(s).....Prénom(s).....

Age/___/ (année) Sexe : /___/ (féminin = 1 masculin = 2)

Etablissement d'accueil : /___/ CHUA=1 CHUO=2 MV=3 CMIE=4 COLI=5 CB= 6 COA= 7

2. PARAMETRES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

ATCD familial de glaucome : /___/ (non = 1 oui = 2)

Témoin : oui = 1 /___/ Patient : oui = 2 /___/

Durée d'évolution du glaucome (année) : GPAO < 6 ans =(oui = 1) /___/ GPAO ≥ 6-10 ans ≤ = (oui = 2) /___/
GPAO >10 ans = (oui = 3) /___/

Acuité visuelle de loin : cocher OD /___/ OG /___/ Classe (1/10^{ème}) : <3 /10 = 1 /___/ ≥ 3-7/10 ≤ = 2 /___/ > 7/10 = 3 /___/

Pression intraoculaire corrigée (mmHg) OD /___/ OG /___/ classe : ≤ 10 = 1 /___/ > 10 - 20 ≤ = 2 /___/ > 20 - 30 ≤ = 3 /___/ > 30 = 5 /___/

Epaisseur centrale de la cornée OD /___/ OG /___/ < 527 µm = 1 /___/ ≥ 527-560 µm ≤ = 2 /___/ > 560 µm = 3 /___/

Rapport Cup/Disc vertical OD /___/ OG /___/ classe (1/10^{ème}) : ≤ 0,4 = 1 /___/ > 0,4-0,6 ≤ = 2 /___/ > 0,6 - 0,8 ≤ = 3 /___/ > 0,8 = 4 /___/

3. PARAMETRES PARACLINIQUES

Champ visuel OD /___/ OD /___/ Absence de déficit = 1 /___/ Déficit débutant = 2 /___/ Déficit modéré = 3 /___/ Déficit sévère = 4 /___/

Neuroglobine /___/ (ng/ml)

4. GRAVITE DU GPAO

Absence de GPAO = 0 /___/ GPAO+ débutant = 1 /___/ GPAO+ modéré = 2 /___/ GPAO+ sévère = 3 /___/

Annexe 2: Tono-pachymètre Canon TX-20P[®] de Haag-StreitDiagnosticsTM



Photo n° 1: Tono-pachymètre Canon TX-20P[®] de Haag-Streit DiagnosticsTM. (D'après Haag-Streit DiagnosticsTM)

Annexe 3: Automate Elisys UnoTM Human[®]



Photo n° 2: Automate ElisysUnoTM Human[®] (Photo de Nnang JF)

Annexe 4: Human[®] Ngb ELISA kitTM (N° E-EL-H1768)



Photo n°3: Human[®] Ngb ELISA kitTM (N°E-EL-H1768) (Photo de Nnang JF)

Résumé

Introduction : La neuroglobine (Ngb) est une protéine surexprimée en cas d'ischémique du système nerveux, comme dans le cas du glaucome primitif à angle ouvert (GPAO).

Objectif: Déterminer la relation entre, la concentration plasmatique de Ngb, la durée d'évolution et la gravité du GPAO.

Population et méthodes : L'étude a concerné 128 yeux glaucomateux (GPAO+) et 100 yeux sains (GPAO-). Le champ visuel a permis de classer les sujets GPAO+ en fonction de la gravité. La durée d'évolution (en années) et la concentration plasmatique de neuroglobine (CmNgb en ng/ml) ont été déterminées. La comparaison de la CmNgb des GPAO+ à celle des GPAO- et l'étude des relations entre CmNgb, gravité et ancienneté du GPAO ont été analysées. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5% ($p = 0,05$).

Résultats : Chez les témoins, la CmNgb était de $0,86 \pm 1,09$ ng/ml, contre $4,70 \pm 4,60$ ng/ml chez les GPAO+ ($p = 0,0000$). Elle était de $7,70 \pm 4,50$ ng/ml chez les GPAO+ sévères, contre $4,83 \pm 5,40$ ng/ml chez les modérés et $2,61 \pm 1,50$ ng/ml chez les débutants ($p = 0,000$). Lorsque l'ancienneté du GPAO était inférieure à 6 ans, la CmNgb était de $0,80 \pm 0,75$ ng/ml, contre $2,60 \pm 1,66$ ng/ml et $8,70 \pm 5,71$ ng/ml pour des durées comprises entre 6-10 ans et supérieures à 10 ans respectivement ($p = 0,000$).

Conclusion : La relation entre la CmNgb, la gravité et la durée d'évolution du GPAO suggérait que la Ngb était plus élevée chez les GPAO+, et ceci selon la gravité et l'ancienneté du GPAO. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour étudier la spécificité et la sensibilité de ce marqueur dans ce cas précis.

Mots clés : Neuroglobine-Glaucome-Evolution-Gravité