



Des spirales de bulles

Les auteurs ont découvert ce motif par hasard en expérimentant avec une huile de silicone de haute viscosité (30 000 centistokes), à un débit élevé (0,14 millilitre par seconde) et à de faibles hauteurs de chute (3 à 4 centimètres). Les spirales ont toujours cinq branches. Elles naissent parce que le centre de l'enroulement n'est pas fixe, mais décrit un cercle. Aux points de croisement entre les boucles successives du filament liquide qui s'enroule, des bulles d'air sont facilement piégées. La position des points de piégeage migre lentement autour d'un cercle tandis que les bulles précédentes sont entraînées radialement par le fluide qui s'étale. Les spirales résultent de la combinaison de ces deux mouvements.

par un bilan de forces différent (voir l'encadré page 32).

Ayant déterminé les grands types d'enroulements, nous pensions avoir brossé un tableau assez complet – à tort. Des expériences complémentaires, menées à titre exploratoire et sans idées préconçues, ont révélé des phénomènes nouveaux et remarquables.

Le premier est l'apparition de magnifiques ondes spirales de bulles d'air dans la mince couche de fluide qui s'écarte du filament en train de s'enrouler (voir la photographie ci-dessus). Elles se forment quand les boucles successives du filament sont légèrement décalées l'une par rapport à l'autre, piégeant de petites poches d'air. Mais nous ne comprenons toujours pas ce qui confère à ces spirales leur forme précise, ni pourquoi elles ne se créent que dans une plage étroite de valeurs de la viscosité, du débit et de la hauteur de chute du fluide.

Nous avons également joué avec des huiles de silicone de viscosité beaucoup plus faible. Ces fluides s'enroulent beau-

coup plus rapidement (jusqu'à 2 000 fois par seconde) et il nous a donc fallu des caméras rapides pour enregistrer leur comportement. Les fluides peuvent s'enrouler et même se plier de façons bien plus complexes (voir l'encadré page 34). Un état donné persiste longtemps en l'absence de perturbation, mais bascule soudainement dans un autre si l'on donne au dispositif un petit coup bien sec.

Dans toutes les expériences décrites ci-dessus, le fil de liquide tombait sur une surface immobile. Mais d'autres effets peuvent apparaître si la surface et la source de liquide sont en mouvement relatif, comme ont pu l'observer l'artiste américain Jackson Pollock avec ses tableaux d'*action painting* ou les fabricants de textiles avec des fils de polymère fondu.

Couler sur un tapis roulant

En 2006, à l'Université de Cambridge en Grande Bretagne, nos collègues Keith Moffat, Sunny Chiu-Webster et John Lister ont étudié ces situations en utilisant une sorte de « machine à coudre du fluide ». Ce dispositif extrude un filament de fluide visqueux sur un tapis qui roule horizontalement à vitesse constante. À grande vitesse, le fil tiré laisse une trace rectiligne sur le tapis. Mais quand le tapis avance plus lentement, des motifs irréguliers plus complexes émergent : des méandres, des boucles qui alternent, des doubles enroulements et même une forme en W.

Nous avons encore beaucoup de chemin à faire avant de comprendre parfaitement les cordes liquides. L'une des grandes priorités est de comprendre le mécanisme qui engendre les ondes spirales de bulles. Pourquoi le centre de l'enroulement se met-il à décrire une trajectoire distincte ? Un autre objectif est de modéliser l'enroulement secondaire complexe qui se produit dans les fluides de faible viscosité.

Nous projetons aussi d'étendre notre exploration à des systèmes plus exotiques, notamment des fluides complexes qui réagissent de façon inhabituelle aux forces appliquées, ainsi que des fluides électriquement chargés qui s'enroulent à des échelles micrométrique ou nanométrique dans un champ électrique. À en juger par nos expériences passées, bien d'autres surprises nous attendent. ■

■ SUR LE WEB

Instructions pour réaliser vos propres expériences et des liens vers des vidéos d'enroulements de cordes liquides : ScientificAmerican.com/feb2014/coils

■ BIBLIOGRAPHIE

A. Javadi et al., *Delayed capillary breakup of falling viscous jets*, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 110, 144501, 2013.

N. M. Ribe, M. Habibi et D. Bonn, *Liquid rope coiling*, *Annual Review of Fluid Mechanics*, vol. 44, pp. 249-266, 2012.

P.-Th. Brun, *Dynamique des filaments élastiques et visqueux*, thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie, 17 septembre 2012.

A. Herczyński et al., *Painting with drops, jets, and sheets*, *Physics Today*, vol. 64, pp. 31-36, juin 2011.

Mieux traiter le glaucome

Christophe Baudouin, Alexandre Denoyer et William Rostène

Les traitements actuels de cette maladie de l'œil ont leurs limites. Mais de nouvelles pistes se dessinent pour les améliorer et pour en proposer d'autres, qui agiraient à un stade plus précoce.

Le glaucome est l'une des maladies graves de l'œil les plus fréquentes. Deuxième cause de cécité dans le monde après la cataracte, il touche 50 à 60 millions de personnes, dont 6 à 7 millions sont aveugles. On estime qu'environ 800 000 personnes sont traitées en France pour un glaucome, mais que 400 000 à 500 000 autres présentent cette maladie sans le savoir.

Le glaucome est en effet une pathologie sournoise que l'on ne ressent en général pas : il est souvent indolore et atteint la vision de façon progressive, en commençant par les côtés. Ce n'est que dans les formes tardives, très avancées, que l'on se rend compte d'un déficit visuel menaçant. En revanche, la perte de vision est définitive : lorsque la vision centrale est atteinte, le handicap visuel est majeur et irréversible. Ainsi, seul un dépistage systématique passé la quarantaine permet le diagnostic et, donc, une réponse thérapeutique précoce et adaptée.

Le glaucome est une neuropathie optique, c'est-à-dire une maladie qui détruit le nerf optique. Dans la plupart des cas, cette

destruction est causée par une surpression oculaire chronique. Aujourd'hui, les traitements médicamenteux – qui constituent la première thérapie, avant le laser et la chirurgie – se bornent à réduire la pression oculaire afin d'éviter la neuropathie optique ou d'empêcher sa progression vers la cécité. Mais ces traitements – des gouttes instillées dans l'œil – ont leurs limites, car, utilisés sur le long terme, ils peuvent endommager la surface oculaire.

Depuis quelques années, l'amélioration de ces traitements est ainsi devenue un enjeu scientifique et pharmacologique de premier plan. Parallèlement, une meilleure compréhension des mécanismes en jeu dans la survenue du glaucome ouvre de nouvelles perspectives pour traiter de façon précoce la pathologie, voire pour la faire régresser. Du dépistage, toujours plus précis, aux nouvelles pistes de traitement, voici les dernières avancées thérapeutiques dans la prise en charge de cette maladie.

Il existe deux grandes familles de glaucomes selon l'anatomie de l'œil, et plus particulièrement de l'angle iridocornéen – la structure formée par la cornée

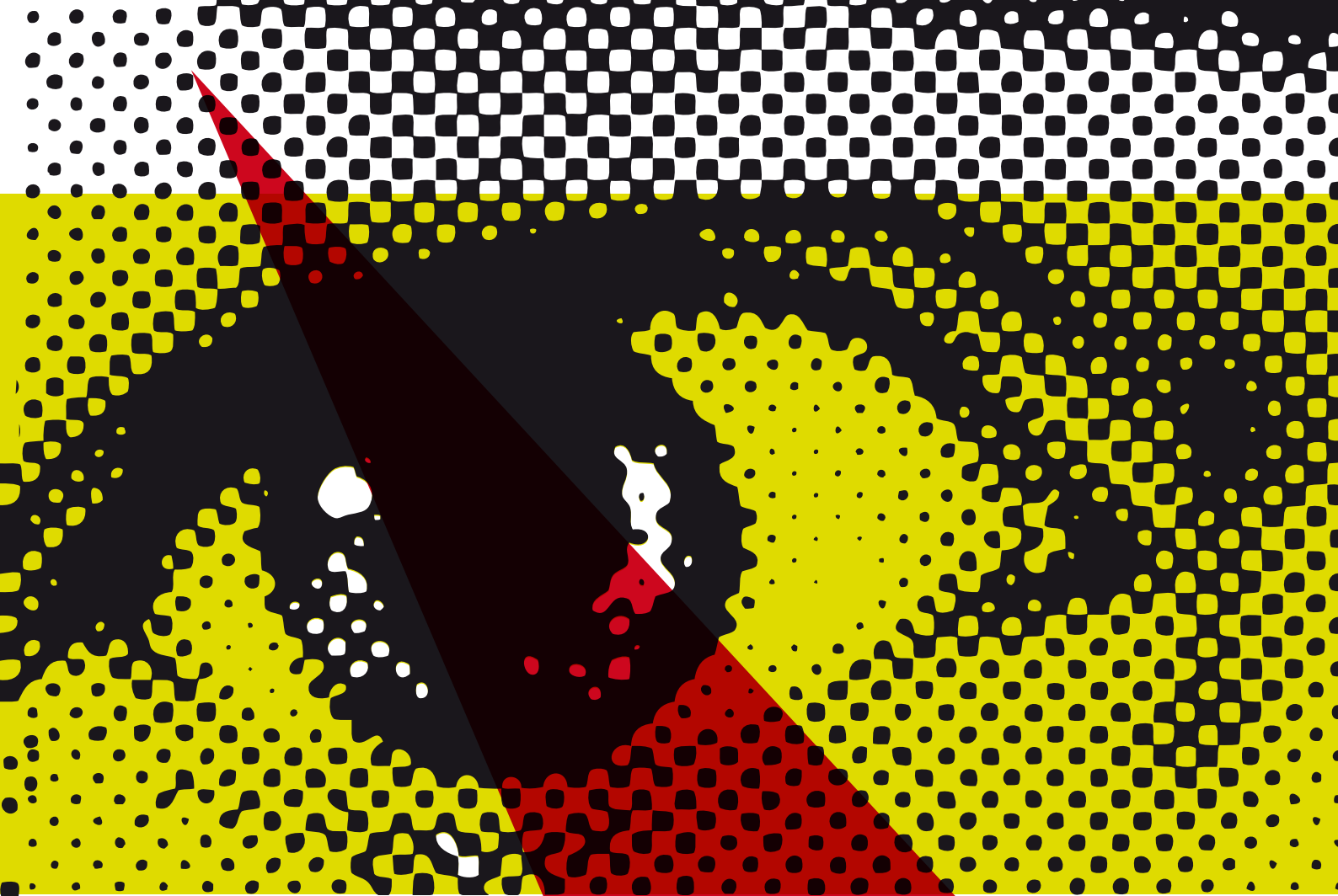
L'ESSENTIEL

■ Deuxième cause de cécité dans le monde, le glaucome est une destruction progressive du nerf optique liée à une surpression oculaire.

■ Les traitements visant à réduire la pression oculaire sont la première ligne thérapeutique, avant les lasers et la chirurgie.

■ Mais leur administration au long cours peut endommager la surface oculaire, notamment à cause des conservateurs.

■ De nouvelles approches offrent des pistes pour éliminer les conservateurs ou pour cibler les causes de surpression oculaire.



et l'iris (voir l'encadré page 38). C'est par l'angle iridocornéen qu'est évacuée l'humeur aqueuse, le liquide qui remplit les chambres antérieure (entre la cornée et l'iris) et postérieure (entre l'iris et le cristallin) de l'œil. L'humeur aqueuse est le principal régulateur de la pression oculaire: tant qu'elle circule librement à travers l'angle iridocornéen, la pression est équilibrée. Mais dès que la circulation est bloquée, la pression intra-oculaire augmente. Les deux familles de glaucomes sont définies par le type de mécanisme qui bloque la circulation de l'humeur aqueuse.

Une mauvaise circulation du liquide oculaire

En temps normal, le liquide situé dans la chambre antérieure de l'œil est évacué par le fond de l'angle iridocornéen, constitué d'un tissu perméable (des fibres enchevêtrées), le trabéculum, qui sert de filtre. Lorsque la structure anatomique de l'œil est normale, mais que le trabéculum est altéré, en général pour des raisons d'origine génétique, donc familiale, le glaucome est dit à

angle ouvert. Le filtre retient les liquides de l'œil, la pression monte. Le glaucome est la conséquence de cette hypertonie oculaire: la surpression se répartissant dans l'ensemble de la sphère oculaire, elle retient sur la structure la plus sensible à une pression excessive, le nerf optique.

Le nerf optique est constitué des prolongements – les axones – des neurones de la rétine qui reçoivent l'information visuelle (les formes et les couleurs sont captées à la surface de la rétine par des cellules photoréceptrices qui livrent l'information aux neurones de la rétine *via* plusieurs intermédiaires cellulaires). Les neurones rétiniens transmettent l'information visuelle au cerveau *via* les axones qui constituent le nerf optique. L'hypertonie entraîne la destruction progressive de ces neurones, et donc du nerf optique. Cette destruction définit le glaucome.

La plupart des glaucomes à angle ouvert sont ainsi dus à une hypertonie oculaire, même s'il existe des exceptions: certains glaucomes à composante neurologique ou vasculaire, dits à pression normale, peuvent entraîner des dégâts similaires.

L'autre famille de glaucomes, dits par fermeture de l'angle, rassemble les glaucomes liés à une structure anatomique anormale de l'angle iridocornéen. Lorsque l'angle est trop serré, l'accès de l'humeur aqueuse au trabéculum peut être difficile, voire bloqué. Les globes oculaires de petit diamètre, l'hypermétropie ou certaines particularités anatomiques de l'iris favorisent cette affection. En outre, ce phénomène est particulièrement marqué la nuit, lorsque la pupille se dilate dans l'obscurité: l'iris avance et peut entrer en contact avec la cornée, bloquant ainsi l'accès des liquides oculaires au trabéculum. L'humeur aqueuse ne peut plus sortir, la pression monte, ce qui entraîne de même une destruction du nerf optique.

Les glaucomes par fermeture de l'angle peuvent se manifester brutalement par de grandes crises nocturnes, douloureuses, spectaculaires, très destructrices, nécessitant un traitement en urgence, ou par des crises moins violentes, entraînant peu ou pas de douleur, qui détruisent le nerf optique sans que l'on s'en aperçoive, de façon rapide et irréversible. Ces glaucomes

sont particulièrement agressifs et, s'ils ne sont pas détectés à temps, sont sources de cécité ou de malvoyance définitive alors que leur traitement préventif ou curatif est relativement simple.

Dans le monde, les deux types de glaucomes s'équilibrent en fréquence. En France et dans les pays occidentaux, le glaucome à angle ouvert est plus fréquent que le glaucome par fermeture de l'angle, mais tous deux constituent des enjeux importants de l'ophtalmologie en termes de dépistage, d'exploration et de traitement.

Dépister et surveiller le glaucome

La plupart des glaucomes sont dépistés par des ophtalmologistes au cours d'un examen oculaire de routine. La mesure de la pression oculaire est systématique chez le spécialiste. Associée à l'examen du nerf optique, voire à des explorations

plus élaborées, cette mesure permet de dépister l'existence d'un glaucome, d'évaluer les mécanismes et de mesurer sa gravité. Le caractère familial du glaucome à angle ouvert peut aussi faire découvrir cette maladie chez des enfants ou des parents de patients glaucomateux. Cette information est essentielle, car lorsque le glaucome est détecté tôt, le traitement est efficace : il empêche que le handicap visuel ne se développe.

Quatre principaux paramètres interviennent dans le diagnostic et l'évaluation du glaucome : la pression oculaire, l'angle iridocornéen, l'aspect du nerf optique et le champ visuel.

Actuellement mesurée à l'aide de tonomètres entrant en contact avec l'œil ou de systèmes sans contact à air pulsé, la pression oculaire sera bientôt enregistrée par des capteurs sur 24 heures.

L'angle iridocornéen peut être évalué à l'aide de techniques d'imagerie particuliè-

rement performantes, la tomographie par cohérence optique et la biomicroscopie ultrasonique de haute résolution. Fondées sur la mesure de la réflexion de faisceaux laser dans le proche infrarouge ou d'ultrasons sur les parois, ces techniques permettent de visualiser les structures micrométriques à l'intérieur des tissus biologiques et de suivre leur évolution en fonction de la lumière et de l'obscurité (voir les figures 1a et 1b).

L'aspect du nerf optique est visible par un fond d'œil (voir la figure 1d). Son analyse par microscopie à balayage laser (imagerie confocale) permet en outre de mesurer précisément la perte des fibres nerveuses du nerf optique.

Enfin, l'examen du champ visuel mesure le retentissement du glaucome sur la vision, en particulier périphérique, qui est longtemps la seule touchée.

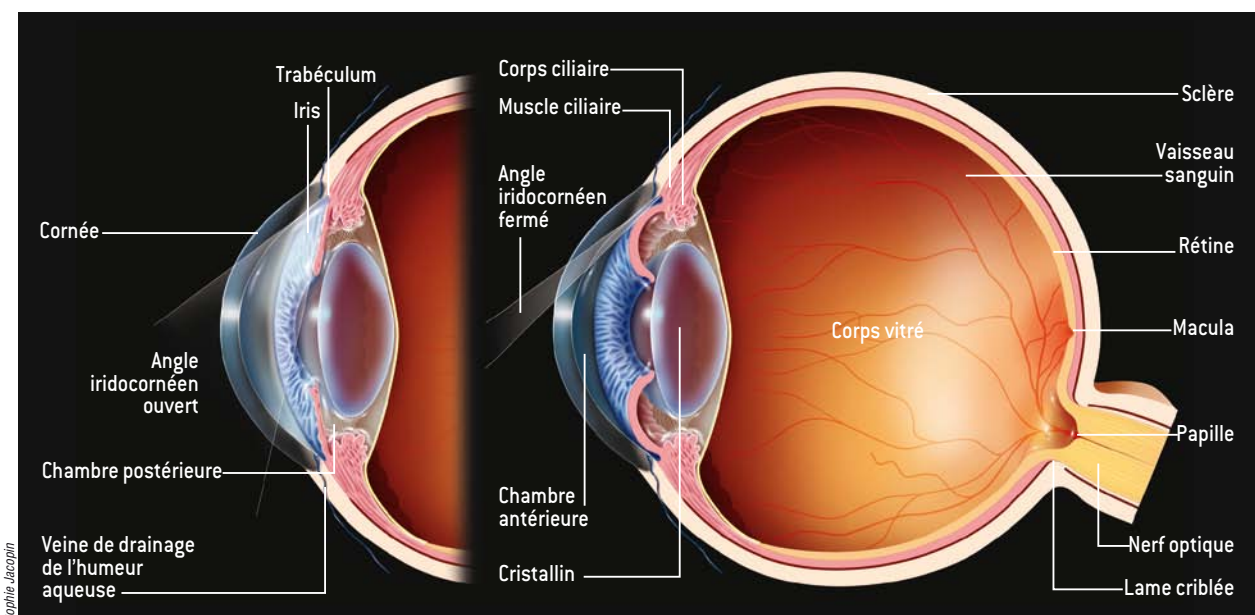
Tous ces systèmes bénéficient de techniques automatisées permettant un diagnostic précis et un suivi rigoureux. La maladie

L'ANATOMIE DE L'ŒIL GLAUCOMATEUX

On distingue deux types de glaucome, en fonction de l'anatomie de l'œil. Le glaucome à angle ouvert (à gauche) n'est pas causé par une anomalie anatomique. L'angle formé par la cornée et l'iris – l'angle iridocornéen – est normal. En revanche, le filtre qui constitue le fond de cet angle, le trabéculum, est altéré, en général pour des raisons d'origine génétique. Dans un œil sain, l'humeur aqueuse, le liquide qui remplit les chambres antérieure et postérieure de l'œil, est évacuée à travers le trabéculum, ce qui équilibre la pression intra-oculaire. Dans un glaucome à angle ouvert, le trabéculum retient l'humeur aqueuse, ce qui fait mon-

ter la pression intra-oculaire. La surpression détruit peu à peu les neurones qui partent de la rétine et constituent le nerf optique. Il en résulte une diminution progressive du champ de vision, de la périphérie au centre.

Le glaucome par fermeture d'angle (à droite) est quant à lui dû à une anomalie anatomique. L'angle iridocornéen est anormalement serré, ce qui bloque l'accès de l'humeur aqueuse au trabéculum. L'effet est d'autant plus prononcé qu'il fait sombre, car lorsque la pupille se dilate, l'iris avance et peut entrer en contact avec la cornée (l'accès est bloqué).



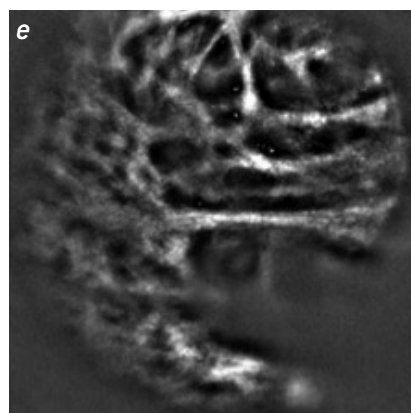
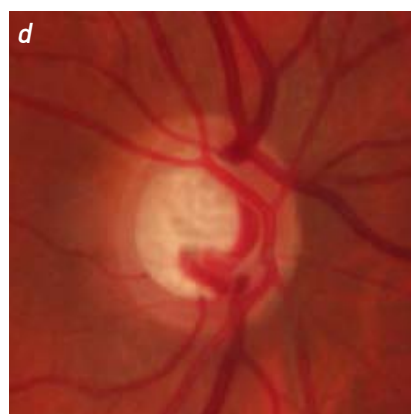
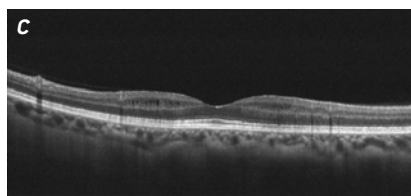
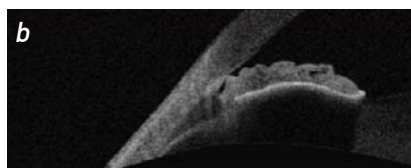
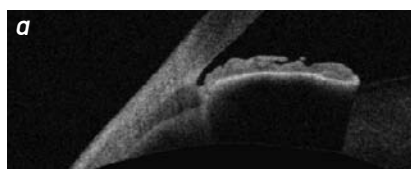
étant irréversible, il s'agit de vérifier que le traitement administré stabilise les lésions du nerf optique et que la vue ne baisse plus. Depuis peu utilisées pour analyser le nerf optique, les techniques de tomographie par cohérence optique fournissent des analyses ultrarapides de l'épaisseur des différentes couches de cellules de la rétine, en particulier de l'ensemble des fibres nerveuses à l'endroit où elles convergent pour former le nerf optique (la papille) et de la population de neurones qui entoure la macula, la zone de la rétine située dans l'axe de la pupille. L'amincissement, puis l'atrophie de ces couches sont des signes de glaucome (voir la figure 1c).

Ces techniques sont particulièrement intéressantes dans les formes précoces, car la destruction des fibres nerveuses précède la perte fonctionnelle détectée par l'évaluation du champ visuel. Les développements actuels se portent vers l'étude par optique adaptative de deux zones précises, la papille et la lame criblée, l'endroit où les fibres nerveuses traversent la membrane qui enveloppe l'œil, la sclère.

Empruntée à l'astronomie, cette technique d'imagerie permet de corriger en temps réel les aberrations optiques liées à l'inhomogénéité intra-oculaire, à l'aide d'un miroir déformable placé en amont de la détection d'images (la forme du miroir est ajustée en permanence grâce aux informations transmises par un analyseur de surface). L'optique adaptative offre la possibilité de visualiser avec une précision inégalée les pores de la lame criblée et leurs modifications dans le glaucome (voir la figure 1e). Certaines modifications, telles que des altérations de leur orientation ou de leur forme, ou une fusion de certains pores, seraient des signes précoces d'atteinte, voire des facteurs de risque.

Des traitements de plus en plus efficaces

Le glaucome par fermeture de l'angle repose sur des mouvements de l'iris d'arrière en avant en fonction de la luminosité. Lorsque ce mécanisme a été identifié, il peut être bloqué en pratiquant, à l'aide d'un laser, un microtrou dans la paroi de l'iris (iridotomie) ou une contraction de la périphérie de l'iris pour l'aplatir et l'empêcher d'entrer en contact avec la cornée (iridoplastie). Ces traitements sont souvent très efficaces. En cas d'échec, ils peuvent être complétés



1. PLUSIEURS PARAMÈTRES aident à diagnostiquer le glaucome. La mesure de l'angle irido-cornéen en tomographie par cohérence optique permet d'évaluer son ouverture à la lumière [a] et sa fermeture à l'obscurité [b]. La détection de microkystes dans les couches cellulaires de la rétine, observées par la même technique, est signe d'un glaucome [c], de même qu'une papille optique excavée (creusée en son centre) en fond de l'œil [d, tache blanche] ou une altération des pores de la lame criblée, observée par optique adaptative [e].

par l'ablation chirurgicale d'une partie du trabéculum (trabéculotomie).

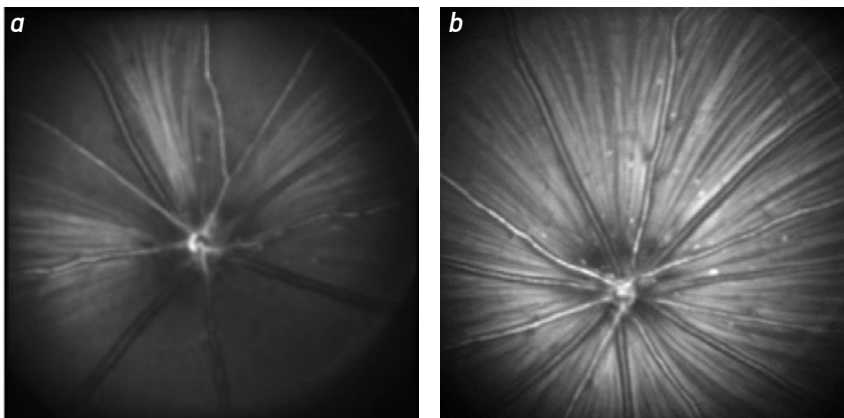
En revanche, le glaucome chronique à angle ouvert relève le plus souvent d'un traitement médical. La pression est modérément élevée et un arsenal thérapeutique de plus en plus riche a été développé pour la faire baisser à un niveau de sécurité, qui permet de ralentir ou de bloquer l'atteinte du nerf optique.

Pendant près d'un siècle, rares étaient les molécules connues abaissant la pression oculaire. L'efficacité des traitements était moyenne et leur tolérance, médiocre. Jusqu'au milieu des années 1990, la pilocarpine et les dérivés de l'adrénaline, qui améliorent l'élimination de l'humeur aqueuse, ou les bêtabloquants, qui en diminuent la synthèse, étaient les seuls traitements médicaux du glaucome à angle ouvert. Lorsqu'ils n'étaient pas suffisants ou trop mal tolérés, le recours à la chirurgie devenait inévitable. La chirurgie consiste à libérer, sous anesthésie locale, le filtre constitué par le trabéculum, en y créant une ouverture par laquelle l'humeur aqueuse s'évacuera, ou en nettoyant les couches anormales de ce filtre (sclérectomie profonde non perforante). Cette microchirurgie permet d'augmenter la perméabilité du filtre, ce qui réduit la pression oculaire et, par conséquent, son impact négatif sur le nerf optique.

Ces techniques sont toujours très utilisées. Mais, depuis une quinzaine d'années, sont apparues nombre de nouvelles molécules qui ont augmenté l'efficacité du traitement médical du glaucome. En particulier, les prostaglandines, par leur efficacité et leur très bonne tolérance globale, sont devenues, quelques années après l'arrivée de la première prostaglandine oculaire en 1996, la principale famille de molécules prescrites pour traiter le glaucome. Cette nouvelle classe thérapeutique permet d'ouvrir une voie parallèle de « dérivation » de l'humeur aqueuse (la voie uvéosclérale), qui entraîne de façon mécanique une diminution de la pression intra-oculaire globale.

Les bêtabloquants sont aussi très utilisés, seuls ou en association avec une autre molécule, en particulier une prostaglandine, leurs actions pharmacologiques étant complémentaires. Au début des années 2000 en effet, un concept nouveau, les associations dites fixes, a permis de mêler deux molécules actives dans le même collyre (en général une prostaglandine et un bêtabloquant) sans que leur activité n'en soit

Sauf mention contraire, l'iconographie est des auteurs



2. UN RAT ATTEINT D'UN GLAUCOME perd des neurones de la rétine, comme chez l'homme. Observés au microscope, ils ne sont plus que quelques-uns à se rejoindre pour former le nerf optique (a). En revanche, un réseau normal est maintenu (b) lorsque le rat est traité au moyen d'une molécule étudiée par les auteurs (un antagoniste du récepteur CXCR3).

perturbée. Ces associations facilitent la vie des patients en diminuant le nombre d'instillations quotidiennes. Surtout, elles améliorent la tolérance locale, car les gouttes, en contrepartie de leur efficacité, restent irritantes pour les yeux qui les reçoivent pendant des dizaines d'années.

De fait, l'enjeu de la tolérance est devenu, après celui de l'efficacité, la principale cible de l'industrie pharmaceutique et des spécialistes du glaucome. En particulier, la découverte que le conservateur des collyres lui-même crée des irritations parfois difficilement supportables (sécheresse oculaire, réactions allergiques, inflammation des paupières, larmolement...) a conduit à une prise de conscience : un traitement mal toléré sera soit non pris, avec des oublis volontaires ou non, soit peu efficace sur des yeux devenant de plus en plus fragilisés. En d'autres termes, un œil *maltraité* devient à la longue un œil *mal traité*.

Ne pas conserver... les conservateurs

La réglementation exige que tout flacon de collyre contienne un conservateur pour éviter, ou plutôt retarder, la contamination de la solution après son ouverture. Ces conservateurs doivent tuer les germes susceptibles de devenir pathogènes lors d'une éventuelle introduction à la surface de l'œil, mais sans altérer les tissus oculaires – une gageure que l'industrie pharmaceutique tente de résoudre depuis des décennies.

Nombre de médicaments à action locale, efficaces et en général bien tolérés, ont ainsi été mis à la disposition des

■ LES AUTEURS

Christophe BAUDOUIN, professeur et chef de service au Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, est directeur de l'équipe Chimioquinas et glaucome, à l'Institut de la vision, à Paris.

Alexandre DENOYER, docteur en médecine et ès sciences, est ophtalmologiste au Centre hospitalier des Quinze-Vingts et chercheur Inserm à l'Institut de la vision.

William ROSTÈNE est directeur de recherche émérite Inserm à l'Institut de la vision.

■ BIBLIOGRAPHIE

F. Brignole-Baudouin *et al.*, A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, *PLoS One*, vol. 7, e50180, 2012.

A. Denoyer *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*, vol. 7, e37873, 2012.

W. Rostène *et al.*, Neurochemokines : a menage a trois providing new insights on the functions of chemokines in the central nervous system, *J. Neurochem.*, vol. 118, pp. 680-694, 2011.

ophtalmologistes, médicaments où peu à peu disparaissaient les produits les plus toxiques ou allergisants, tels le mercure ou la chlorhexidine. Aussi, à première vue, à l'exception de quelques cas d'allergie aiguë survenant dans les heures ou les jours suivant l'instauration d'un traitement, la plupart des médicaments de l'ophtalmologie moderne semblent bien tolérés, même en utilisation prolongée.

Pourtant, une évaluation plus fine montre que la surface oculaire et, par là même, le confort des patients, sont souvent beaucoup plus touchés qu'il n'y paraît par ces traitements locaux. Dans une étude réalisée en 2002, Wolfgang Bernauer, de l'Université de Zurich, estime que 24 pour cent des maladies de la surface oculaire sont dues à un traitement local. Outre les simples problèmes de confort, des anomalies graves peuvent se développer à bas bruit et ne se manifester que tardivement, parfois de façon inattendue.

Le chlorure de benzalkonium : plus toxique qu'il n'y paraît

Au laboratoire, nous avons montré que le chlorure de benzalkonium, devenu le principal conservateur des collyres modernes en raison du taux assez faible d'allergies à court terme associées, perturbe l'œil en surface et en profondeur. Dans les collyres, sa concentration varie entre 0,004 et 0,02 pour cent. À de telles concentrations, cette molécule pouvait être toxique non seulement pour les germes contre lesquels il doit lutter, mais aussi pour la surface oculaire, car il déstabilise le film lacrymal.

Sécrété en permanence par l'œil, le film lacrymal protège sa surface (il forme aussi les larmes lorsqu'il s'échappe de l'œil). Il est constitué de trois couches dont deux, une couche de cellules nommées mucocytes et une phase lipidique, sont essentielles à sa stabilité et à la protection de la surface oculaire. Or même à très faible concentration (celle des collyres actuellement commercialisés), le chlorure de benzalkonium détruit les mucocytes et dissout la phase lipidique, ce qui entraîne une sécheresse oculaire. De plus, la sécheresse oculaire provoque un stress osmotique (la concentration des composés de part et d'autre de la cornée n'est plus à l'équilibre) qui accentue la toxicité du conservateur.