

Titre : Le trabéculum : structure, fonction et implications cliniques. Une revue de la littérature

Titre anglais : The trabecular meshwork: structure, function and clinical implications. A review of the literature.

J. Buffault ^a, A. Labbé ^{a b c d}, P. Hamard ^a, F. Brignole-Baudouin ^{d e}, C. Baudouin ^{a b c d}

^a

Ophthalmology Department, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, IHU FOReSIGHT, 28, rue de Charenton, 75012 Paris, France

^b

Ophthalmology Department, hôpital Ambroise-Paré, IHU FOReSIGHT, AP-HP, 9, avenue Charles-De-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^c

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 78000 Versailles, France

^d

Inserm, CNRS, Institut de la Vision, Sorbonne University, 17, rue Moreau, 75012 Paris, France

^e

Laboratory Department, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, IHU FOReSIGHT, 28, rue de Charenton, 75012 Paris, France

Résumé

Le glaucome est une neuropathie optique cécitante dont le principal facteur de risque est l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO). Le trabéculum, au niveau de l'angle iridocornéen, constitue la principale voie de drainage de l'humeur aqueuse (HA) hors de l'œil, et son dysfonctionnement est responsable d'une augmentation de la PIO. Le trabéculum est une structure tridimensionnelle fenêtrée complexe composée de cellules trabéculaires intriquées dans une organisation multicouche de matrice extracellulaire (MEC). L'objectif de cette revue de la littérature est de fournir un état des lieux de la connaissance sur le trabéculum et sa physiopathologie dans le glaucome. Ainsi, nous présenterons les bases anatomiques et cellulaires au centre de la régulation de la résistance à l'écoulement de l'HA, les mécanismes physiopathologiques d'altération trabéculaire impliqués dans les différents types de glaucomes, ainsi que les stratégies thérapeutiques existantes ou en développement ciblant le trabéculum.

Abstract

Glaucoma is a blinding optic neuropathy whose main risk factor is the increase of intraocular pressure (IOP). The trabecular meshwork (TM) is the main route of drainage of the aqueous humor out of the eye and its dysfunction is responsible for the elevation of IOP. The purpose of this review of the literature was to provide an overview of the knowledge on the trabeculum and its pathophysiology in glaucoma. Thus, we will present the main anatomical and cellular bases of the regulation of the resistance to the aqueous humor outflow, the pathophysiological mechanisms involved in the trabecular dysfunction in different types of

glaucoma, and the existing and future therapeutic strategies targeting the trabecular meshwork.

Mots clés : trabéculum ; glaucome ; pression intraoculaire ; hypertonie oculaire ; angle iridocornéen ; cellules trabéculaires ; humeur aqueuse ; glaucome primitif à angle ouvert ; glaucome secondaire ; glaucome cortico-induit ; glaucome pigmentaire ; glaucome pseudoexfoliatif ; traitement hypotonisant ; trabéculoplastie ; chirurgie du glaucome

Keywords : trabecular meshwork; glaucoma; intraocular pressure; ocular hypertonia; iridocorneal angle; trabecular meshwork cells; aqueous humor ; primary open angle glaucoma; secondary glaucoma; steroid-induced glaucoma; pigmentary glaucoma; pseudoexfoliative glaucoma; hypotonic treatment; trabeculoplasty; glaucoma surgery

Plan

Introduction

Structure et fonction

Anatomie

Cellules trabéculaires

Matrice extracellulaire

Evacuation de l'humeur aqueuse et régulation de la pression intraoculaire

La dégénérescence trabéculaire dans le glaucome

Le glaucome primitif à angle ouvert

Le glaucome par fermeture de l'angle

Le glaucome cortico-induit

Le glaucome pigmentaire

Le glaucome pseudoexfoliatif

Le glaucome secondaire aux uvéites

La toxicité trabéculaire des traitements antiglaucomateux

Le trabéculum comme cible thérapeutique

Médicamenteuse

Laser

Chirurgicale

Chirurgie filtrante

MIGS trabéculaire

Perspectives

Nouvelles techniques d'exploration

Trabéculo-protection

Thérapie cellulaire

Conclusion

Introduction

Le glaucome est une neuropathie optique cécitante qui affecte environ 70 millions de personnes à travers le monde [1]. Son principal facteur de risque est l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) [2]. Le trabéculum, au niveau de l'angle iridocornéen, constitue la principale voie de drainage de l'humeur aqueuse (HA) hors de l'œil. C'est une structure tridimensionnelle fenêtrée composée de cellules trabéculaires au sein de multicouches de matrice extracellulaire (MEC)[3]. Le trabéculum contrôle la PIO en régulant l'évacuation de l'HA de la chambre antérieure de l'œil vers le canal de Schlemm (CS) qui lui est adjacent, jusqu'aux canaux collecteurs des veines aqueuses puis vers le système veineux. Son dysfonctionnement est à l'origine de l'élévation de la PIO. L'objectif de cette revue de la littérature est de fournir un état des lieux de la connaissance de cette structure complexe qui joue un rôle clé dans la physiopathologie du glaucome.

Structure et fonction

Anatomie

Embryologiquement, le trabéculum dérive d'une origine mixte mésodermique et d'une vague de cellules mésenchymateuses issues de la crête neurale entre la 15^{ème} et la 20^{ème} semaine de développement [4,5].

C'est une structure en tamis qui a un rôle de filtre entre la chambre antérieure et le canal de Schlemm (CS), canal circulaire qui collecte l'HA et l'évacue vers les émonctoires extraoculaires (figure 1a).

Le trabéculum, qui passe en pont au-dessus du sulcus scléral, isolant ainsi le CS dans la gouttière sclérale, s'insère en avant à la cornée périphérique- au niveau de ligne de Schwalbe- tandis qu'en arrière, les lamelles trabéculaires sont connectées à la jonction entre le corps ciliaire, l'iris et l'éperon scléral.

On distingue deux parties fonctionnellement différentes: le trabéculum antérieur, ou non filtrant, qui n'est pas au contact du CS, et le trabéculum postérieur, ou filtrant, qui est au contact du CS [6].

Le trabéculum antérieur est une zone de transition entre l'anneau de Schwalbe et le trabéculum postérieur. Il est formé de 4 à 5 lamelles trabéculaires recouvertes de cellules trabéculaires. Au niveau de la zone de transition entre le trabéculum non filtrant et le trabéculum filtrant, on décrit en microscopie électronique des espaces organisés en petits canaux dont la signification est mal connue et qui pourraient servir au transport des fluides ou à l'accueil de cellules accessoires nécessaires à la régénération cellulaire.

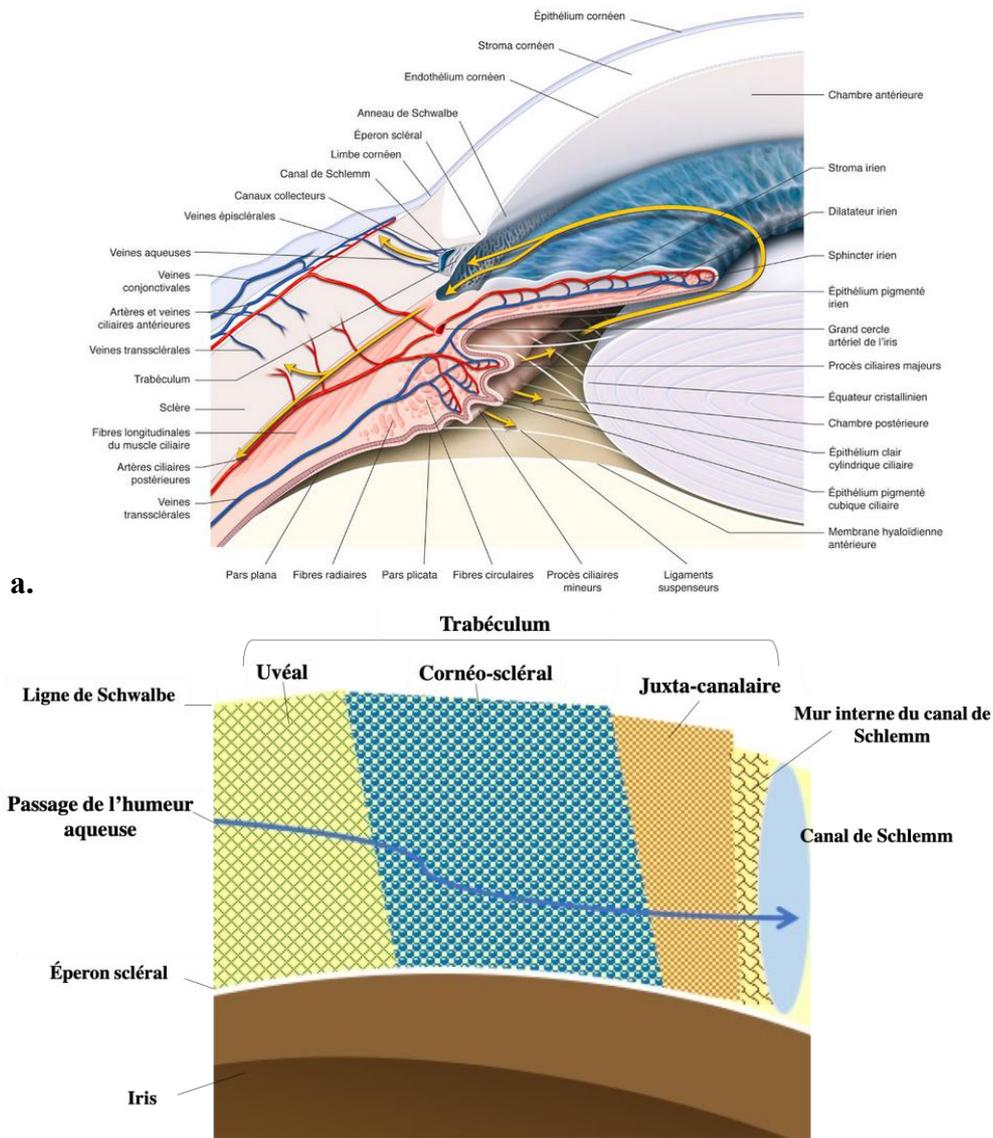
Le trabéculum postérieur est dit filtrant car il est en contact avec le CS. Il représente le filtre trabéculaire proprement dit. Il comprend trois régions anatomiquement distinctes qui sont, de dedans en dehors: le trabéculum uvéal, le trabéculum cornéoscléral, et le trabéculum juxtacanalair – ou trabéculum cribriforme- qui est en contact en dehors avec le CS [7,8] (figure 1b).

- Le trabéculum uvéal est en contact direct avec l'HA. Il s'organise en 2 à 4 couches de fins cordages ou lamelles qui s'épanouissent en s'entrecroisant de l'anneau de Schwalbe vers l'extrémité de l'éperon scléral, la bande ciliaire et même la racine de

l'iris. Ces lamelles sont composés de couches concentriques (fibres de collagène, fibres d'élastine, substance fondamentale) et sont recouverts de cellules trabéculaires reposant sur une membrane basale, la face apicale des cellules étant recouverte de glycosamioglycanes. L'entrecroisement des piliers ménage des orifices permettant l'écoulement de l'HA.

- Le trabéculum cornéoscléral, qui représente la majeure partie du trabéculum, est lui formé d'une superposition de lamelles conjonctives percées d'orifices, qui s'étendent et vont en nombre croissant de l'anneau de Schwalbe (de 3 à 4) à l'éperon scléral (une quinzaine) . Ces lamelles ont la même ultrastructure que celles du trabéculum uvéal et sont recouvertes d'une monocouche de cellules trabéculaires unies entre elles par des desmosomes et des jonctions communicantes. Les espaces interlamellaires deviennent plus étroits à proximité du trabéculum juxtacanalair mais ne constituent pas un obstacle à l'écoulement de l'HA.
- Le trabéculum juxtacanalair, qui est la portion la plus externe du trabéculum filtrant postérieur, est histologiquement différent des deux autres parties du trabéculum. Il est formé d'un tissu conjonctif lâche, sans stratification, et de 2 à 5 couches de cellules trabéculaires dispersées au sein de la matrice extracellulaire dense et disposées en réseau grâce à leurs expansions cytoplasmiques [3]. Sa partie externe correspond à l'endothélium du mur interne du CS [9]. Cet endothélium est d'épaisseur irrégulière du fait de la taille des noyaux cellulaires, de la présence de vacuoles géantes intracytoplasmiques et d'expansions cytoplasmiques en doigts de gant faisant saillie dans la lumière du canal. Les cellules endothéliales, séparées d'espaces de 15 à 20 nm, sont jointes par différents complexes jonctionnels. Des pores et vacuoles de 0,5 à 2 µm de diamètre réalisent des ouvertures dans la paroi interne du canal de Schlemm [10].

La porosité du trabéculum filtrant postérieur diminue de dedans en dehors [11], mais en conditions physiologiques, le trabéculum uvéal et cornéo scléral n'opposent pas de résistance à l'élimination de l'HA.



**Figure 1 : a. Représentation schématique de la circulation de l'HA dans le segment antérieur de l'œil. (Rapport SFO 2014 : Glaucome primitif à angle ouvert J-P Renard [10])
b. Schéma de l'organisation du trabéculum.**

Cellules trabéculaires

Les cellules trabéculaires sont des cellules particulières alliant des propriétés de cellules endothéliales, de myofibroblastes et de macrophages (figure 2). Elles sont responsables de la régulation de la résistance à l'écoulement de l'HA. Les propriétés des cellules trabéculaires diffèrent selon leur localisation au sein du trabéculum et sont résumées dans le tableau 1.

Phénotype	Localisation	Comportement cellulaire	Responsabilité
-----------	--------------	-------------------------	----------------

Endothélial Forme ronde à ovale, large corps cellulaire	Portion cornéosclérale et uvéale	Endothélium	Maintien de la perméabilité
			Neutralisation des espèces réactives de l'oxygène
		Macrophage	Filtre biologique/ phagocytose
Fibroblastique Forme allongée	Juxta canalaire	Fibroblaste	Renouvellement de la MEC/ Réparation tissulaire
		Cellule musculaire lisse	Contractilité
			Mécano transduction

Tableau 1 : Phénotypes et propriétés des cellules trabéculaires.

Fonctionnant comme des cellules d'un endothélium dans la portion cornéosclérale et uvéale, les cellules trabéculaires produisent de grandes quantités de substances antithrombotiques, telles que le sulfate d'héparine et l'activateur de plasminogène tissulaire (tPA)[12]. De même que les cellules endothéliales, les cellules trabéculaires de la portion interne semblent participer à la médiation de l'inflammation. L'hypothèse que ces cellules joueraient un rôle dans la présentation de l'antigène a été proposée dans les années 1990 lorsque des complexes majeurs d'histocompatibilités (CMH) de classe I et II ont été détectés sur des coupes congelées de trabéculum et sur des cellules trabéculaires en culture [13–16]. Plus récemment des études ont montré que ces cellules pouvaient sécréter un certain nombre de facteurs, tels que des enzymes et des cytokines qui modulent les fonctions des cellules trabéculaires et de la MEC. Shifera et al. ont rapporté que des cellules trabéculaires humaines en culture sécrètent des quantités importantes des cytokines chimiotactiques IL-8, CXCL6 et MCP1 en l'absence de toute stimulation [17]. La sécrétion de ces chimiokines augmentait sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL1 β . Ils ont également pu montrer que des monocytes, vraisemblablement sous l'influence de ces signaux chimiotactiques, circulaient à travers le trabéculum [18]. Les cellules trabéculaires ont aussi une activité semblable à celle des macrophages pour éliminer les débris cellulaires présents dans l'HA [19,20].

Conformément à leur rôle de contrôle de la résistance à l'élimination de l'HA, les cellules trabéculaires de la région juxtacanalair possèdent à la fois des propriétés fibroblastiques et contractiles. Leur phénotype est assez différent avec une morphologie en forme de fuseau. Elles sécrètent un certain nombre de protéines de la MEC (collagènes, fibronectine, élastine, fibrillines et protéoglycanes) et leurs enzymes de dégradation (métalloprotéases de la matrice (MMP-1, -2, -3, -9, -12, et -14)), afin de soutenir le remodelage continu de la MEC [21]. Elles sont contractiles, exprimant l'actine musculaire lisse et la myosine qui sont importantes dans la mécano-transduction [3]. De nombreux auteurs ont émis l'hypothèse que la région non filtrante du trabéculum, proche de la ligne de Schwalbe, servirait de niche pour les cellules souches (ou progénitrices) capables de se diviser et de recoloniser le réseau trabéculaire après une lésion [22,23].

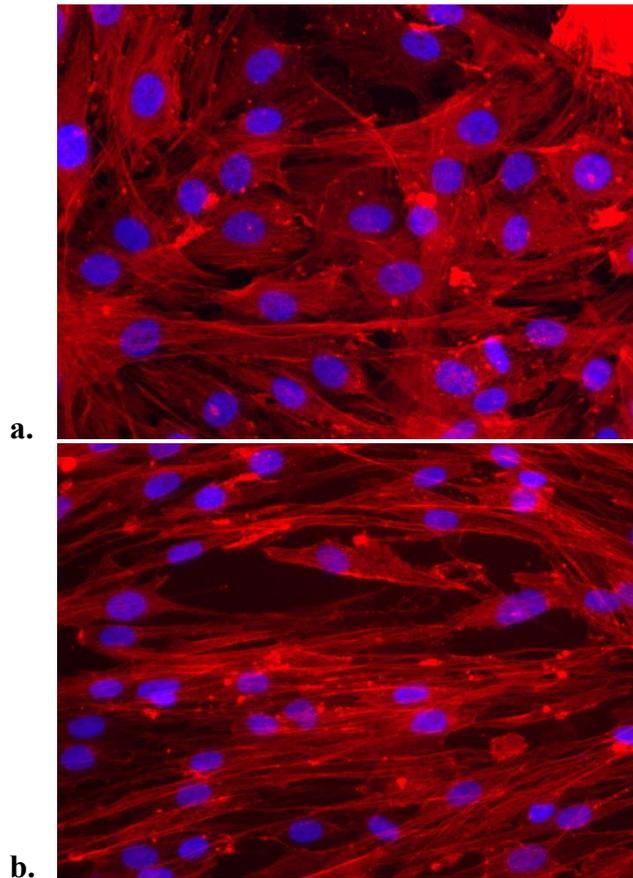


Figure 2: Cellules trabéculaires humaines. Le cytosquelette d'actine est marqué avec la phalloïdine (rouge) et le noyau au DAPI (bleu). **a.** morphologie étoilée **b.** Morphologie fusiforme (X200).

La matrice extracellulaire (MEC)

La MEC est faite de composants fibrillaires et d'une substance fondamentale amorphe composée de collagène, de hyaluronate, de glycosaminoglycanes et de protéoglycane [24]. Dans le trabéculum uvéal et cornéoscléral, des lamelles de tissu conjonctif sont recouvertes par des cellules trabéculaires.

Dans la région juxtacanaulaire, les cellules résident relativement librement et sont intégrées dans la MEC (figure 3) [25].

Le tissu juxtacanaulaire est constitué d'un réseau de fibres élastiques, le plexus cribriforme, qui s'étend entre le trabéculum cornéoscléral et la paroi interne du CS. Les fibres élastiques du plexus cribriforme sont constituées de fibres d'élastine et recouvertes d'un matériau de gaine contenant du collagène de type VI, de la laminine et de la fibronectine responsable de l'adhérence des cellules à leurs substrats [26]. Les fibres du plexus cribriforme sont reliées aux cellules endothéliales du CS par de fines fibrilles élastiques émergeant du matériau de la gaine [27].

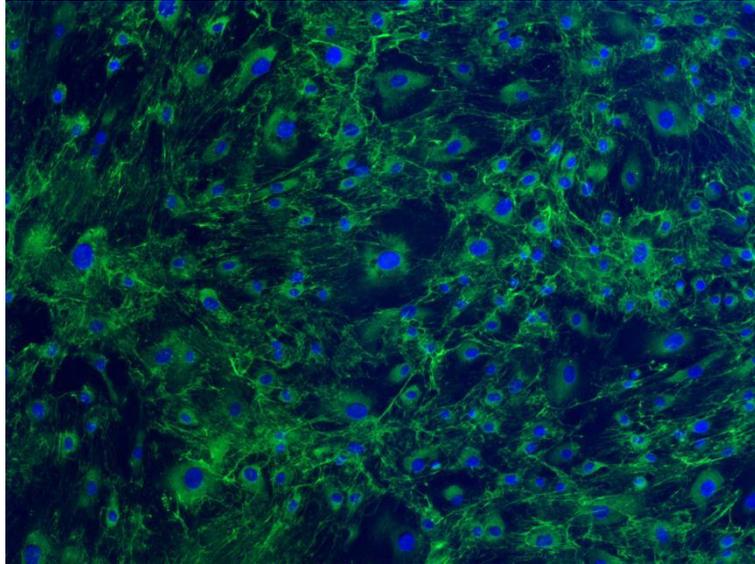


Figure 3 : Cellules trabéculaires humaines au sein de leur matrice extracellulaire (MEC). La MEC est marquée avec un anticorps anti-fibronectine (vert) et les noyaux sont colorés au DAPI (bleu) (grossissement X100).

Évacuation de l'HA et régulation de la PIO

L'HA est évacuée hors de l'œil par deux voies : la voie principale, trabéculaire, dite aussi conventionnelle (40-96% du drainage [28,29]) et la voie secondaire dite uvéosclérale. Au niveau de la voie d'écoulement trabéculaire, le trabéculum contrôle la PIO en régulant l'évacuation de l'HA de la chambre antérieure vers le CS qui lui est adjacent, jusqu'aux canaux collecteurs des veines aqueuses puis vers le système veineux (Figure 1). On peut l'imaginer comme un filtre biologique autonettoyant dont le maillage peut être plus ou moins serré en fonction de différents facteurs de régulation.

Chez l'homme, 75% de la résistance à la sortie de l'HA se font au niveau du trabéculum, en particulier au niveau de sa partie juxtacanalair, et 25% au niveau du CS [30].

La résistance est sous l'influence de deux systèmes contractiles, celui de la partie antérieure du muscle ciliaire via des extensions des tendons du muscle ciliaire qui traversent le trabéculum cribiforme et qui s'insèrent sur le mur du CS [31] et celui dû aux cellules contractiles de type myofibroblastique du trabéculum. Ainsi, la résistance est réduite par la contraction du muscle ciliaire ou par la relaxation des cellules contractiles dans les voies de sortie trabéculaires.

La régulation de la résistance se fait par un mécanisme de détection cellulaire d'étirement ou de déformation dans la région juxtacanalair du trabéculum [32]. Les cellules trabéculaires de cette région sécrètent en même temps les protéines de la MEC et des enzymes de dégradation afin de soutenir le remodelage de la MEC. Sous la dépendance de récepteurs cellulaires à la tension, des ajustements de la résistance ont donc lieu par modification du turnover de la MEC : sécrétion et/ou activation de protéinases, clivage de la matrice, digestion des fragments et biosynthèse de ses composants [27].

Les cellules trabéculaires possèdent aussi des propriétés d'adaptation comme des mécanismes d'adhésion de cellule à cellule, des interactions cellule-matrice, une contractilité cellulaire liée à son cytosquelette d'actine, et l'expression de canaux hydriques pour faciliter les changements rapides du volume cellulaire [32].

La dégénérescence trabéculaire dans le glaucome

Le glaucome primitif à angle ouvert

Dans le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), la résistance à l'évacuation de l'HA au niveau du trabéculum est anormalement élevée [33]. Des études ont montré que cette augmentation de la résistance était liée à un mécanisme de rigidification du trabéculum associant une sénescence et une apoptose des cellules trabéculaires au remodelage de la MEC [3,4,11,33,34]. Ces changements sont similaires aux altérations du trabéculum liées à l'âge mais semblent s'accélérer dans le glaucome [35]. Ainsi, Tektas *et al.* ont décrit une augmentation significative de l'épaisseur de la gaine des fibres élastiques par rapport à des trabéculums normaux de sujets du même âge. Celles-ci apparaissent en coupes transversales comme des « plaques » extracellulaires et ont donc été nommées « plaques dérivées de la gaine » [33]. Cette augmentation est due aux fibrilles et aux autres composants de la MEC qui adhèrent aux gaines des fibres élastiques et à leurs connexions avec l'endothélium de la paroi interne. Dans les yeux atteints de GPAO, il y a également une perte marquée de cellules trabéculaires qui entraîne par endroits la fusion et l'épaississement des lamelles trabéculaires [33].

Une étude en microscopie confocale de Hamard *et al.* a ainsi montré une diminution très significative de la densité cellulaire au sein de la membrane trabéculaire externe (MTE) retirée au décours d'une sclérectomie profonde non perforante (SPNP) chez des sujets glaucomateux par rapport aux témoins (figure 4). Cette perte cellulaire intéressait aussi bien le trabéculum juxtacanalair qu'une partie du trabéculum cornéoscléral adjacent [36].

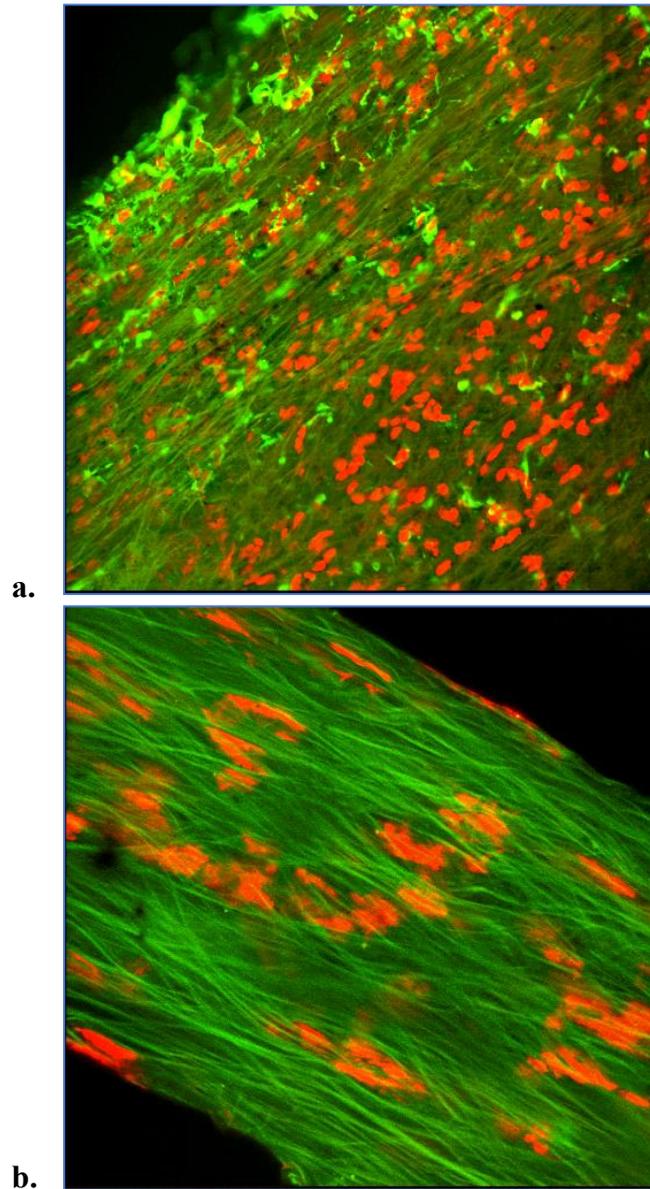


Figure 4 : a. Image de trabéculum normal en microscopie confocale : les noyaux sont colorés en rouge, l'élastine présente une légère autofluorescence verte permettant de visualiser la MEC et les cellules du trabéculum cribriforme ont un aspect dendritique et sont fortement fluorescentes après marquage avec un anticorps anti-vimentine.
b. Trabéculum glaucomateux en microscopie confocale : raréfaction majeure des cellules trabéculaires (rouge) et forte augmentation de la MEC (fibres vertes autofluorescentes) dans le trabéculum cornéoscléral.

Tamm *et al.* ont aussi décrit des changements au niveau des cellules du tissu conjonctif juxtacanalair qui acquièrent des caractéristiques contractiles (5, 6). On observe ainsi une augmentation et une réorganisation de leur cytosquelette actinique et de la MEC aboutissant à un raidissement du mur interne du CS [37].

Sous l'influence du *transforming growth factor* $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$), on assisterait également à des modifications du trabéculum lui-même. Le TGF- $\beta 2$ semble ainsi avoir un rôle significatif dans la genèse du GPAO. C'est une cytokine profibrotique connue pour être en plus grande concentration dans l'HA des patients atteints de glaucome [38]. Le trabéculum est une source endogène de TGF- $\beta 2$ [39,40]. Tripathi *et al.* ont pu montrer que le TGF- $\beta 2$ augmentait la PIO en induisant la synthèse par les cellules trabéculaires de certains composants matriciels non dégradables par les métalloprotéinases [41,42]. Ces effets sont médiés par l'induction de cascades de signalisation du TGF- $\beta 2$ conventionnelles (voies des Smad) ainsi que non-conventionnelles (voies des MAPK, et des Rho GTPases) [40]. Les voies de signalisation conventionnelles Smad comprennent des protéines de signalisation omniprésentes avec de nombreux effecteurs en aval impliqués entre autres dans la cicatrisation des plaies cornéennes ou le maintien du privilège immunitaire oculaire. L'isoforme Smad 3 est plus systématiquement liée à l'expression de médiateurs impliqués dans l'hypertension oculaire. Ceci implique qu'une inhibition ciblée de Smad3 serait une cible intéressante pour une thérapie contre le glaucome [40]. Une autre piste serait celle d'une modulation de Smad 7, un Smad inhibiteur qui fonctionne comme un antagoniste intracellulaire de la signalisation du TGF- β [43].

Le TGF- $\beta 2$ augmenterait aussi la rigidité cellulaire par la formation de *Cross-linked Actin Networks* (CLANs) *via* la voie Rho-GTPase (figure 5) [39]. Les CLANs sont des réarrangements du cytosquelette modifiant la forme et la rigidité des cellules et donc leur capacité à répondre à des signaux extérieurs. Les cellules des voies d'écoulement trabéculaires seraient donc stimulées par le TGF- $\beta 2$ pour acquérir un phénotype contractile accru, impliquant à la fois une augmentation du cytosquelette d'actine et de la MEC fibrillaire environnante.

Les *Bone morphogenic proteins* (BMP) sont une famille de facteurs de croissance impliqués dans la régulation de la MEC et donc dans la régulation de la résistance à l'évacuation de l'HA. Les voies de signalisation BMP et TGF- β opposent leurs rôles antifibrotiques et profibrotiques. Les BMP peuvent ainsi dégrader les dépôts de matrice induits par le TGF- $\beta 2$ [44]. Il a été montré que les antagonistes des BMP, *gremlin* et *noggin* étaient plus exprimés dans les cellules trabéculaires glaucomateuses et provoquaient une augmentation de la PIO dans des segments antérieurs perfusés [45–47]. *Gremlin* bloquerait aussi la répression de BMP4 sur la synthèse de fibronectine induite par le TGF- β [46,48]. La dérégulation de ce facteur, probablement sous l'effet de mutations ou de polymorphismes génétiquement induits pourrait donc expliquer la surexpression du TGF dans le glaucome primitif.

Le stress oxydant pourrait également jouer un rôle important dans la physiopathologie du glaucome. Une méta-analyse publiée en 2016 a ainsi rapporté que les marqueurs de stress oxydant étaient surexprimés dans le sérum et l'HA des patients glaucomateux [49]. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans le trabéculum est d'origine endogène (générées par les mitochondries) et exogène. Elle peut augmenter sous l'effet de l'âge, de l'inflammation, de l'exposition aux radiations lumineuses, infrarouges ou ultraviolettes, ou de certains toxiques. Une perturbation de l'équilibre pro-oxydant /

antioxydant dans l'HA provoque une augmentation de la production d'ERO à l'origine d'une altération du trabéculum [50]. Les ERO endommagent les protéines, les lipides et les molécules d'ADN; ces processus sont associés au vieillissement cellulaire, à l'inflammation chronique, à l'apoptose et à la mort cellulaire libérant des radicaux libres à l'origine d'un cercle vicieux. Au niveau du trabéculum on assiste à un arrêt de la croissance des cellules, à une altération de la perméabilité des cellules, à des réarrangements du cytosquelette des cellules trabéculaires affectant leur fonction et les interactions de celles-ci avec la MEC et à une accumulation de la MEC [50,51]. De façon intéressante, il a été montré que le TGF- β 2 provoquait une augmentation du stress oxydant dans les cellules trabéculaires humaines. Le pré-traitement des cellules trabéculaires avec des antioxydants ciblés sur les mitochondries (XJB-5-131 (10 μ M) ou MitoQ (10 nM)) atténuait les changements médiés par le TGF- β 2 dans l'activité transcriptionnelle dépendante de Smad, y compris des réductions marquées des fibres de stress et de l'expression des collagènes [52].

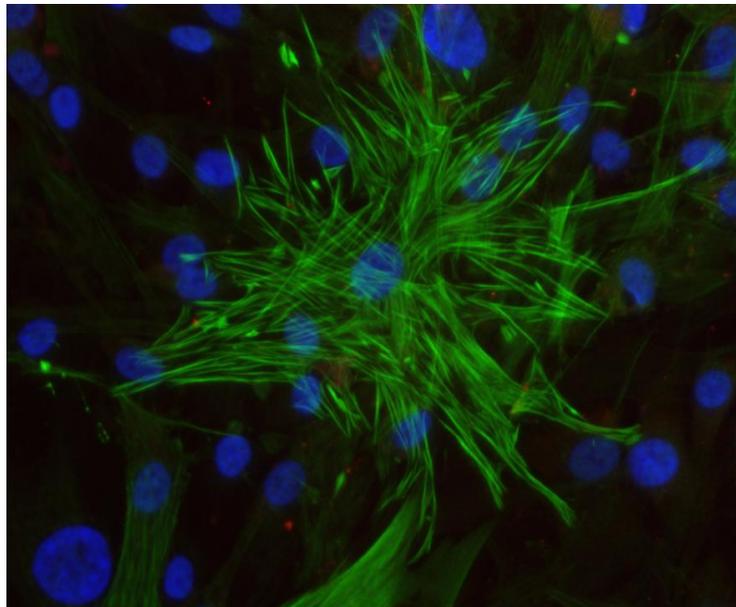


Figure 5 : *Cross-linked Actin Networks (CLANs)* au sein de cellules trabéculaires humaines. Réarrangement du cytosquelette avec interconnexion de fibres d'actine entraînant une modification de la forme et de la rigidité des cellules. Le cytosquelette d'actine est marqué avec un anticorps anti *alpha-smooth muscle actin* (vert) et le noyau au DAPI (bleu)(X20).

Le glaucome par fermeture de l'angle

Dans le glaucome par fermeture de l'angle, le mécanisme d'élévation de la PIO est expliqué par l'apposition de l'iris sur le trabéculum, ce qui bloque l'évacuation de l'HA. Cependant, dans certains cas, même après la levée du blocage trabéculaire, la PIO reste élevée. En gonioscopie, des synéchies antérieures périphériques ou des amas de pigments peuvent être observés au niveau trabéculaire.

Une étude histologique de Hamanaka *et al.* sur des échantillons de trabéculums de patients opérés de trabéculéctomie dans un contexte d'angle iridocornéen fermé a permis de révéler des dommages au niveau du CS et du trabéculum postérieur [53]. En effet, le contact persistant du trabéculum avec l'iris ou les synéchies antérieures périphériques en bloquant l'évacuation de l'HA provoquait une atteinte du CS et son occlusion. Au niveau de la partie postérieure du trabéculum, il a également été observé une perte en cellules trabéculaires, une altération de leur fonction mitochondriale avec un élargissement et une fusion des faisceaux trabéculaires [53,54]. Ces mécanismes permettent d'expliquer l'élévation persistante de la PIO même lorsque l'angle a été rouvert chez un patient avec ayant un glaucome chronique par fermeture de l'angle.

Le glaucome cortico-induit

La principale découverte dans le glaucome cortico-induit est une accumulation de collagène de type IV et de fibronectine dans la portion externe du trabéculum [55]. On trouve également une augmentation d'un matériel mixte associant des replis de membrane basale arrangés en empreinte digitale et de dépôts de fines fibrilles non-identifiées arrangées en bandes dans la région sous-endothéliale du CS [33]. Les glucocorticoïdes comme la dexaméthasone (DEX) sont connus pour modifier l'architecture du trabéculum en augmentant la rigidité des cellules trabéculaires. La matrice déposée par les cellules trabéculaires sous l'effet de la DEX serait environ 4 fois plus rigide, plus organisée et présenterait une expression élevée des protéines de la MEC généralement impliquées dans le glaucome (decorine, myociline et fibrilline) [56,57]. Des études biochimiques et génétiques ont suggéré que des altérations au niveau du trabéculum, de l'expression de la myociline, encore appelée protéine de réponse trabéculaire aux glucocorticoïdes (TIGR) pourraient jouer un rôle dans le développement du glaucome cortico-induit [58,59]. Il est intéressant de noter que l'expression de ce gène induite par une exposition aux corticoïdes aurait un effet pro-apoptotique [60,61]. Par conséquent, la capacité phagocytotique de la population cellulaire restante dans le trabéculum serait insuffisante pour un nettoyage efficace de l'HA, augmentant ainsi la résistance à l'évacuation de l'HA. Dans ce cas également, existerait donc un mécanisme mixte, à la fois mécanique et dégénératif pouvant expliquer que la PIO ne se normalise pas systématiquement à l'arrêt des corticoïdes en cas de glaucome cortico-induit.

Le glaucome pigmentaire

Le syndrome de dispersion pigmentaire (SDP) résulterait d'un contact mécanique entre les fibres zonulaires du cristallin et la partie postérieure de l'iris, responsable d'un relargage de pigments iriens dans l'œil [62]. Chez les patients qui présentent un SDP, l'encombrement progressif du trabéculum par les pigments iriens peut entraîner un dysfonctionnement de ce dernier et une élévation de la PIO. Ainsi, entre 25 et 50% des patients avec un SDP risqueraient de développer une hypertension oculaire [63].

Dans cette maladie, on constate au niveau du trabéculum une perte des cellules trabéculaires, plus importante que dans le GPAO, et probablement liée à la toxicité de la surcharge en

granules de pigments [33]. L'exposition des cellules trabéculaires aux pigments entraînerait aussi une réduction des capacités de phagocytose et de migration cellulaires, ainsi qu'une augmentation de la formation de fibres de stress et de la contraction cellulaire [64,65]. Du fait de son rôle dans la régulation du mouvement et de la forme des cellules, la voie de signalisation Rho-ROCK joue un rôle central dans la formation et la contraction des fibres de stress, l'adhésion cellulaire, la migration, la phagocytose et l'apoptose. Dans un modèle porcin de glaucome pigmentaire, l'utilisation d'un ROCK-inhibiteur diminuait ainsi la PIO et augmentait la phagocytose [66,67].

Le glaucome pseudoexfoliatif

Le syndrome pseudoexfoliatif correspond à des dépôts de matériel exfoliatif sur certains organes comme le cœur, les vaisseaux, les poumons ou les méninges mais aussi dans le segment antérieur de l'œil. Cette fibrillose dégénérative généralisée est multifactorielle. Ses facteurs de risque sont génétiques et environnementaux (âge, exposition aux ultraviolets) [68]. Le glaucome pseudoexfoliatif résulte de l'accumulation de matériel fibrillaire extracellulaire et de pigments dans le maillage trabéculaire et le CS conduisant à une augmentation de la PIO. Des analyses immunohistochimiques et en spectrométrie de masse ont révélé que ce matériel pseudoexfoliatif était un complexe protéique hautement glycosylé extrêmement résistant à la dégradation. Ce complexe protéique regroupe des protéines de la membrane basale, des fibres élastiques, du TGF- β , des métalloprotéinases, des protéines chaperonnes, des protéines du complément, de la lysyl-oxydase de type 1 (LOXL1) et de l'apolipoprotéine E (ApoE) [69].

Le glaucome secondaire aux uvéites

Chez les patients atteints d'uvéites, l'hypertonie constatée peut être due à l'uvéite elle-même ou être un effet secondaire de la corticothérapie locale. En effet, selon les études 45% à 62% des patients atteints d'uvéites sont répondeurs aux corticoïdes [70]. Il a été démontré que des niveaux élevés de protéines trabéculaires réduisaient l'écoulement trabéculaire. Les cellules inflammatoires, les radicaux libres, les enzymes sont également susceptibles de contribuer à l'élévation de la PIO [71]. Les principales étiologies des uvéites hypertensives sont l'hétérochromie de Fuchs, l'herpès, le syndrome de Posner-Schlossman et l'arthrite juvénile idiopathique. Tektas *et al.* ont analysé le trabéculum de patients atteints de glaucome uvéitique recueilli après trabéculéctomie [72]. Ils ont constaté qu'il y avait une augmentation de la MEC au niveau de trabéculum cribiforme et un épaississement des lamelles trabéculaires contribuant vraisemblablement aux élévations de la PIO. Chez les patients atteints de cyclite hétérochromique de Fuchs, la plupart des faisceaux trabéculaires étaient épaissis par un matériel fibrillaire déposé entre les cellules trabéculaires et les membranes basales. Sous l'endothélium de la paroi interne, il y avait une augmentation des "plaques" morphologiquement comparables à celles observées chez les patients atteints de GPAO. Le trabéculum de patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique montrait également des accumulations de "plaques" sur la paroi interne et un épaississement des faisceaux trabéculaires, mais ce dernier était dû à un épaississement de la membrane basale elle-même

avec des inclusions de collagène. Le trabéculum en cas d'herpès montre des replis de membrane basale entre les lamelles trabéculaires. La région sous-endothéliale montrait aussi une augmentation de plaques et de matériel fibrillaire. Par ailleurs, une fermeture secondaire de l'angle iridocornéen au cours d'une uvéite peut survenir par différents mécanismes: synéchies postérieures avec blocage pupillaire, synéchies antérieures périphériques, rotation vers l'avant du corps ciliaire [73]. Près de 11% des patients développent des synéchies antérieures périphériques (SAP) secondaires à l'inflammation [70]. Les facteurs de risques de développer des SAP sont : un angle iridocornéen étroit, l'usage des mydriatiques et la présence de synéchies postérieures. Le mécanisme sous-jacent serait une précipitation de cellules inflammatoires et de débris au niveau de l'angle iridocornéen entraînant la formation de ponts entre la périphérie de l'iris et la sclère, aboutissant à la constitution de synéchies.

La toxicité trabéculaire des traitements antiglaucomateux

Le glaucome étant une pathologie chronique, il est important de prendre en compte les conséquences de l'exposition aux collyres et à leurs conservateurs qui sont administrés au long cours chez les patients, en particulier, le chlorure de benzalkonium (BAC), qui est le conservateur le plus couramment utilisé dans les collyres antiglaucomateux multidoses, et qui a montré des effets toxiques, pro-oxydants et proinflammatoires au niveau de la surface oculaire mais aussi à l'intérieur de l'œil et notamment au niveau du trabéculum [74]. En effet, Brignole-Baudouin *et al.* ont démontré, chez le lapin, grâce à l'imagerie en spectrométrie de masse que le BAC pouvait pénétrer dans le trabéculum après des instillations oculaires répétées [75]. Baudouin *et al.* ont aussi montré que le BAC induisait une apoptose, un stress oxydant et l'expression de la chimiokine fractalkine. En outre, BAC participe au clivage de SDF1 (CXCL12) en une forme tronquée SDF-1(5-67); SDF1 a des effets protecteurs *via* son récepteur classique de type GPCR, le CXCR4 et sa forme tronquée serait responsable de mort cellulaire par l'intermédiaire d'un autre GPCR, le CXCR3.

Dans la même équipe, un effet pro-apoptotique du BAC avec une inhibition de Bcl2 a été également démontré sur des cellules trabéculaires humaines en culture [76–78].

Le BAC induit aussi un effet pro-inflammatoire avec une augmentation de l'expression des cytokines proinflammatoires interleukine-6 (IL-6) et IL-8 (CXCL8) dans un modèle de trabéculum en trois dimensions [79]. Ces travaux suggèrent donc que le BAC aggrave toutes les caractéristiques de la dégénérescence trabéculaire décrites dans le glaucome : apoptose des cellules trabéculaires, stress oxydant et induction de chimiokines inflammatoires.

Le trabéculum comme cible thérapeutique

La seule stratégie thérapeutique démontrée visant à ralentir la progression de la neuropathie glaucomateuse consiste aujourd'hui à réduire la PIO [80–82]. Elle s'appuie sur des moyens médicaux, physiques comme les lasers, ou chirurgicaux. Le trabéculum, comme lieu principal de résistance à l'élimination de l'HA, est donc largement impliqué dans les traitements du glaucome.

Stratégie médicamenteuse

Même si la dégénérescence trabéculaire semble être à l'origine de la maladie glaucomateuse, rares sont les traitements qui ont une action directement trabéculaire. Parmi les traitements médicaux du glaucome, les analogues des prostaglandines sont les traitements les plus utilisés, les plus efficaces et les mieux tolérés. Le mécanisme de l'action hypotonisante des prostaglandines est encore aujourd'hui imparfaitement compris. Il serait principalement dû à une augmentation de l'évacuation de l'HA par la voie uvéosclérale. Mais des résultats plus récents suggèreraient une action directe des prostaglandines sur le trabéculum avec un remodelage de la MEC trabéculaire [21,29,83]. Kalouche *et al.* ont ainsi montré que le latanoprost, un analogue de la prostaglandine F2 α , diminuait l'accumulation de collagène de la MEC trabéculaire mais favorisait un phénotype contractile de ses cellules. En revanche, le butaprost, un agoniste des récepteurs prostanoides EP2 atténuait à la fois la contraction des cellules trabéculaires et le dépôt de collagène, inhibant ainsi la transition myofibroblastique des cellules [84]. Le concept de traitements agissant directement sur le cytosquelette trabéculaire a ainsi vu le jour.

Les inhibiteurs des Rho-kinases (ROCK) constituent un exemple particulièrement intéressant puisqu'ils ciblent justement la voie profibrotique en cause dans la modification de la MEC trabéculaire. La voie de signalisation Rho/ROCK joue en effet un rôle important dans la modulation du cytosquelette des cellules et de la synthèse de la MEC [85]. La famille Rho comprend de petites protéines liant la guanosine triphosphate (GTP), qui régulent la forme, la motilité, la prolifération et l'apoptose des cellules dans tout le corps. Comme le montre le schéma de la figure 6, après la fixation du TGF- β 2 à son récepteur, Rho-GTP active ses molécules effectrices (Rho-kinase ROCK1 et 2). Les ROCK inhibent ainsi la phosphatase des chaînes légères de la myosine en phosphorylant la sous-unité de liaison à la myosine, induisant ainsi des modifications du cytosquelette de l'actine. Les ROCK activent les kinases LIM via la phosphorylation, ce qui stabilise l'actine filamenteuse et réduit la migration cellulaire. L'activation de cette voie entraîne une augmentation de la résistance à l'évacuation d'HA alors que son inhibition diminue la PIO [66,86]. Les inhibiteurs des Rho-kinases représentent une nouvelle stratégie thérapeutique dans le glaucome ciblant la voie de TGF- β en cause dans la modification de la MEC [87]. Un inhibiteur de ROCK, le Ripasudil a été approuvé par les autorités de santé japonaises pour le traitement du glaucome ou de l'hypertonie oculaire, en seconde intention après les antiglaucomateux de référence. La première étude publiée sur l'efficacité du Ripasudil montrent une efficacité modérée sur la PIO de $15,1 \pm 4,6$ mmHg avant traitement à $13,3 \pm 3,0$ mmHg à 24 mois ($p < 0,05$) [88]. Une autre molécule de la même famille, le Nétarsudil 0,02% (Rhopressa®, Aerie Pharmaceuticals, Inc., USA) a reçu l'autorisation de la FDA en décembre 2017 pour la baisse de la PIO chez les patients atteints de GCAO [89] et fin 2019 une AMM européenne. Dans trois essais de phase III de patients avec une PIO élevée, l'efficacité hypotensive oculaire du Nétarsudil 0,02% instillé une fois par jour répondait aux critères de non-infériorité par rapport au timolol 0,5% instillé deux fois par jour [90]. On peut toutefois déplorer des effets indésirables fréquents : blépharite, hyperhémie conjonctivale, hémorragies sous-conjonctivales, des opacités cornéennes de type *cornea verticillata* [88,91,92]. L'association d'un ROCK inhibiteur à une prostaglandine a été proposée et semble obtenir des résultats synergiques sur la baisse de la PIO avec des réductions de la PIO de 30% ou plus observées chez 59 à 65%

des sujets traités par l'association de nétarsudil et latanoprost, contre 29 à 37% des sujets traités par latanoprost seul et 21 à 29% des sujets traités par nétarsudil seul ($p < 0.0001$) [93,94].

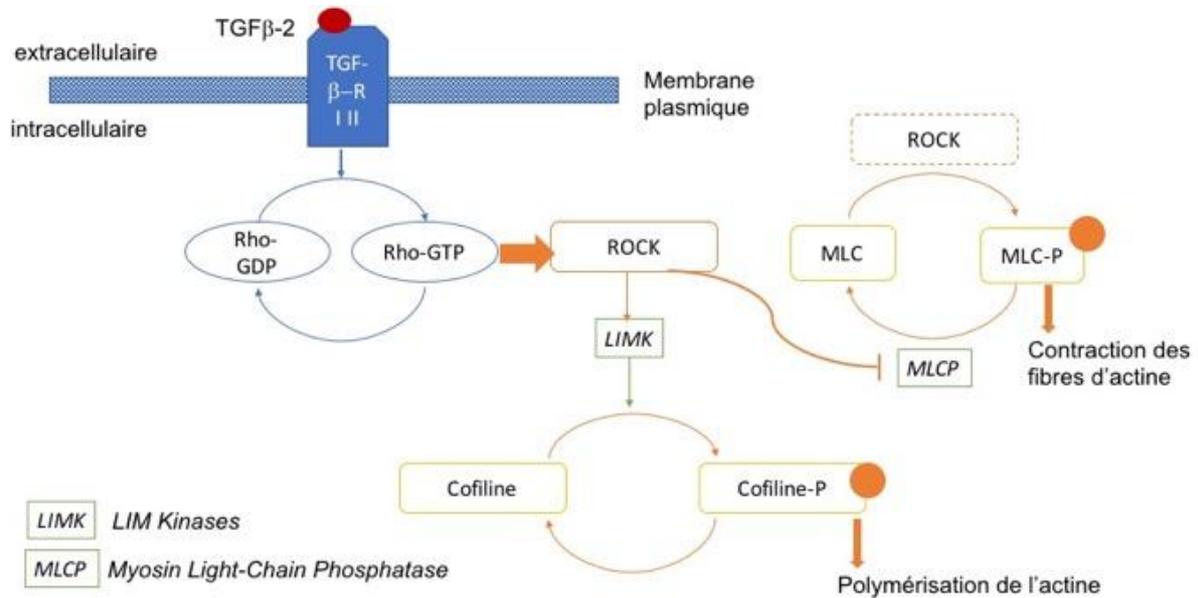


Figure 6 : Voie de signalisation des Rho-kinases. Le récepteur du TGF β activé (TRF- β RI-II) lie la guanosine triphosphate (GTP) à la protéine Rho. Rho-GTP active ses molécules effectrices, les ROCK (Rho-kinases ROCK1 et 2). Les ROCK inhibent la phosphatase des chaînes légères de la myosine (MLCP). La phosphorylation de la sous-unité de liaison à la myosine, induit des modifications du cytosquelette de l'actine. Les ROCK activent aussi les kinases LIM qui phosphorylent la cofiline ce qui stabilise l'actine.

Traitement au Laser

La trabéculoplastie sélective au laser (SLT), décrite par Latina et Park en 1995 [95], est réalisée avec un laser Nd : YAG à impulsions courtes doublé en fréquence (Q-switch). Elle a été qualifiée de « sélective » pour son ciblage des cellules trabéculaires pigmentées tout en laissant le réseau trabéculaire intact. L'augmentation de l'évacuation de l'HA hors de l'œil après une SLT peut être expliquée par plusieurs mécanismes, notamment la traction mécanique du maillage trabéculaire uvéoscléral et du CS, les mécanismes cellulaires qui stimulent la division cellulaire, et les mécanismes biochimiques qui altèrent les cytokines et stimulent les propriétés macrophagiques des cellules trabéculaires [96]. Une étude histologique sur des yeux ayant reçu un SLT ne montrait que des dommages mécaniques minimes [97]. L'effet d'abaissement de la pression intraoculaire (PIO) du SLT pourrait donc s'expliquer avant tout par des changements biochimiques et cellulaires, plutôt que par des effets mécaniques [98].

Traitement chirurgical

Étant donné que l'élévation de la PIO se produit à la suite d'une altération de l'écoulement de l'HA, les traitements chirurgicaux du glaucome visent à améliorer le drainage par les voies d'écoulement physiologiques existantes ou à détourner l'HA vers de nouvelles voies non physiologiques (telles que le drainage sous-conjonctival).

Chirurgies filtrantes

En France, les chirurgies du glaucome les plus pratiquées sont la trabéculéctomie [99] et la sclérectomie profonde non perforante (SPNP) [100]. Ce sont deux chirurgies filtrantes dont le principe est d'abaisser la PIO en créant une voie d'évacuation de l'HA à partir de la chambre antérieure de l'œil jusqu'à un espace sous-conjonctival nouvellement formé : la bulle de filtration (BF) en court-circuitant tout ou partie du trabéculum. La trabéculéctomie consiste au retrait en bloc de toute l'épaisseur du trabéculum. Elle permet une baisse de la PIO d'environ 46 à 51% à 2 ans selon les études [101–103]. La technique de SPNP a été mise au point pour minimiser les complications de la trabéculéctomie. Elle consiste au retrait sélectif de la membrane trabéculaire externe (trabéculum juxtacanaire et mur interne du CS) au niveau de laquelle se situe la majeure partie de l'élévation de la résistance à l'écoulement de l'HA. Cillino et al. [103] ont comparé la baisse de la PIO à un entre après trabéculéctomie ou SPNP, et retrouvaient une diminution de 51 % pour la trabéculéctomie et de 42,5% pour la SPNP. Les taux de complications telles que l'hypotonie (38,1 % vs 0%) et l'hypothalamie (33,3% vs 5,2%) étaient significativement moindres dans le groupe SPNP.

MIGS trabéculaires

Ces dernières années, les options de prise en charge chirurgicale du glaucome se sont multipliées, en particulier avec l'apparition des MIGS ou chirurgies mini-invasives du glaucome. Avec ces techniques, l'objectif de baisse de la PIO est plus modeste qu'avec une chirurgie filtrante classique mais avec moins de risque de complications et une récupération visuelle plus rapide. Ils sont le plus souvent associés à une chirurgie de la cataracte. Les MIGS utilisent différentes voies afin de favoriser l'écoulement de l'HA : trabéculaire, suprachoroïdienne ou sous-conjonctivale.

Les dispositifs trabéculaires ont pour objectif de rétablir la voie naturelle d'écoulement de l'HA de la chambre antérieure vers le CS. Ces procédures sont basées sur le fait que la portion juxtacanaire est le site de la plus grande résistance à l'écoulement de l'HA chez la plupart des patients atteints de glaucome à angle ouvert. Les MIGS trabéculaires augmentent l'évacuation trabéculaire par un ou plusieurs des quatre mécanismes suivants : 1. Bypass du trabéculum et mise en communication directe de la chambre antérieure et du CS par stent ; 2. Maintien de la lumière du CS ; 3. Dilatation des canaux collecteurs ; 4. Ouverture chirurgicale de la paroi interne du canal [104].

L'iStent® et l'iStent Inject (Glaukos Corp., San Clemente, CA) sont des stents trabéculaires qui agissent en shuntant localement le trabéculum pour aboutir dans le CS [105,106]. Une limite de cette approche réside dans le fait que le stent n'est pas nécessairement positionné près d'un des 25 à 30 canaux collecteurs du CS. De plus, certains canaux collecteurs peuvent être plus actifs que d'autres. L'Hydrus Microstent® (Inventis Inc., Irvine, CA) est un stent de 8mm de long qui est implanté dans la portion nasale du CS. Il agit en ouvrant le trabéculum mais aussi en l'étirant. Il maintient aussi la lumière du CS ouverte [107]. L'Excimer Laser

Trabeculotomy® (ELT) permet de réaliser des ouvertures dans toute l'épaisseur du trabéculum et du mur interne du CS afin de diminuer la résistance trabéculaire [104]. Le Kahook Dual Blade® (New World Medical Inc, Cucamonga, CA) consiste à inciser le trabéculum et le mur interne du CS pour ouvrir 90° de trabéculum [108]. Le Trabectome® (NeoMedix Corp., Tustin, CA) est une pièce à main qui permet de réaliser une trabéculotomie circonférentielle électrochirurgicale de 60 à 120° du trabéculum et de la paroi interne du CS [104]. La canaloplastie *ab interno* a pour but de dilater le CS en injectant du produit viscoélastique par le biais d'un micro-cathéter introduit *ab interno* par goniotomie. Il crée aussi des microperforation dans le trabéculum qui pourraient augmenter sa perméabilité [109]. La *Gonioscopy-assisted Transluminal Trabeculotomy* (GALT) prévoit d'insérer dans le CS le même cathéter illuminé utilisé pour la canaloplastie *ab interno* mais, une fois complété le tour du CS sur 360°, les deux extrémités du cathéter sont externalisées pour réaliser un trabéculotomie complète *ab interno* [110]. Le succès de ces MIGS trabéculaires peut également être limité par des cicatrices postopératoires sur le site du CS. Enfin, ces procédures réduisent la résistance juxtacanaulaire mais ne réduisent pas les sites distaux plus résistants à l'écoulement, comme une pression veineuse épisclérale élevée, qui peut être plus importante chez certains patients. Le résultat postopératoire de la PIO après ces procédures ne diminuera pas en dessous de la pression veineuse épisclérale. C'est la raison pour laquelle l'efficacité des techniques trabéculaires est généralement moindre que les techniques de filtration sous-conjonctivales qui créent une voie non physiologique pour l'écoulement de l'HA [111].

Perspectives

Nouvelles techniques d'exploration

En pratique clinique, l'examen du trabéculum repose sur la gonioscopie. Le trabéculum a un aspect translucide et est souvent d'aspect gris terne ou brun (figure 7a). La partie antérieure du réseau trabéculaire est généralement moins pigmentée et est considérée comme la partie non filtrante du réseau. La partie postérieure est plus importante en taille et recouvre le CS. Le réseau trabéculaire est pigmenté et peut accumuler des pigments avec l'âge et lors de maladies oculaires spécifiques telles que la dispersion pigmentaire et le syndrome pseudoexfoliatif. Les traumatismes, les uvéites et la chirurgie, y compris les lasers (iridotomie en particulier) sont également des causes de dépôts de pigments dans l'angle. La gonioscopie clinique permet de se rendre compte du degré d'ouverture de l'angle, de la quantité de pigmentation, et des caractéristiques anatomiques telles que les processus iriens. De nouvelles techniques d'exploration clinique du trabéculum se développent pour imager plus précisément cette structure clé. En effet, une meilleure résolution de l'ordre du micron aiderait à comprendre les changements provoqués par le vieillissement sur le trabéculum et permettrait d'évaluer les médicaments antiglaucomateux ciblant le trabéculum afin d'améliorer l'évaluation des résultats et les causes d'échec des chirurgies classiques ou mini-invasives du glaucome (MIGS). La tomographie par cohérence optique (OCT) du segment antérieur fournit certains détails mais ne représente qu'une approche encore grossière du trabéculum et du CS (figure 7b). L'OCT couplé à la gonioscopie offre une résolution supérieure à la goniophotographie et

permet aussi une meilleure exploration en profondeur [112,113]. Ainsi King *et al.* ont mis au point un système d'imagerie haute résolution basée sur un système d'optique adaptative à balayage laser ophtalmoscopique (AOSLO), conçu à l'origine pour l'imagerie rétinienne et couplé à une lentille gonioscopique. Celui-ci fournit une imagerie du trabéculum à l'échelle du micron *in vivo* chez l'homme. Les images obtenues montrent les faisceaux et les cellules endothéliales du trabéculum [114]. Le développement de cette technique pourrait permettre des mesures directes à l'échelle micrométrique *in vivo* des changements qui se produisent dans le maillage trabéculaire humain au cours du glaucome ainsi qu'après intervention thérapeutique.

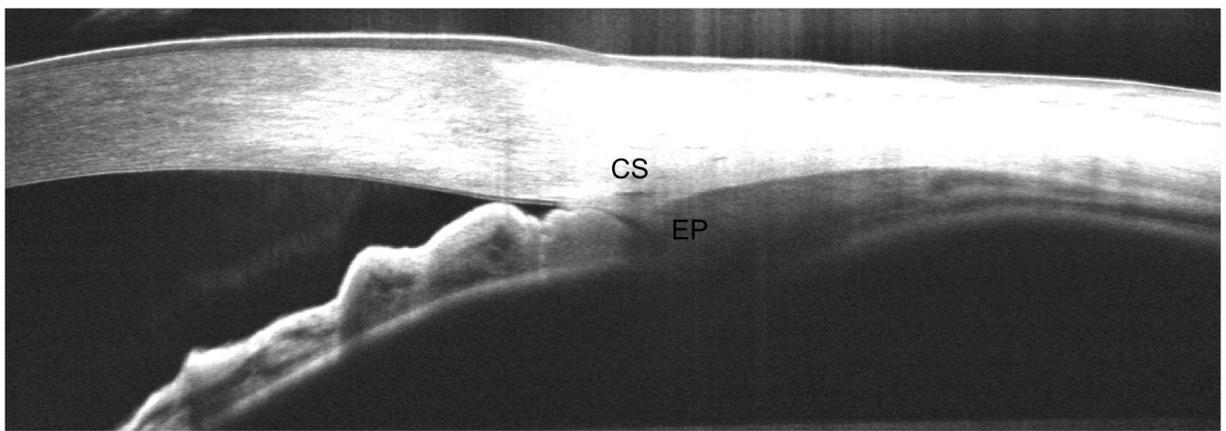
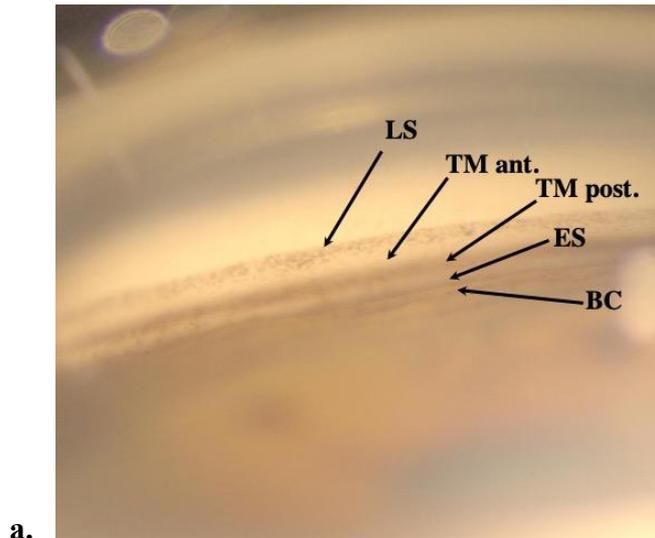


Figure 7 : a. Goniophotographie de l'angle iridocornéen. La partie antérieure du réseau trabéculaire (TM ant.) est généralement moins pigmentée, la partie postérieure (TM post.) est plus importante en taille et recouvre le canal de Schlemm. Les structures ne sont visibles que comme des bandes délimitées par la pigmentation et aucune structure anatomique fine n'est évidente. LS : ligne de Schwalbe ; ES : éperon scléral ; BC : bande ciliaire.

b. Visualisation de l'angle iridocornéen en OCT swept source de segment antérieur. CS : canal de Schlemm; ES : éperon scléral

Stratégie de trabéculoprotection

Le stress oxydant induit des dommages sur le trabéculum et entre en ligne de compte dans les mécanismes physiopathologiques à l'origine du glaucome [50]. La régulation de la balance oxydante / rédox constitue donc une piste thérapeutique comme trabéculoprotection pour prévenir le glaucome [52,115]. Kalouche *et al.* ont montré que l'activation des récepteurs prostanoïdes E de sous-type 2 (EP2) protégeait de l'apoptose induite par le stress du réticulum endoplasmique par le biais d'une régulation négative de p53 [116]. Une autre piste thérapeutique a été suggérée par Denoyer *et al.* [78] : le blocage de l'interaction entre la forme tronquée de CXCL12 (SDF1(5-67)) et CXCR3 à l'origine d'une induction d'apoptose des cellules trabéculaires. Le traitement par un antagoniste de CXCR3 dans un modèle de rat présentant une hypertonie oculaire réduisait la PIO. L'inhibition de cette voie pourrait constituer une approche thérapeutique innovante pour restaurer la fonction trabéculaire chez les patients atteints de GPAO.

Thérapie cellulaire

La diminution du nombre de cellules trabéculaires liée à l'âge et à la maladie, l'apoptose et la sénescence accélérées, sont associées à une résistance accrue à l'écoulement de l'HA et donc à une augmentation de la PIO [34]. En effet, les cellules trabéculaires grâce à leurs propriétés de phagocytose ont la capacité d'éliminer les débris obstruant potentiellement le filtre trabéculaire, tandis qu'elles ont un rôle dans la synthèse et la dégradation des éléments constitutifs de la MEC [3]. La réduction de la densité cellulaire trabéculaire affecte donc le renouvellement de la MEC et provoque l'accumulation de débris, d'où une augmentation de la résistance à l'écoulement dans les yeux glaucomateux. Théoriquement, la recolonisation du trabéculum à partir de cellules souches pourrait compenser la perte en cellules des yeux glaucomateux et permettre au trabéculum de retrouver sa fonctionnalité, réduisant ainsi la PIO [22,117].

Les thérapies cellulaires à partir de cellules souches pour la régénération du trabéculum fournissent des perspectives prometteuses de traitements. Les cellules souches trabéculaires sont localisées au niveau de la région d'insertion du trabéculum sur l'anneau de Schwalbe [118]. Elles peuvent être isolées par tri cellulaire, culture de clones ou de sphères. Les cellules souches trabéculaires sont multipotentes avec la capacité de coloniser la région trabéculaire et de se différencier en cellules trabéculaires *in vivo*. D'autres types de cellules souches, comme les cellules souches dérivées des adipocytes, les cellules souches mésenchymateuses et les cellules souches pluripotentes induites ont été découverts pour la différenciation et la régénération des cellules trabéculaires [23]. Roubeix *et al.* ont montré que, chez le rat, l'injection en chambre antérieure de cellules souches mésenchymateuses isolées de la moelle osseuse de fémurs, diminuait la PIO dans un modèle d'hypertonie oculaire par cautérisation des veines épisclérales, et démontrait un effet protecteur sur le trabéculum. On observait en effet une augmentation de la survie des cellules trabéculaires avec une activation de la voie anti-apoptotique AKt, une relaxation des cellules trabéculaires ainsi qu'une inhibition du phénotype profibrotique induit par le TGF- β 2 [119].

Une autre piste thérapeutique est celle du guidage des cellules souches pluripotentes induites (iPSC). Ding et al. ont ainsi réussi à obtenir des cellules iPSC avec un phénotype proche de celui des cellules trabéculaires humaines après les avoir mises en co-culture avec des cellules trabéculaires humaines [120]. La transplantation de ces cellules dans des segments antérieurs humains perfusés ou dans des modèles animaux stimulaient la prolifération des cellules trabéculaires endogènes [121] et restaurait l'évacuation de l'HA et donc abaissait la PIO [122]. Ce type de thérapie à base d'iPSC est une stratégie prometteuse pour réguler la PIO chez des patients atteints de glaucome [123].

Conclusion

Le trabéculum est une structure complexe au centre de la physiopathologie du glaucome. Une connaissance plus approfondie des mécanismes à l'origine de sa dégénérescence et une meilleure visualisation de ses modifications architecturales pourraient modifier la prise en charge médicale mais aussi chirurgicale du glaucome.

Bibliographie

- [1] Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081–90.
- [2] Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999;117:573–83.
- [3] Stamer WD, Clark AF. The many faces of the trabecular meshwork cell. *Exp Eye Res* 2017;158:112–23.
- [4] Vranka JA, Kelley MJ, Acott TS, Keller KE. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Exp Eye Res* 2015;133:112–25.
- [5] Cvekl A, Tamm ER. Anterior eye development and ocular mesenchyme. *Bioessays* 2004;26:374–86.
- [6] Lütjen-Drecoll E. Functional morphology of the trabecular meshwork in primate eyes. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:91–119.
- [7] Gong H, Tripathi RC, Tripathi BJ. Morphology of the aqueous outflow pathway. *Microsc Res Tech* 1996;33:336–67.
- [8] Buller C, Johnson D. Segmental variability of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3841–51.
- [9] Johnson DH, Johnson M. How does nonpenetrating glaucoma surgery work? Aqueous outflow resistance and glaucoma surgery. *J Glaucoma* 2001;10:55–67.
- [10] Renard J-P, Sellem E, Aptel F. Mécanismes de l'écoulement de l'HA. *Glaucome primitif à angle ouvert*. Elsevier Masson, 2014.
- [11] Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res* 2009;88:648–55.
- [12] Shuman MA, Polansky JR, Merkel C, Alvarado JA. Tissue plasminogen activator in cultured human trabecular meshwork cells. Predominance of enzyme over plasminogen activator inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:401–5.
- [13] Lynch MG, Peeler JS, Brown RH, Niederkorn JY. Expression of HLA class I and II antigens on cells of the human trabecular meshwork. *Ophthalmology* 1987;94:851–7.
- [14] Latina M, Flotte T, Crean E, Sherwood ME, Granstein RD. Immunohistochemical staining of the human anterior segment. Evidence that resident cells play a role in immunologic responses. *Arch Ophthalmol* 1988;106:95–9.
- [15] Coupland SE, Penfold P, Billson F, Hoffmann F. Immunohistochemistry study of the glaucomatous and normal human trabecular meshwork. *Ger J Ophthalmol* 1994;3:168–74.
- [16] Tripathi BJ, Tripathi RC, Wong P, Raja S. Expression of HLA by the human trabecular meshwork and corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1990;51:269–76.
- [17] Shifera AS, Trivedi S, Chau P, Bonnemaison LH, Iguchi R, Alvarado JA. Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2010;91:42–7.
- [18] Alvarado JA, Katz LJ, Trivedi S, Shifera AS. Monocyte modulation of aqueous outflow and recruitment to the trabecular meshwork following selective laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol* 2010;128:731–7.
- [19] Li X, Nagy JI, Li D, Acott TS, Kelley MJ. Gap junction connexin43 is a key element in mediating phagocytosis activity in human trabecular meshwork cells. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2020;12:25–31.
- [20] Peotter JL, Phillips J, Tong T, Dimeo K, Gonzalez JM, Peters DM. Involvement of Tiam1, RhoG and ELMO2/ILK in Rac1-mediated phagocytosis in human trabecular meshwork cells. *Exp Cell Res* 2016;347:301–11.
- [21] Weinreb RN, Robinson MR, Dibas M, Stamer WD. Matrix Metalloproteinases and

Glaucoma Treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020.

- [22] Yun H, Zhou Y, Wills A, Du Y. Stem Cells in the Trabecular Meshwork for Regulating Intraocular Pressure. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016;32:253–60.
- [23] Du Y, Roh DS, Mann MM, Funderburgh ML, Funderburgh JL, Schuman JS. Multipotent stem cells from trabecular meshwork become phagocytic TM cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1566–75.
- [24] Tamm ER, Braunger BM, Fuchshofer R. Chapter Eighteen - Intraocular Pressure and the Mechanisms Involved in Resistance of the Aqueous Humor Flow in the Trabecular Meshwork Outflow Pathways. In: Hejtmancik JF, Nickerson JM, editors. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, vol. 134, Academic Press; 2015, p. 301–14.
- [25] Knepper PA, Yue BY. Chapter 22 - Abnormal trabecular meshwork outflow. In: Levin LA, Albert DM, editors. *Ocular Disease*, Edinburgh: W.B. Saunders; 2010, p. 171–7.
- [26] Ueda J, Wentz-Hunter K, Yue BYJT. Distribution of myocilin and extracellular matrix components in the juxtacanalicular tissue of human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1068–76.
- [27] Keller KE, Aga M, Bradley JM, Kelley MJ, Acott TS. Extracellular matrix turnover and outflow resistance. *Exp Eye Res* 2009;88:676–82.
- [28] Fautsch MP, Johnson DH. Aqueous humor outflow: what do we know? Where will it lead us? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4181–7.
- [29] Winkler NS, Fautsch MP. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:102–9.
- [30] Grant WM. Further studies on facility of flow through the trabecular meshwork. *AMA Arch Ophthalmol* 1958;60:523–33.
- [31] Rohen JW, Futa R, Lütjen-Drecoll E. The fine structure of the cribriform meshwork in normal and glaucomatous eyes as seen in tangential sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:574–85.
- [32] Wang K, Read AT, Sulchek T, Ethier CR. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp Eye Res* 2017;158:3–12.
- [33] Tektas O-Y, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res* 2009;88:769–75.
- [34] Liton PB, Challa P, Stinnett S, Luna C, Epstein DL, Gonzalez P. Cellular senescence in the glaucomatous outflow pathway. *Exp Gerontol* 2005;40:745–8.
- [35] Liu B, McNally S, Kilpatrick JI, Jarvis SP, O'Brien CJ. Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2018;63:56–74.
- [36] Hamard P, Valtot F, Sourdille P, Bourles-Dagonet F, Baudouin C. Confocal microscopic examination of trabecular meshwork removed during ab externo trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1046–52.
- [37] Tian B, Gabelt BT, Geiger B, Kaufman PL. The role of the actomyosin system in regulating trabecular fluid outflow. *Exp Eye Res* 2009;88:713–7.
- [38] Prendes MA, Harris A, Wirostko BM, Gerber AL, Siesky B. The role of transforming growth factor β in glaucoma and the therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2013;97:680–6.
- [39] Webber HC, Bermudez JY, Sethi A, Clark AF, Mao W. Crosstalk between TGF β and Wnt signaling pathways in the human trabecular meshwork. *Exp Eye Res* 2016;148:97–102.
- [40] Pervan CL. Smad-independent TGF- β 2 signaling pathways in human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2017;158:137–45.
- [41] Tripathi RC. Pathologic anatomy in the outflow pathway of aqueous humour in chronic simple glaucoma. *Exp Eye Res* 1977;25 Suppl:403–7.
- [42] Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lütjen-Drecoll E. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering

- bleb development. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:199–207.
- [43] Fuchshofer R, Stephan DA, Russell P, Tamm ER. Gene expression profiling of TGFbeta2- and/or BMP7-treated trabecular meshwork cells: Identification of Smad7 as a critical inhibitor of TGF-beta2 signaling. *Exp Eye Res* 2009;88:1020–32.
- [44] Tovar-Vidales T, Fitzgerald AM, Clark AF. Human trabecular meshwork cells express BMP antagonist mRNAs and proteins. *Exp Eye Res* 2016;147:156–60.
- [45] Hernandez H, Millar JC, Curry SM, Clark AF, McDowell CM. BMP and Activin Membrane Bound Inhibitor Regulates the Extracellular Matrix in the Trabecular Meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:2154–66.
- [46] Wordinger RJ, Fleenor DL, Hellberg PE, Pang I-H, Tovar TO, Zode GS, et al. Effects of TGF-beta2, BMP-4, and gremlin in the trabecular meshwork: implications for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1191–200.
- [47] McDowell CM, Hernandez H, Mao W, Clark AF. Gremlin Induces Ocular Hypertension in Mice Through Smad3-Dependent Signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5485–92.
- [48] Mody AA, Wordinger RJ, Clark AF. Role of ID Proteins in BMP4 Inhibition of Profibrotic Effects of TGF-β2 in Human TM Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:849–59.
- [49] Benoist d’Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11:e0166915.
- [50] Zhao J, Wang S, Zhong W, Yang B, Sun L, Zheng Y. Oxidative stress in the trabecular meshwork (Review). *Int J Mol Med* 2016;38:995–1002.
- [51] Nita M, Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3164734.
- [52] Rao VR, Lautz JD, Kaja S, Foecking EM, Lukács E, Stubbs EB. Mitochondrial-Targeted Antioxidants Attenuate TGF-β2 Signaling in Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:3613–24.
- [53] Hamanaka T, Kasahara K, Takemura T. Histopathology of the trabecular meshwork and Schlemm’s canal in primary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8849–61.
- [54] Sihota R, Goyal A, Kaur J, Gupta V, Nag TC. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2012;60:183–8.
- [55] Tawara A, Tou N, Kubota T, Harada Y, Yokota K. Immunohistochemical evaluation of the extracellular matrix in trabecular meshwork in steroid-induced glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1021–8.
- [56] Clark AF, Brotchie D, Read AT, Hellberg P, English-Wright S, Pang I-H, et al. Dexamethasone alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network formation in human trabecular meshwork tissue. *Cell Motil Cytoskeleton* 2005;60:83–95.
- [57] Raghunathan VK, Morgan JT, Park SA, Weber D, Phinney BS, Murphy CJ, et al. Dexamethasone Stiffens Trabecular Meshwork, Trabecular Meshwork Cells, and Matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4447–59.
- [58] Polansky JR, Fauss DJ, Zimmerman CC. Regulation of TIGR/MYOC gene expression in human trabecular meshwork cells. *Eye (Lond)* 2000;14 (Pt 3B):503–14.
- [59] Filla MS, Liu X, Nguyen TD, Polansky JR, Brandt CR, Kaufman PL, et al. In Vitro Localization of TIGR/MYOC in Trabecular Meshwork Extracellular Matrix and Binding to Fibronectin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:151–61.

- [60] Sakai H, Shen X, Koga T, Park B-C, Noskina Y, Tibudan M, et al. Mitochondrial association of myocilin, product of a glaucoma gene, in human trabecular meshwork cells. *J Cell Physiol* 2007;213:775–84.
- [61] Yam GH-F, Gaplovska-Kysela K, Zuber C, Roth J. Aggregated myocilin induces russell bodies and causes apoptosis: implications for the pathogenesis of myocilin-caused primary open-angle glaucoma. *Am J Pathol* 2007;170:100–9.
- [62] Campbell DG. Pigmentary dispersion and glaucoma. A new theory. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1667–72.
- [63] Scott A, Kotecha A, Bunce C, Balidis M, Garway-Heath DF, Miller MH, et al. YAG laser peripheral iridotomy for the prevention of pigment dispersion glaucoma a prospective, randomized, controlled trial. *Ophthalmology* 2011;118:468–73.
- [64] Wang C, Dang Y, Loewen RT, Waxman S, Shah P, Xia X, et al. Impact of pigment dispersion on trabecular meshwork cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:1217–30.
- [65] Dang Y, Waxman S, Wang C, Loewen RT, Sun M, Loewen NA. A porcine ex vivo model of pigmentary glaucoma. *Sci Rep* 2018;8:5468.
- [66] Wang J, Liu X, Zhong Y. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review). *Int J Oncol* 2013;43:1357–67.
- [67] Dang Y, Wang C, Shah P, Waxman S, Loewen RT, Loewen NA. RKI-1447, a Rho kinase inhibitor, causes ocular hypotension, actin stress fiber disruption, and increased phagocytosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:101–9.
- [68] Schweitzer C. [Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma]. *J Fr Ophtalmol* 2018;41:78–90.
- [69] Challa P, Johnson WM. Composition of Exfoliation Material. *J Glaucoma* 2018;27 Suppl 1:S29–31.
- [70] Sharon Y, Friling R, Luski M, Campoverde BQ, Amer R, Kramer M. Uveitic Glaucoma: Long-term Clinical Outcome and Risk Factors for Progression. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25:740–7.
- [71] Baneke AJ, Lim KS, Stanford M. The Pathogenesis of Raised Intraocular Pressure in Uveitis. *Current Eye Research* 2016;41:137–49.
- [72] Tektas O-Y, Heinz C, Heiligenhaus A, Hammer CM, Luetjen-Drecoll E. Morphological changes of trabeculectomy specimens in different kinds of uveitic glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36:442–8.
- [73] Souissi K, Afrit MAE, Trojet S, Kraiem A. Étiopathogénie des modifications de la pression intraoculaire au cours des uvéites. /data/revues/01815512/00290004/456/ 2008.
- [74] Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556–63.
- [75] Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G, Liang H, Both J-P, Brunelle A, et al. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS ONE* 2012;7:e50180.
- [76] Hamard P, Blondin C, Debbasch C, Warnet J-M, Baudouin C, Brignole F. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:1037–43.
- [77] Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, Hamm G, Grise A. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2012;110:40–63.
- [78] Denoyer A, Godefroy D, Célérier I, Frugier J, Degardin J, Harrison JK, et al. CXCR3 antagonism of SDF-1(5-67) restores trabecular function and prevents retinal

- neurodegeneration in a rat model of ocular hypertension. *PLoS ONE* 2012;7:e37873.
- [79] Bouchemi M, Roubex C, Kessal K, Riancho L, Raveu A-L, Soualmia H, et al. Effect of benzalkonium chloride on trabecular meshwork cells in a new in vitro 3D trabecular meshwork model for glaucoma. *Toxicol In Vitro* 2017;41:21–9.
- [80] Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701–13; discussion 829-830.
- [81] Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268–79.
- [82] The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429–40.
- [83] Bahler CK, Howell KG, Hann CR, Fautsch MP, Johnson DH. Prostaglandins Increase Trabecular Meshwork Outflow Facility in Cultured Human Anterior Segments. *Am J Ophthalmol* 2008;145:114–9.
- [84] Kalouche G, Beguier F, Bakria M, Melik-Parsadaniantz S, Leriche C, Debeir T, et al. Activation of Prostaglandin FP and EP2 Receptors Differently Modulates Myofibroblast Transition in a Model of Adult Primary Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:1816–25.
- [85] Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2010;67:545–54.
- [86] Pattabiraman PP, Rao PV. Mechanistic basis of Rho GTPase-induced extracellular matrix synthesis in trabecular meshwork cells. *Am J Physiol, Cell Physiol* 2010;298:C749-763.
- [87] Torrejon KY, Papke EL, Halman JR, Bergkvist M, Danias J, Sharfstein ST, et al. TGFβ₂-induced outflow alterations in a bioengineered trabecular meshwork are offset by a rho-associated kinase inhibitor. *Sci Rep* 2016;6.
- [88] Maruyama Y, Ikeda Y, Mori K, Yoshii K, Ueno M, Sotozono C, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Ripasudil 0.4% Instillation for the Reduction of Intraocular Pressure in Japanese Open-Angle Glaucoma Patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020.
- [89] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Rhopressa approval letter 208254. 2017.
- [90] Kocczynski CC, Heah T. Netarsudil ophthalmic solution 0.02% for the treatment of patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs Today* 2018;54:467–78.
- [91] Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, Heah T, Ramirez-Davis N, Usner DW, et al. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol* 2018;186:116–27.
- [92] Sakamoto E, Ishida W, Sumi T, Kishimoto T, Tada K, Fukuda K, et al. Evaluation of offset of conjunctival hyperemia induced by a Rho-kinase inhibitor; 0.4% Ripasudil ophthalmic solution clinical trial. *Sci Rep* 2019;9:3755.
- [93] Asrani S, Bacharach J, Holland E, McKee H, Sheng H, Lewis RA, et al. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther* 2020.
- [94] Radell JE, Serle JB. Netarsudil/latanoprost fixed-dose combination for the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs Today* 2019;55:563–74.
- [95] Latina MA, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions. *Exp Eye Res* 1995;60:359–71.

- [96] Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, Franse-Carman L, Marcellino GR, Brownstein MJ. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1500–5.
- [97] Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology* 2001;108:773–9.
- [98] Latina MA, de Leon JMS. Selective laser trabeculoplasty. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:409–19, vi..
- [99] Landers J, Martin K, Sarkies N, Bourne R, Watson P. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology* 2012;119:694–702.
- [100] Hamard P, Lachkar Y. [Non penetrating filtering surgery, evolution and results]. *J Fr Ophtalmol* 2002;25:527–36.
- [101] Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, Macleod A, Broadway DC, King AJ, et al. Trabeculectomy in the 21st Century: A Multicenter Analysis. *Ophthalmology* 2013;120:2532–9.
- [102] Gedde SJ, Feuer WJ, Shi W, Lim KS, Barton K, Goyal S, et al. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 1 Year of Follow-up. *Ophthalmology* 2018;125:650–63.
- [103] Cillino S, Di Pace F, Casuccio A, Cillino G, Lodato G. Deep sclerectomy versus trabeculectomy with low-dosage mitomycin C: four-year follow-up. *Ophthalmologica* 2008;222:81–7.
- [104] Andrew NH, Akkach S, Casson RJ. A review of aqueous outflow resistance and its relevance to microinvasive glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2019.
- [105] Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12:e0183142.
- [106] Wellik SR, Dale EA. A review of the iStent(®) trabecular micro-bypass stent: safety and efficacy. *Clin Ophthalmol* 2015;9:677–84.
- [107] Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Larrosa JM, Fea A, Lemij H, et al. A Randomized Trial of a Schlemm's Canal Microstent with Phacoemulsification for Reducing Intraocular Pressure in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2015;122:1283–93.
- [108] Dorairaj SK, Kahook MY, Williamson BK, Seibold LK, ElMallah MK, Singh IP. A multicenter retrospective comparison of goniotomy versus trabecular bypass device implantation in glaucoma patients undergoing cataract extraction. *Clin Ophthalmol* 2018;12:791–7.
- [109] Körber N. [Canaloplasty ab interno - a Minimally Invasive Alternative]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017;234:991–5.
- [110] Grover DS, Godfrey DG, Smith O, Feuer WJ, Montes de Oca I, Fellman RL. Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy, ab interno trabeculotomy: technique report and preliminary results. *Ophthalmology* 2014;121:855–61.
- [111] Richter GM, Coleman AL. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol* 2016;10:189–206.
- [112] Perinchery SM, Shinde A, Fu CY, Jeessmond Hong XJ, Baskaran M, Aung T, et al. High resolution iridocorneal angle imaging system by axicon lens assisted gonioscopy. *Sci Rep* 2016;6:30844.
- [113] Yasuno Y, Yamanari M, Kawana K, Miura M, Fukuda S, Makita S, et al. Visibility of trabecular meshwork by standard and polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2010;15:061705.
- [114] King BJ, Burns SA, Sapoznik KA, Luo T, Gast TJ. High-Resolution, Adaptive Optics

- Imaging of the Human Trabecular Meshwork In Vivo. *Transl Vis Sci Technol* 2019;8:5.
- [115] Lin C, Wu X. Curcumin Protects Trabecular Meshwork Cells From Oxidative Stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4327–32.
- [116] Kalouche G, Boucher C, Coste A, Debussche L, Orsini C, Baudouin C, et al. Prostaglandin EP2 receptor signaling protects human trabecular meshwork cells from apoptosis induced by ER stress through down-regulation of p53. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863:2322–32.
- [117] Wang EX, Jiang X. Stem cells from trabecular meshwork cells can secrete extracellular matrix. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;523:522–6.
- [118] Kelley MJ, Rose AY, Keller KE, Hessle H, Samples JR, Acott TS. Stem cells in the trabecular meshwork: present and future promises. *Exp Eye Res* 2009;88:747–51.
- [119] Rouboux C, Godefroy D, Mias C, Sapienza A, Riancho L, Degardin J, et al. Intraocular pressure reduction and neuroprotection conferred by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an animal model of glaucoma. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:177.
- [120] Ding QJ, Zhu W, Cook AC, Anfinson KR, Tucker BA, Kuehn MH. Induction of Trabecular Meshwork Cells From Induced Pluripotent Stem Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7065–72.
- [121] Zhu W, Godwin CR, Cheng L, Scheetz TE, Kuehn MH. Transplantation of iPSC-TM stimulates division of trabecular meshwork cells in human eyes. *Sci Rep* 2020;10:2905.
- [122] Zhu W, Jain A, Gramlich OW, Tucker BA, Sheffield VC, Kuehn MH. Restoration of Aqueous Humor Outflow Following Transplantation of iPSC-Derived Trabecular Meshwork Cells in a Transgenic Mouse Model of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:2054–62.
- [123] Castro A, Du Y. Trabecular Meshwork Regeneration - A Potential Treatment for Glaucoma. *Curr Ophthalmol Rep* 2019;7:80–8.