

## Glaucome et maladie de l'œil diabétique : neuroprotection et préservation de la vue

PAR NEERU GUPTA, MD, PHD, FRCSC, AND EFREM MANDELCORN, MD

Le glaucome et la rétinopathie diabétique sont des causes majeures de cécité irréversible dans le monde. Le traitement du glaucome implique la réduction de la pression intraoculaire par des moyens médicaux et chirurgicaux, tandis que les traitements de la rétinopathie diabétique sont en rapport avec la pathologie et la prolifération vasculaires au niveau de l'œil. La neuroprotection oculaire est un domaine d'étude et d'application évoluant rapidement, qui fait référence aux thérapies destinées à prévenir la mort des neurones rétiniens au niveau de l'œil, indépendamment de la lésion initiale. Des progrès majeurs récents dans notre compréhension du glaucome suggèrent que, en plus de l'œil, la maladie glaucomateuse s'étend aux centres cérébraux de la vision. En outre, les nouvelles stratégies neuroprotectrices visant à protéger les neurones au niveau de l'œil et du cerveau dans la maladie glaucomateuse pourraient être cruciales pour prévenir la progression de la maladie. Ces découvertes offrent un nouveau paradigme dans le traitement des maladies de l'œil et peuvent être extrêmement pertinentes dans le traitement de la rétinopathie diabétique pour prévenir la perte de la vision.

### Le glaucome

Le glaucome est la principale cause de cécité irréversible dans le monde et l'on prévoit qu'il affectera près de 80 millions de personnes d'ici 2020.<sup>1</sup> Il se caractérise par la mort des cellules ganglionnaires rétiniennes de l'œil. Comme il touche en premier la vision périphérique, la perte visuelle est lente, progressive et asymptomatique. Le glaucome peut être associé à une élévation de la pression intraoculaire. Les autres facteurs de risque comprennent l'âge, les antécédents familiaux, la race noire, le diabète et la pathologie vasculaire. Les traitements ont pour but de diminuer la pression intraoculaire ([*intraocular pressure*] IOP) grâce à des approches médicales et chirurgicales ; mais bien que cela aide à ralentir la perte visuelle, la maladie peut continuer à progresser en dépit des ces interventions. Il existe une recherche très active pour comprendre ce mécanisme et des données probantes récentes indiquent que le glaucome peut toucher plus que l'œil et affecter les voies de la vision au niveau du cerveau.<sup>2,3</sup> Les modifications de la papille observées par les cliniciens peuvent ne constituer qu'un aperçu de la lésion qui s'étend derrière l'œil aux voies visuelles centrales dans le cerveau (Figure 1).

Comprendre que la maladie peut diffuser de l'œil vers le cerveau dans le glaucome peut apporter des indices sur la façon dont elle progresse en dépit des stratégies destinées à diminuer l'IOP. Des stratégies neuroprotectrices additionnelles visant les cellules ganglionnaires rétiniennes ([*retinal ganglion cells*] RGCs), leurs axones et des cibles cérébrales pourraient aider à prévenir ou à ralentir la perte visuelle progressive associée au glaucome.<sup>4</sup>

### Connecter l'œil au cerveau

Les axones des RGCs quittent le globe oculaire et peuvent être suivis jusqu'à l'aire principale de la vision au niveau du cerveau – le noyau du corps genouillé latéral ([*lateral nucleus geniculate*] LGN). Quatre-vingt-dix pour cent des RGCs se terminent dans le LGN, une structure à 6 couches (Figure 2). Les neurones du LGN sont fonctionnellement et anatomiquement divisés en voies magnocellulaires, parvocellulaires et koniocellulaires :

- Les neurones magnocellulaires responsables de la perception du mouvement se trouvent dans les couches 1 et 2 du LGN



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



### Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)  
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE  
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

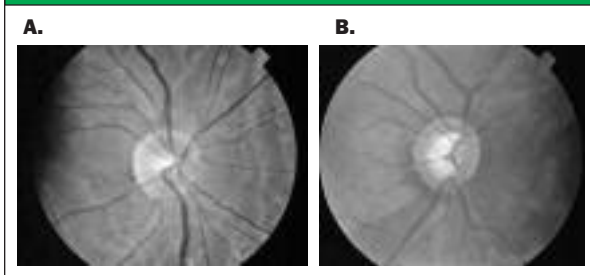
GILLIAN BOOTH, MD  
ALICE CHENG, MD  
PHILIP CONNELLY, PHD  
CHRISTINE DERZKO, MD  
RICHARD GILBERT, MD  
JEANNETTE GOGUEN, MD  
LOREN GROSSMAN, MD  
AMIR HANNA, MD  
SOPHIE JAMAL, MD  
DAVID JENKINS, MD, PHD  
ROBERT JOSSE, MD  
MARIA KRAW, MD  
TIM MURRAY, MD  
DOMINIC NG, PHD, MD  
JOEL RAY, MD  
WILLIAM SINGER, MD  
VLAD VUKSAN, PHD  
QINGHUA WANG, MD, PHD  
TOM WOLEVER, MD, PHD  
MINNA WOO, MD, PHD

### Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen  
Toronto (Ontario) M5C 2T2  
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

**Figure 1: A. Nerf optique normal ;  
B. Nerf optique glaucomateux**



- Les neurones parvocellulaires participent au traitement du rouge et du vert et sont situés dans les couches 3 à 6 du LGN
- Les neurones koniocellulaires responsables du traitement du bleu et du jaune sont pris en sandwich entre les couches principales du LGN.

### Que se passe-t-il dans le cerveau en cas de glaucome ?

Dans le modèle primate du glaucome, les modifications de la papille optique reproduisent celles observées dans le glaucome humain. Quand la pression est augmentée dans l'œil du primate, les fibres du nerf optique dégèrent tout comme dans le glaucome humain. Ces modifications comportent une démyélinisation et une atrophie des fibres optiques.<sup>5</sup> Au cours du glaucome, d'importantes modifications dégénératives surviennent aussi dans le LGN cérébral à la suite de l'élévation de l'IOP.<sup>6,9</sup> Il a été montré que la taille du LGN diminue, la disparition et l'atrophie des neurones affectent les couches magno- et parvocellulaires du LGN, et des modifications neurochimiques majeures ont été observées dans les neurones koniocellulaires. L'utilisation de techniques morphométriques en 3 dimensions a montré que les couches magno- et parvocellulaires sont amincies dans le glaucome expérimental du primate.<sup>6</sup> Les mesures réalisées au niveau de ces voies ont également mis en évidence une réduction de la taille des neurones, concordant avec les modifications histologiques observées.<sup>8</sup> La diminution de la taille des cellules peut cadrer avec ce que nous comprenons de la lésion glaucomateuse, car les scientifiques ont prouvé l'existence d'un lien entre taille cellulaire et fonction cellulaire.

Les neurones des 3 voies visuelles principales – à savoir les neurones magno-, parvo- et koniocellulaires – peuvent être affectés en cas de glaucome et propager le processus au cortex visuel. Comme on le soupçonnait, le cortex visuel subit des modifications métaboliques considérables en cas de glaucome.<sup>9</sup> Le cortex visuel normal prend la coloration à la cytochrome oxydase, un marqueur de l'activité métabolique, de façon homogène. Au contraire, dans le glaucome, des bandes alternées à dominance claire ou foncée sont visibles au niveau du cortex visuel, correspondant à la diminution de l'activité induite par l'œil glaucomateux. D'autres modifications neurochimiques ont également été décrites dans le cortex des primates atteints de glaucome.<sup>10</sup>

**Figure 2 : Corps genouillé latéral (LGN) du cerveau : première grande destination des cellules ganglionnaires rétiniennes (RGCs) de l'œil**



### Les modifications cérébrales du glaucome sont-elles transposables à la maladie humaine ?

Le LGN et le cortex visuel ont été étudiés *post mortem* chez un patient atteint de neuropathie optique glaucomateuse évoluée qui s'accompagnait d'une perte du champ visuel.<sup>11</sup> Comparée à des contrôles d'âge correspondant, la taille du nerf optique intracrânien juste en avant du chiasma optique était diminuée dans le cas *post mortem*. De plus, la taille globale du LGN était diminuée par rapport à celle d'un LGN normal et une atrophie des neurones du LGN était visible.<sup>11</sup> Dans le cortex visuel de ce glaucome de référence, l'amincissement de l'écorce corticale, par rapport à des contrôles d'âge correspondant, était évocateur des modifications corticales dégénératives au cours du glaucome et correspondait au défaut du champ visuel. L'étude de ce cas de glaucome humain avec perte modérée de la vision fait ainsi apparaître qu'une dégénérescence de la rétine et des structures visuelles intracrâniennes, y compris le LGN et le cortex visuel, peut aussi survenir.<sup>11-12</sup>

### Stratégies neuroprotectrices dans le glaucome

La dégénérescence neuronale dans le système visuel central observée au cours du glaucome peut impliquer plusieurs mécanismes, tels ceux qui sont évoqués dans d'autres pathologies neurologiques (par ex. maladies d'Alzheimer et de Parkinson). Ces mécanismes – qui comprennent la toxicité du glutamate, la déprivation du facteur de croissance neuronale [*nerve growth factor*], les lésions oxydatives, l'ischémie et l'auto-immunité – ont été mis en cause dans la mort cellulaire au cours de la maladie glaucomateuse.

Bloquer la toxicité du glutamate présente un intérêt stratégique considérable pour protéger les neurones contre les lésions de la maladie. Le glutamate est le plus abondant des neurotransmetteurs du cerveau. Des taux excessifs de glutamate peuvent entraîner une stimulation excessive des récepteurs neuronaux au glutamate, provoquant toxicité et mort cellulaire.

Le blocage de la stimulation excessive par le glutamate a été utilisé comme traitement de la maladie de

Parkinson pendant > 25 ans et, plus récemment, de la maladie d'Alzheimer. La mémantine est un inhibiteur du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)-canal perméable prescrit dans cette indication, avec une autorisation de la *Food & Drug Administration* (FDA) pour le traitement du déficit cognitif dans la maladie d'Alzheimer.<sup>13</sup> La mémantine a été proposée comme médicament neuroprotecteur candidat dans le glaucome. En bloquant le récepteur NMDA en présence d'un excès de glutamate, il est possible de protéger quelque peu les neurones de l'ampleur de l'agression.

Les effets de la mémantine ont été étudiés dans le système visuel central au cours du glaucome expérimental chez le primate. Un groupe atteint de glaucome a été traité par mémantine (4 mg/kg par jour) pendant 14 mois et comparé avec un groupe atteint de glaucome traité avec un excipient.<sup>14</sup> Les neurones visuels des couches magno- et parvocellulaires du groupe traité par la mémantine ont été préservés de l'atrophie, comme le montrent les mesures morphométriques en 3-D. Les mesures de la taille des neurones dans ces voies ont mis en évidence une augmentation de leur taille dans le groupe traité par la mémantine qui confirmait les observations histologiques. Ainsi, la mémantine a été capable de protéger les neurones du LGN de l'atrophie dans un modèle expérimental de primates atteints de glaucome.<sup>14</sup>

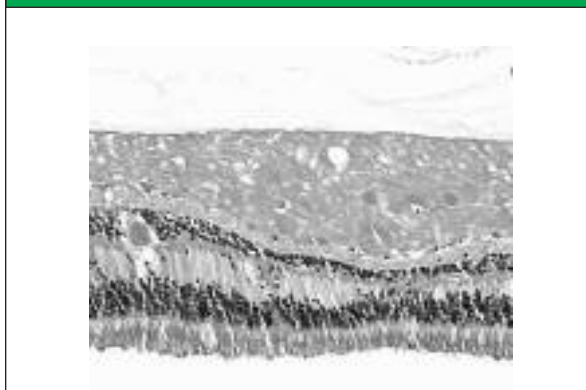
Un essai clinique multicentrique, randomisé, prospectif, en double insu destiné à évaluer le rôle protecteur de la mémantine chez des patients atteints de glaucome vient de s'achever et est en cours d'analyse.<sup>15</sup> Il sera intéressant de voir si la mémantine contribue à la protection contre la dégénérescence neuronale et la perte de vision chez les patients atteints de glaucome. Il s'agit d'un domaine de recherche en pleine activité et les leçons tirées des traitements neuroprotecteurs en cours d'étude dans les maladies comme le glaucome pourraient être très pertinentes pour la prévention de la cécité due à la maladie de l'œil diabétique.<sup>16</sup>

### Maladie de l'œil diabétique

La maladie de l'œil diabétique est la première cause de cécité en Amérique du Nord chez les patients de moins de 40 ans et la seconde cause de cécité en général. La rétinopathie diabétique ([*diabetic retinopathy*] DR) survient dans les diabètes de types I et II et est détectable chez au moins 50% des diabétiques de type I évoluant depuis 7 ans et chez 90% des patients ayant un diabète de type I depuis > 25 ans. Bien que le facteur de risque le plus important d'apparition d'une rétinopathie diabétique soit le mauvais contrôle glycémique, jusqu'à 25% des patients présentent encore des formes graves de rétinopathie diabétique requérant un traitement rétinien. La cécité frappe 5% de l'ensemble des diabétiques.<sup>17-19</sup>

Du point de vue de l'ophtalmologiste, la DR consiste en un ensemble de plusieurs anomalies rétinienne bien définies qui peut passer ou non d'une forme – la rétinopathie diabétique non proliférative (NPDR [*non*

**Figure 3 : Rétinopathie diabétique non proliférative**  
Les corps cytoïdes (segments focaux d'axones de cellules ganglionnaires hypertrophiées) manifestes sous la forme de nodules dysoriques sont des marqueurs cliniques de l'ischémie. On peut observer des exudats secs et quelques petites hémorragies rétinienne.

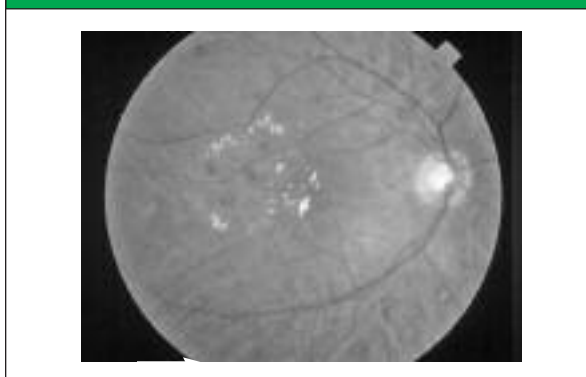


*proliferative diabetic retinopathy*] – à une forme plus évoluée, c'est-à-dire la rétinopathie diabétique proliférative (PDR [*proliferative diabetic retinopathy*]). La cécité peut survenir dans les deux formes.

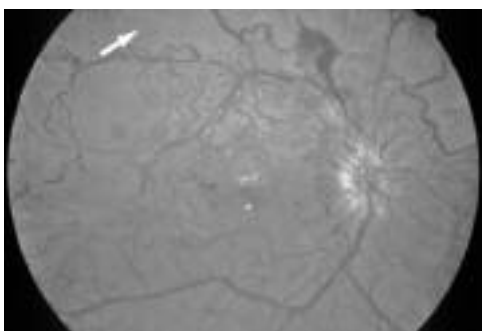
### Diagnostic de la rétinopathie diabétique

La modification pathologique la plus précoce au niveau de la rétine est la disparition des péricytes entourant les cellules endothéliales. Les membranes basales des capillaires s'épaississent, la synthèse protéique augmente dans la paroi des cellules endothéliales et les gradients de diffusion dans le lit capillaire rétinien deviennent dysfonctionnels. Les diabétiques peuvent aussi développer des anomalies érythrocytaires, comprenant une élévation du plasminogène et des macroglobulines, à l'origine d'une augmentation de l'agglutination et d'une mauvaise circulation capillaire. Cliniquement, ces modifications cellulaires se traduisent par des hémorragies intrarétiniennes, des exudats secs (lipoprotéines), et des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (IRMA [*intraretinal microvascular abnormalities*]), car les capil-

**Figure 4 : Rétinopathie diabétique non proliférative (NPDR) avec œdème maculaire**



**Figure 5 : Rétinopathie diabétique proliférative (PDR) avec néovascularisation**



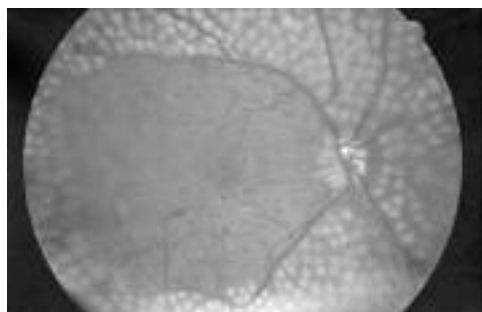
lares ne sont pas capables d'empêcher le sang et le plasma de s'échapper hors de l'espace intravasculaire (Figure 3). A la fin il y a une fuite de sang et de plasma dans l'espace extracellulaire rétinien. Quand cela se produit au centre de la rétine, appelé macula, les conditions d'un œdème maculaire diabétique cliniquement significatif (CSDME [*clinically significant diabetic macular edema*]) sont réunies (Figure 4). L'acuité visuelle diminue et c'est ce mécanisme qui peut mener à la cécité chez les patients atteints de NPDR.

Au fur et à mesure que l'atteinte rétinienne progresse, les zones où existent des capillaires endommagés subissent une mort cellulaire ou *faillite capillaire*, aboutissant à la non-perfusion et à l'ischémie de la rétine. Les cellules rétinienne répondent à l'ischémie par l'augmentation de l'expression du facteur de croissance endothélial (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]), dont l'expression est accrue à la fois par l'hypoxie et par l'hyperglycémie. Le VEGF possède 2 fonctions, l'angiogénèse et l'augmentation de la perméabilité de la barrière sang/rétine. De faibles taux de VEGF sont présents dans la rétine et

**Figure 6 : Rétinopathie diabétique proliférative**  
Des néo-vaisseaux forment une membrane fibrinovasculaire à la surface interne de la rétine. Il existe une dégénérescence microcystoïde focale des couches internes de la rétine.



**Figure 7 : Traitement laser d'une PDR**



le vitré à l'état normal; toutefois, l'augmentation de l'expression du VEGF dans des conditions d'hypoxie et d'hyperglycémie peut entraîner une angiogénèse anormale, connue sous le nom de « néovascularisation », et une augmentation marquée de la perméabilité vasculaire. Le diagnostic de PDR est confirmé quand la néovascularisation est détectée cliniquement (Figure 5). La progression de la PDR aboutit à l'hémorragie du vitré (Figure 6), au décollement de la rétine et/ou au glaucome néovascularisé, mécanismes pouvant aboutir à la cécité dans la PDR.

#### *Prise en charge de la rétinopathie diabétique*

Les options thérapeutiques dépendent du stade de la DR. Dans tous les cas, le contrôle de toutes les anomalies médicales, incluant la glycémie, la pression artérielle et les lipides, constitue la première étape.<sup>20</sup> En ce qui concerne l'intervention directe sur la rétine, les résultats d'un certain nombre d'essais de référence, randomisés et contrôlés, constituent la base pour un traitement standardisé fondé sur les preuves.

On sait depuis de nombreuses années que les diabétiques ayant une PDR non traitée ont au moins 50 % de risque de devenir aveugles dans les 5 ans s'ils restent sans traitement. Jusqu'au début des années 1970, de nombreuses approches thérapeutiques ont été proposées pour ce groupe de patients à haut risque, mais sans consensus général en faveur de l'efficacité ou non d'un quelconque traitement. C'est pourquoi diverses études ont été entreprises pour étudier les effets des différents traitements sur la DR. **Étude sur la Rétinopathie Diabétique (DRS [*Diabetic Retinopathy Study*])** : La DRS a été la première étude clinique prospective contrôlée, multicentrique et randomisée, organisée et financée par le *National Eye Institute* des *National Institutes of Health* en 1976. Dans cette étude, un œil de chaque patient atteint de PDR a été randomisé pour recevoir un protocole spécifique de traitement laser, tandis que l'œil controlatéral servait de contrôle. La DRS a mis en évidence une réduction de 50 % de la baisse visuelle sévère au niveau des yeux traités par laser par rapport aux contrôles. L'étude a également identifié les patients

atteints de PDR qui présentaient le risque le plus élevé de baisse visuelle sévère et les patients qui tiraient le bénéfice le plus important d'un traitement précoce par laser.<sup>21-23</sup> Ces résultats – à présent vieux de > 30 ans – constituent toujours le *Gold Standard* du traitement prophylactique pour les patients ayant une PDR (Figure 7).

**L'étude Traitement Précoce Rétinopathie Diabétique ([*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*] ETDRS)** a été un essai clinique multicentrique et randomisé portant sur des patients présentant un œdème maculaire diabétique cliniquement significatif (CSDME [*clinically-significant diabetic macular edema*]) associé à un risque élevé de baisse visuelle sévère. Elle a mis en évidence qu'un protocole spécifique de traitement laser, différent de celui utilisé chez les patients ayant une PDR, réduisait de 50 % le risque de baisse visuelle modérée (12 % de risque de baisse visuelle modérée pour les yeux traités versus 24 % pour les yeux non traités à 3 ans).<sup>24-26</sup> A ce jour ce protocole thérapeutique reste le *Gold Standard* du traitement du CSDME.

**L'Étude Vitrectomie dans la Rétinopathie Diabétique (DRVS [*Diabetic retinopathy Vitrectomy Study*]) :** Chez des patients atteints de PDR déjà aveugles du fait des complications de la néovascularisation rétinienne, la DRVS a démontré le bénéfice de la vitrectomie précoce pour les yeux présentant des hémorragies intra-vitréennes non résorbables ou une prolifération fibroblastique sévère.<sup>27</sup>

### Nouvelles approches

Les progrès récents dans notre compréhension du rôle des facteurs de croissance dans l'évolution de la maladie ont conduit à envisager un certain nombre d'approches nouvelles du traitement de la DR. Plusieurs de ces nouvelles thérapies sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques randomisés.

L'injection directe dans la cavité vitreuse de corticostéroïdes intra-oculaires peut prévenir ou diminuer le degré de rupture de la barrière sang/rétine, supprimer l'inflammation et réguler à la baisse la production de VEGF. Il a été montré que l'injection intra-vitréenne de triamcinolone, par exemple, améliore l'acuité visuelle et réduit l'œdème maculaire, bien que cet effet soit de courte durée et non dépourvu d'éventuels effets secondaires graves.<sup>28-29</sup> L'administration de stéroïdes au moyen de dispositifs permettant la libération intravitréenne soutenue de médicament (par ex. acetonide de fluocinolone [Retisert®] et dexaméthasone [Posurdex®]) est en cours d'évaluation.

Les médicaments ciblant directement le VEGF commencent à être largement utilisés en clinique dans le traitement de la DR et font aussi l'objet de nombreux essais cliniques. Ils comprennent le pegaptanib (Macugen®), le ranibizumab (Lucentis®) et

le bevacizumab (Avastin®). Le pegaptanib est un aptamer qui inhibe sélectivement l'isoforme 165 du VEGF, qui est l'isoforme le plus associé à la néovascularisation oculaire pathologique et à l'augmentation de la perméabilité vasculaire de la rétine. Au cours d'un essai prospectif, randomisé, multicentrique, contrôlé contre placebo sur des yeux atteints de CSDME, les patients ayant reçu du pegaptanib ont eu de meilleurs résultats visuels, avec des réductions de l'épaisseur de la rétine, et ont eu moins besoin d'un traitement additionnel par laser au cours des 36 semaines de l'étude.<sup>30-31</sup>

Le ranibizumab a été autorisé aux USA et ailleurs chez les patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge et fait actuellement l'objet d'une étude dans le traitement de la DR en raison de sa capacité à diminuer la néovascularisation rétinienne induite par le VEGF. Un composé proche, le bevacizumab a été autorisé par voie intraveineuse chez les patients atteints de cancer colique et est actuellement utilisé hors-indication en injection intravitréenne chez des patients sélectionnés atteints de DR en traitement de la CSDME, de la cécité due aux complications de la PDR et, dans certains cas, en traitement adjuvant pré-opératoire chez les patients subissant une vitrectomie pour une cécité due à une DR.

Un certain nombre de composés pharmacologiques plus récents sont en train d'être testés pour déterminer si l'utilisation d'un traitement médicamenteux interférant avec le signal cellulaire pour prévenir la régulation à la hausse de la production de VEGF pourrait apporter un bénéfice thérapeutique. On sait que l'élévation chronique de la glycémie cause l'augmentation des niveaux cellulaires de diacylglycérol et d'autres glycérides. Ceux-ci activent l'isoforme beta de la protéine kinase C (PKC), une enzyme intracellulaire qui, quand elle est activée, augmente la synthèse du VEGF. Dans certaines études cliniques, le mésylate de ruboxistaurine (Arxxant®), un puissant inhibiteur de la PKC, a apporté un grand bénéfice dans la DR. Il fait actuellement l'objet d'études de phase 3.<sup>32</sup> De nouvelles approches thérapeutiques de la rétinopathie diabétique continuent d'être développées grâce à l'amélioration de nos connaissances de la pathologie au niveau moléculaire.

### Conclusion

De nouveaux médicaments neuroprotecteurs pour cibler les neurones rétinien et leurs connexions et les protéger des lésions sont en bonne voie pour la prévention de la cécité due au glaucome. Cette approche pour prévenir et traiter les lésions de la rétine dans la maladie de l'œil diabétique – qui diffère des traitements à visée vasculaire – est un paradigme nouveau et prometteur.<sup>33</sup>

**Neeru Gupta, MD, PhD, FRCSC, est Professeur Associé d'Ophthalmologie et des Sciences de la Vision et de Biologie Clinique et Pathobiologie à l'Université de Toronto; directeur de l'Unité du Glaucome et de la Protection du Nerf, St Michael Hospital; Centre de Recherche Keenan de l'Institut de Connaissance Li Ka Shing du St. Michael Hospital.**

**Efrem Mandelcorn, MD, est Résident Senior; Département d'Ophthalmologie et des Sciences de la Vision, Université de Toronto.**

#### Références

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267.
2. Gupta N, Yücel YH. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:110-114.
3. Gupta N, Zhang Q, Kaufman PL, Weinreb RN, Yücel YH. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp Eye Res* 2007;84:176-184.
4. Gupta N, Yücel YH. Should we treat the brain in glaucoma? *Can J Ophthalmol* 2007;42:409-413.
5. Yücel YH, Gupta N, Kalichman MW, et al. Relationship of optic disc topography to optic nerve fiber number in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116:493-497.
6. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118:378-384.
7. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1370-1379.
8. Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Atrophy of relay neurons in magnocellular and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:3216-3222.
9. Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magnocellular, parvocellular, and koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:465-481.
10. Lam DY, Kaufman PL, Gabelt BT, To EC, Matsubara JA. Neurochemical correlates of cortical plasticity after unilateral elevated intraocular pressure in a primate model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2573-2581.
11. Gupta N, Ang LC, Noel de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90:674-678.
12. Gupta N, Yücel YH. Can we expect vision centers of the brain to be affected in glaucoma patients? *Surv Ophthalmol* (In Press, 2007).
13. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333-1341.
14. Yücel YH, Gupta N, Zhang Q, Mizisin AP, Kalichman MW, Weinreb RN. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 217-225.
15. Weinreb RN. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can J Ophthalmol* 2007;42:396-398.
16. Gupta N. Ocular neuroprotection: Knowledge gained in translation. Editorial, *Can J Ophthalmol* 2007;42:373-374.
17. Deckert T, Simonsen SE, Poulson JE. Prognosis of proliferative retinopathy in juvenile diabetics. *Diabetes* 1967;16:728-733.
18. Beetham WP. Visual prognosis of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1963;47:611-619.
19. Caird FI, Burditt AF, Draper GJ. Diabetic retinopathy: A further study of prognosis for vision. *Diabetes* 1968;17:121-123.
20. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
21. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Design, methods, and baseline results. DRS Report No. 6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21:149-209.
22. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81: 383-396.
23. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation of proliferative diabetic retinopathy: Clinical applications of DRS findings. DRS Report No. 8. *Ophthalmology* 1988;88:583-600.

24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No 2. *Ophthalmology* 1987;94:761-774.
25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline characteristics. ETDRS Report No 7. *Ophthalmology* 1991;98:741-756.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 1796-1806.
27. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-964.
28. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
29. Pollack JS. Intravitreal steroid injection study: Diabetic macular edema. Presented at the 22nd Retina Society Meeting, August 16-20, 2004.
30. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al., VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351: 2863-2865.
31. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(10):1747-1757.
32. Aiello LP, Davis MD, Milton RC, et al. Initial results of the protein kinase C beta inhibitor diabetic macular edema study (PKC-DMES). *Diabetologia* 2003; 46(suppl 2):A42.
33. Advances in Ocular Neuroprotection. *Can J Ophthalmol* 2007;42:373-454. <http://pubs.nrc-cnrc.gc.ca/cjo/cjo42-03.html>

#### Réunions scientifiques à venir

17 au 21 septembre 2007

#### 43<sup>e</sup> Réunion Annuelle de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Amsterdam, Pays-Bas

Renseignements : Secrétariat du Congrès  
Tél. : 49-211-75846-920  
Fax : 49-211-75846-925  
Site Web : [www.easd.org](http://www.easd.org)

24 au 27 octobre 2007

#### 11<sup>e</sup> Conférences Professionnelles Annuelles de la Canadian Diabetes Association/Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (CDA/CSEM)

Vancouver Convention and Exhibition Centre,  
Columbie Britannique

Renseignements : [www.diabetes.ca/conference](http://www.diabetes.ca/conference)

*Le Dr Neeru Gupta est l'investigateur principal de l'essai clinique sur la mémantine dans le glaucome et a servi de consultant pour Allergan Inc.*

*Le Dr Mandelcorn n'a pas de déclaration.*

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

*La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.*

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

**sanofi-aventis**